

28
24

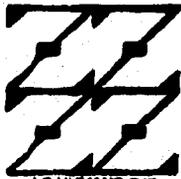


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**SEROPREVALENCIA DE HELICOBACTER PYLORI
EN LA REPUBLICA MEXICANA EN POBLACION DE
DIFERENTES EDADES Y NIVEL SOCIOECONOMICO**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
CARMINA JIMENEZ RAMIREZ



LO HUMANO ES
DE NUESTRA REFLEXION

Director de Tesis: M. en C. Margarita Camorlinga Ponce
Asesor de Tesis: Q.F.B. Roberto González Meléndez

JULIO DE 1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

El presente trabajo fué realizado en el laboratorio de Bacteriología de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias ubicada en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS y fué apoyado por CONACyT (0524P-M9506).

DEDICATORIAS

*A mi Papá Manuel,
Donde quiere que esté.....*

*A mi Madre
Por todo el cariño, apoyo y comprensión que siempre me ha dado.*

*A mi Tía Consuelo
Por considerarme como una hija y por su ayuda de siempre.*

*A mis Hermanas:
Mayra, por haberme dado la oportunidad de continuar con mis estudios
y por su apoyo económico durante toda la carrera.
Delia, por haberme brindado su ayuda cuando estuvo a su alcance.*

AGRADECIMIENTOS

A:

Q.F.B. Roberto Cruz Gonzalez Melendez

Por haber dedicado un gran espacio de su tiempo en la asesoría del trabajo, por sus conocimientos, consejos y puntos de vista que fueron de gran ayuda.

M. en C. Margarita Camorlinga Ponce

Por haber compartido sus conocimientos y experiencia profesional y por la ayuda y facilidades otorgadas durante el desarrollo del trabajo.

A todo el personal del laboratorio de Bacteriología de la U.I.M.E.I.P que colaboró de una forma u otra en la realización de éste trabajo. Especialmente:

Dr. Javier Torres López

Dr. Felipe González

INDICE

Resumen	1
Introducción	2
Fundamentación Teórica	3
Planteamiento del problema	19
Objetivos	20
Hipótesis.	20
Diseño de Investigación	21
Material y Métodos	23
Resultados	30
Discusion de Resultados.	45
Conclusiones	51
Anexo 1.	52
Bibliografía	55

RESUMEN

En el presente estudio se evaluó la seroprevalencia de anticuerpos IgG contra *Helicobacter pylori* en la República Mexicana en una población de 11,658 sueros procedentes de hombres y mujeres entre edades de 1 a 98 años y que pertenecían a diferentes entidades y niveles socioeconómicos a través de la técnica inmunoenzimática conocida como ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), usando como antígeno un extracto total de 3 cepas aisladas de pacientes mexicanos. Los sueros fueron proporcionados por el Banco de Sueros del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE) SS, D.F. La prevalencia de anticuerpos IgG contra *H.pylori* que se obtuvo en la República Mexicana fué de 66.52% y se incrementó significativamente con la edad ($p < 0.05$) de tal manera que a la edad de 10 años más del 50% de la población presenta anticuerpos. Las mujeres presentaron mayor seroprevalencia (67.58%) que los hombres (64.95%). En el nivel socioeconómico alto la prevalencia fué de 63.59% y en el nivel socioeconómico bajo fué de 68.68%. Por lo tanto, la seroprevalencia de anticuerpos contra *H.pylori* en la población de estudio se incrementa con la edad, es más alta en mujeres que en hombres, es menor en un nivel socioeconómico alto y mayor en un nivel socioeconómico bajo, pero en las regiones socioeconómicas no se observó éste comportamiento.

INTRODUCCION

Helicobacter pylori, antes llamado ***Campylobacter pylori***, ha generado gran interés desde su aislamiento y caracterización en mucosa gástrica en 1983. Varios estudios que se han hecho sugieren que ésta bacteria juega un papel importante en la etiología de la gastritis antral, úlcera gástrica y duodenal y posiblemente cáncer gástrico.

Los métodos más usados para la detección de ***H.pylori*** incluyen: cultivo del microorganismo y su observación visual en biopsias de la mucosa gástrica, el uso de la prueba de aliento con urea marcada radioactivamente y la detección de anticuerpos IgG séricos mediante la técnica de ELISA.

H.pylori está distribuido mundialmente; en estudios realizados en países desarrollados y subdesarrollados se ha visto que la seroprevalencia se incrementa con la edad y se asocia con una clase socioeconómica baja, también se vé influida por la raza y el grupo étnico. En México no hay mucha información disponible sobre la seroprevalencia de ***H.pylori*** por lo que es de gran importancia conocer éste dato ya que permitirá establecer medidas preventivas contra ***H.pylori***.

El objetivo de éste estudio fué conocer la seroprevalencia de anticuerpos IgG contra ***H.pylori*** en la población mexicana así como las características socioeconómicas, de edad y de sexo asociadas a la población con mayor seroprevalencia.

FUNDAMENTACION TEORICA

ANTECEDENTES DE *Helicobacter pylori*

En 1938 Doengues J.L. encontró microorganismos en el 43% de necropsias de estómago a las que llamó "espiroquetas" pero no concluyó nada acerca de ellas. Posteriormente en 1940 Freedburg y Barron observaron que éstas "espiroquetas" colonizaban tejido gástrico; con el tiempo se encontraron estructuras que indicaron que no correspondían a una espiroqueta (1).

En 1983 J. Robin Warren y Barry Marshall en Australia describieron en biopsias de pacientes con gastritis la presencia de un bacilo curvo con uno o más flagelos y que se parecía al Género *Campylobacter* (1-4). Los microorganismos de éste Género son microaerofílicos y crecen en agar chocolate a 42°C mostrándose como una capa delgada transparente en 3 a 4 días. Miden 0.5 µm de diámetro y 2.5 µm en longitud observándose como espirales cortos con uno o dos flagelos al final de la célula (1,2,5,6). Al identificar la bacteria con pruebas específicas se encontró un contenido en DNA de citosina + guanina de 38 % en mol que corresponde al Género *Campylobacter* (2,7,8).

Esta bacteria se encontró bajo la capa de moco del área secretora ácida cercana al esfínter pilórico y se le denominó *Campylobacter pyloridis* el cual definió el sitio donde la bacteria fué encontrada (2,7). Posteriormente se observó que el nombre era gramáticamente incorrecto y por lo tanto se le cambió a *Campylobacter pylori* (7). Con el tiempo se encontraron diferencias entre *C.pylori* y los verdaderos microorganismos del Género *Campylobacter* como estructura flagelar ya que tiene un solo flagelo no envainado en uno o ambos extremos de la célula (1,2,9), mientras que la nueva bacteria tiene de 4 a 5 flagelos envainados en un polo (2,9), otras diferencias fueron en composición celular ácido-grasa (7,10), quinonas respiratorias (10), características de desarrollo, secuencia de RNA ribosomal (7) y capacidad enzimática las cuales indicaban que la bacteria no pertenecía

a este género (3,4,7,8,19). Por lo tanto, en Octubre de 1989 el International Journal of Systematic Bacteriology propuso el nombre de *Helicobacter pylori* el cual refleja la apariencia helicoidal del bacilo y con el que actualmente se le denomina (7,8).

CARACTERISTICAS GENERALES DE *H.pylori*

Helicobacter pylori es un bacilo Gram negativo curvo, de $3 \mu\text{m} \times 0.5 \mu\text{m}$ y posee de 4 a 6 flagelos polares envainados. Es microaerofílico y crece en agar chocolate ó agar sangre a 37°C . Tarda en crecer de 3 a 4 días y forma colonias pequeñas, no pigmentadas, convexas, de 1 mm de diámetro que le dan el aspecto de una capa delgada transparente (2,5,8,10). En cultivos viejos presenta formas cocoides (2,10). Produce una gran cantidad de enzimas como oxidasa, catalasa y principalmente ureasa (6,8,10). Es negativo a las siguientes pruebas bioquímicas: producción de H_2S , producción de indol, reducción de nitratos a nitritos, fermentación de glucosa e hidrólisis del hipurato (2,6). Es sensible a tetraciclina, eritromicina, kanamicina, gentamicina y penicilina y es resistente a ácido nalidíxico (2,10,11) y compuestos que contienen bismuto (4). Tiene una afinidad hidrofóbica mayor del 90% y las bacterias con superficies hidrofóbicas se sabe que poseen una afinidad incrementada por las mucosas (10). *H.pylori* crece también en agar Infusión cerebro corazón y agar Brucella enriquecidos con sangre de caballo al 5 ó 10%. Sus requerimientos atmosféricos son 5% de O_2 , 7% de CO_2 , 8% de H_2 y 80% de N_2 . Muere después de 45 minutos en exposición aeróbica (10). No sobrevive cuando se almacena a -20°C (5), pero si se almacena en caldo peptonado al 1% con 25% de glicerol se preserva por más de 13 meses a una temperatura de -70°C (10).

Al poseer flagelos polares envainados adquiere una alta capacidad de colonización ya que ésta morfología le dá una gran movilidad en un ambiente viscoso como lo es la mucosa gástrica (8,10,12). Presenta una adhesina, que es una hemaglutinina fibrilar enlazada a N-acetil-neuraminil-lactosa, la cual es una molécula que le permite adherirse a la superficie de células gástricas. La gran actividad de catalasa le protege de H_2O_2 endógeno producido por los

polimorfonucleares (PMN) (8,10). **H.pylori** tiene una potente actividad de ureasa, la cual es una proteína compuesta por dos subunidades (4) y es transportada activamente fuera de la célula y le dá la capacidad para sobrevivir en medio ácido mediante la producción de carbonato de amonio a partir de urea alcalinizando de ésta manera el ambiente ácido que lo rodea (8,12,14). La ureasa es inmunogénica (12). También produce citotoxinas que forman vacuolas en cultivos celulares y fosfolipasas (10,12,14).

PATOLOGIAS ASOCIADAS A **H.pylori**

Helicobacter pylori está asociado a gastritis antral (2-9,11,12,14-19), úlcera gástrica (1-5,9,12,14,17), úlcera duodenal (1-6,12,14,15,17,19), dispepsia no ulcérica y probablemente cáncer gástrico (8,12,14,15,20-23), aunque también se ha encontrado en personas con mucosa gástrica normal (6,10,24,25).

◆ GASTRITIS

La gastritis asociada a **H.pylori** también se le conoce como gastritis tipo B la cual es una gastritis crónica que afecta invariablemente el antro y puede llegar a incluir el fondo del estómago (3,12,20,24,26). Actualmente la correcta descripción de ésta patología es gastritis crónica asociada a **H.pylori** donde hay inflamación sin aumento de PMN (12). Este tipo de gastritis puede ser sintomática o asintomática (3,15). La gastritis se relaciona también con el consumo de alcohol, reflujo biliar, uso de agentes anti-inflamatorios no esteroideos, stress, enfermedad autoinmune, dieta, hábitos de fumar, factores ambientales, etc (2,3,8,14,24). **H.pylori** tiene una fuerte afinidad por células epiteliales gástricas que producen moco donde los microorganismos tienden a agruparse alrededor de las uniones entre las células y nunca las penetran (4). Puede vivir en la capa mucosa o enlazado directamente a la mucosa gástrica por medio de adherencia (12,14, 23). En los casos de gastritis se observa histológicamente la infiltración mononuclear y de neutrófilos (1,2,4,11,12,14).

Para explicar el mecanismo por el cual *H.pylori* causa gastritis se propuso que al ser un microorganismo móvil se traslada rápidamente a través del moco viscoso hacia los factores de crecimiento como urea y hemina que están presentes en las hendiduras gástricas. La acidez del estómago se neutraliza por la actividad de la ureasa, mientras que la hemina estimula el crecimiento. La infiltración por células inflamatorias y la liberación de enzimas hidrolíticas como respuesta a la proliferación del microorganismo causan gastritis (6).

Siendo *H.pylori* uno de los agentes causantes de la gastritis crea un cambio en el ambiente local lo que provoca que la barrera mucosa se vuelva más vulnerable, por lo tanto, la gastritis asociada a *H.pylori* se considera una lesión precursora de úlcera péptica (14,15,20,27). Los mediadores tales como el factor activador plaquetario y leucotrienos contribuyen a cambios degenerativos en la mucosa inducidos por neutrófilos y la liberación de enzimas proteolíticas que pueden digerir el tejido conectivo (13).

En la gastritis asociada a *H.pylori* ocurre una respuesta inmune tanto sistémica como local (10,28). Las células fagocíticas durante la infección deben ser capaces de desplazarse en el moco junto con los anticuerpos pero se cree que *H.pylori* adquirió un mecanismo de evasión inmune (12). Posteriormente se observó que *H.pylori* poseía factores de virulencia que le permitían alejarse de muchas defensas del huésped normal como: motilidad la cual le permite moverse de la respuesta celular, la presencia de adhesinas que mantienen una área de tejido continuamente colonizado (4,12), citocinas, ureasa, proteasa y fosfolipasas (4,8,15).

Existen evidencias directas de que *H.pylori* causa gastritis en humanos como el hecho de que al ingerir voluntariamente una dosis de *H.pylori* se produce gastritis o evidencias indirectas como la erradicación del microorganismo y al administrarse agentes antimicrobianos ocurre la resolución de la gastritis (3,4,8).

◆ ULCERA GASTRICA Y DUODENAL

Se sabe que las úlceras pépticas son causadas por el excesivo ácido gástrico, lo que provoca una alteración en el mecanismo de protección normal de la mucosa (12). Las úlceras ocurren más comunmente entre la mucosa antral y el cuerpo normal de la mucosa. Las úlceras producidas por *H.pylori* son más comunes del tipo duodenal que gástrico. Con el sobrecrecimiento en el estómago, se permite que pueda haber también una predisposición a úlcera duodenal con el mismo mecanismo que ocurre en el antro gástrico.

◆ CARCINOMA GASTRICO

H.pylori se ha relacionado con carcinoma gástrico considerando que al permanecer por mucho tiempo en el antro, 40 años o más, se produce gastritis crónica (14,15,20,27), en donde la infiltración inflamatoria difunde en la mucosa ocasionando con ésto una destrucción de tejido y teniendo como consecuencia aclorhidria, razón por la cual *H.pylori* presenta sobrecrecimiento en estómago (3,8,12). Si aparte de *H.pylori* están presentes otras condiciones como: algunos factores de dieta, reducción de antioxidantes protectores como la vitamina C, predisposición, etc, se presenta una gastritis crónica atrófica que puede conducir a cáncer gástrico (3,8,12,15,20, 35). En Junio de 1984, el International Agency for Research on Cancer Working Group publicó que *H.pylori* juega un papel importante en la cadena de eventos que conducen al cáncer gástrico (23). El microorganismo no se ha encontrado en sitios de carcinoma quizá porque en tejido metaplásico haya pérdida de un receptor apropiado (3).

RESPUESTA INMUNE

El proceso de inflamación es una respuesta del huésped que tiene como objetivo eliminar el área de colonización. La acumulación de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos que se dá durante la gastritis es el resultado de la respuesta inmune contra *H.pylori*. Se sugirió que ésta bacteria producía un factor que estimulaba la acumulación de los leucotrienos

o estimulaba la secreción de leucotrieno 4, IL8 y el factor activador plaquetario los cuales a su vez originaban una atracción de granulocitos o estimulaban linfocitos T locales y como resultado de ésto se producían las linfocinas (4,8,12). Se ha comprobado que *H.pylori* produce una serie de moléculas que resultan quimiotácticas para células PMN y mononucleares (4,8,13,14).

Cuando se observa la respuesta de anticuerpos circulantes al microorganismo los títulos de IgG indican una respuesta sistémica pero no tiene mucha importancia a nivel de la mucosa, por lo que es de mayor importancia determinar IgA por ser indicativo de una reacción local (4,14,17,26,29-31). La IgA es el anticuerpo predominante en las secreciones y se produce en grandes cantidades en la mucosa que otras Inmunoglobulinas. La IgA es transportada selectivamente a través de la superficie del epitelio, resiste a la hidrólisis ácida o proteólisis y puede proporcionar inmunidad sin inducir mucha inflamación. Las células productoras de IgG también se pueden detectar en la mucosa. Se observó que IgA e IgG se elevan en grupos de personas que poseen la bacteria (17,29). El título de IgG contra *H.pylori* se relaciona con la severidad de gastritis y colonización en el antro y es universal en la infección por *H.pylori*. No todas las personas infectadas desarrollan IgA sérica específica contra *H.pylori*; la IgA sérica reflejaría la inflamación extensiva o la modulación de la respuesta inflamatoria del huésped (34,35). Hay predominancia de la subclase IgG1 e IgG2 (31). Una persistencia prolongada del título de anticuerpos séricos sugiere que la infección permanece constante (3,17,28,29,31,333). La IgM se eleva tanto en personas infectadas como no infectadas, posiblemente por un cambio repetido de cepas antigénicas diferentes que no colonizan y por lo tanto no pueden promover una respuesta secundaria de IgA e IgG (26,28,29,31). Aunque la respuesta inmune no es capaz de erradicar al microorganismo sí es suficiente para prevenir la colonización después del tratamiento antimicrobiano (14).

MODO DE TRANSMISION

Aún es desconocido el modo de transmisión de *H.pylori* pero se creó que pueda ser de persona a persona (3,4,8,31,36,37), por ruta fecal-oral (12,36,37), por transmisión endoscópica (8,36), pero ninguna de las anteriores se ha comprobado aunque se ha aislado de heces y placa dental pero no de alimentos. La presencia del microorganismo en jugo gástrico y saliva (38) sugiere que el vómito (8,12,36) y las secreciones orales puede ser un vehículo de transmisión (8,36,39).

DIAGNOSTICO

Existen diferentes métodos para diagnosticar a *H.pylori* tanto directos como indirectos. La prueba más confiable para diagnosticar es una combinación de cultivo y tinción histológica de biopsias gástricas pero tiene la desventaja de que asegura solamente una área pequeña del estómago, como la colonización de *H.pylori* es focal, las biopsias que resultan negativas, no excluyen la posibilidad de infección en áreas no muestreadas (23). El cultivo se realiza generalmente en medios enriquecidos como agar chocolate o agar sangre suplementados; las pruebas microbiológicas que se consideran para su identificación son tinción de Gram, ureasa, catalasa, oxidasa y resistencia a ácido nalidíxico. Los métodos indirectos incluyen la prueba de biopsia-urea y la prueba de aliento de urea que determina la presencia de ureasa en el estómago mediante urea marcada radioactivamente con C¹⁴, la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa, y las técnicas serológicas (3,4,8,31). Cuando se emplea la técnica serológica de ELISA se tiene una sensibilidad y especificidad elevadas. Esta es una técnica que se basa en una reacción antígeno-anticuerpo donde el antígeno se adsorbe a una fase sólida para posteriormente unirse al anticuerpo específico en caso de estar presente en la muestra de estudio, al adicionar anti-IgG acoplada a una enzima ésta se une al anticuerpo específico y se forma un complejo antígeno-anticuerpo-anti IgG acoplada a enzima cuya presencia se pone de manifiesto al adicionar el

sustrato de la enzima produciendo una reacción colorida la cual se considera como prueba positiva; si en la muestra no se encuentra el anticuerpo específico no se forma el complejo antígeno-anticuerpo-anti Ig acoplada a enzima por lo tanto no hay desarrollo de color y se considera una prueba negativa. ELISA tiene la ventaja de que se pueden analizar un gran número de muestras (aproximadamente 200 muestras por duplicado en 5 placas/día) rápidamente (en comparación con el cultivo y tinción histológica) y a bajo costo, además de que los títulos de anticuerpos permanecen constantes por largo tiempo y la muestra sérica es de fácil obtención (29). La técnica de ELISA es de gran utilidad en estudios epidemiológicos para conocer la frecuencia de infecciones en diferentes poblaciones (3,29,31). Esta técnica junto con el cultivo y tinción de biopsias gástricas pueden usarse en el seguimiento de la respuesta al tratamiento antimicrobiano a la infección por *H.pylori* (3,4,17,21,29,31,33,40,41).

PREVALENCIA DE *H.pylori* A NIVEL MUNDIAL

Se han encontrado diferencias en la seroprevalencia entre países desarrollados y en vías de desarrollo, entre diferentes niveles socioeconómicos, edades y razas. Estudios realizados en diferentes países para observar la seroprevalencia de *H.pylori* y las características que presentan las poblaciones asociadas con ésta prevalencia se muestran a continuación:

Cuadro 1. Seroprevalencia de *H. pylori* en países desarrollados.

Pais:	Francia	Gales	E.U. Texas	E.U. Arkansas	E.u. Boston	Canadá Provincia	Inglaterra	Bélgica	Hungría
Población:	1199 niños y adultos	749 hombres adultos	108 hispanos	245 niños	408 niños	316 adultos	215 adultos	1180 niños y adultos	Adultos
Origen	Hospital	Pob. gral	Pob. gral	Hospital	Hospital	Pob. gral	Hospital	-	Bco. sang.
Fecha	1987	1990	1992	1988-1989	1988-90	1993	1992	1995	1993
Edad:									
1-4				24%	4%			6.4%	
5-9				31%	23%			14%	
0-9	3.5%								
10-14				35%	29%			14%	
15-19				45%	57%			15%	
10-19	16%								
20-24								20%	44%
25-29						21%		21%	40%
20-29	25%		38%						
30-34		31%						30%	52%
35-39		33%						36%	64%
30-39	27%		58%			28%	27%		
40-44		43%							75%
45-49		45%							73%
40-49	33%		67%			39%	30%		
50-54		56%							77%
55-59		44%							83%
50-59	35%		71%			41%	34%		
60-64		79%							
65-69			91%						
60-69	33%					47%	33%		
70-74		75%							
75-79									
70-79						50%			
Sexo:									
Hombres				32%	64%		42%		
Mujeres				29%	36%		25%		
NSE:									
Alto		47%	38%	16%			24%		
Bajo		63%	71%	39%			34%		
Raza:									
Blanca			26%	25%	3%				
Negra			66%	50%	20%				
Método:	ELISA	ELISA	-	ELISA	Tinción	IF**	ELISA	ELISA	ELISA
Referencia:	41	43	44	52	18	27	45	46	48

*NSE: Nivel socioeconómico

**IF: Inmunofluorescencia

Cuadro 2. Seroprevalencia de *H. pylori* en países subdesarrollados.

País:	Vietnam	Perú	Argelia	Costa de Marfil	Colombia	Nigeria	Tailandia	China	Estonia	Brasil	Chile
Población:	365 niños y adultos	1120 adultos	277 niños y adultos	374 niños y adultos	78 adultos	268 niños y adultos	-	1727 niños y adultos	-	249 niños	niños
Origen	Bco. san	Hosp	Bco. san	Pob. gral	Hosp	5 villas	Rural	2 prov.	-	Hosp	-
Fecha	1987	1989	1987	1987	1990	1991	1990	1991	1992	1992	1993
Edad:											
1-4								23%		36%	25%
5-9							17%				
0-9	13%		45%	55%		82%				42%	
10-14										64%	
15-19								69%			
10-19	45%		75%	75%		92%					
20-24											70%
25-29							55%		83%		
20-29	75%		85%	75%		79%					
30-35											
35-39											
30-39	78%	76%	88%	83%		78%					
40-44							75%	66%			
45-49											
40-49	85%	78%	95%	75%		95%					
50-54											
55-59											
50-59	52%	77%	88%	72%		100%					
60-64											
65-69											
60-69	55%	74%		80%		93%					
Sexo:											
Hombres		77%								35.8%	
Mujeres		71%								32.2%	
NSE*:											
Alto		69%			63%						
Bajo		81%			93%						
Método:	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	-	IF**	-
Referencia	41	61	41	41	3	49	50	42	51	47	47

*NSE: Nivel Socioeconómico

**IF: Inmunolectroforesis

Como se observó anteriormente hay diferencias marcadas entre la seroprevalencia en países desarrollados como Francia, E.U., Canadá, Londres, Australia, Bélgica y Hungría y en países en vías de desarrollo como Vietnam, Argelia, Costa de Marfil, Nigeria, Tailandia, Perú, Colombia, China, Estonia, Brasil y Chile.

De acuerdo a esto la seroprevalencia de *H.pylori* se incrementa con la edad adquiriéndose a edad temprana en países en vías de desarrollo a diferencia de los países desarrollados donde la infección se adquiere más tarde. En blancos la prevalencia es menor que en negros, pudiéndose deber a una base genética (36,45). La prevalencia en hombres y mujeres es similar. *H.pylori* se relaciona principalmente con el nivel socioeconómico ya que en un nivel alto la prevalencia es baja y viceversa (3,18,27,41-52).

La seroprevalencia de *H.pylori* se correlaciona con las condiciones de vida, hábitos de higiene, densidad de vivienda, raza y etnia, residencia en instituciones de asistencia, etc (3,4,8,12,23,26,27,29,52).

PREVALENCIA DE *H.pylori* A NIVEL NACIONAL

En México se han realizado pocos estudios acerca de la seroprevalencia de *H.pylori*. Ruíz Palacios y colaboradores realizaron un estudio en 1992 con 50 niños de bajo nivel socioeconómico de una zona periurbana a la Ciudad de México observando que a los 24 meses el 50% presentó seroconversión de gammaglobulinas totales. Hay poca información en México que describa a nivel nacional la seroprevalencia de *H.pylori* (54).

REGIONALIZACION GLOBAL DE KUNZ DE LA REPUBLICA MEXICANA

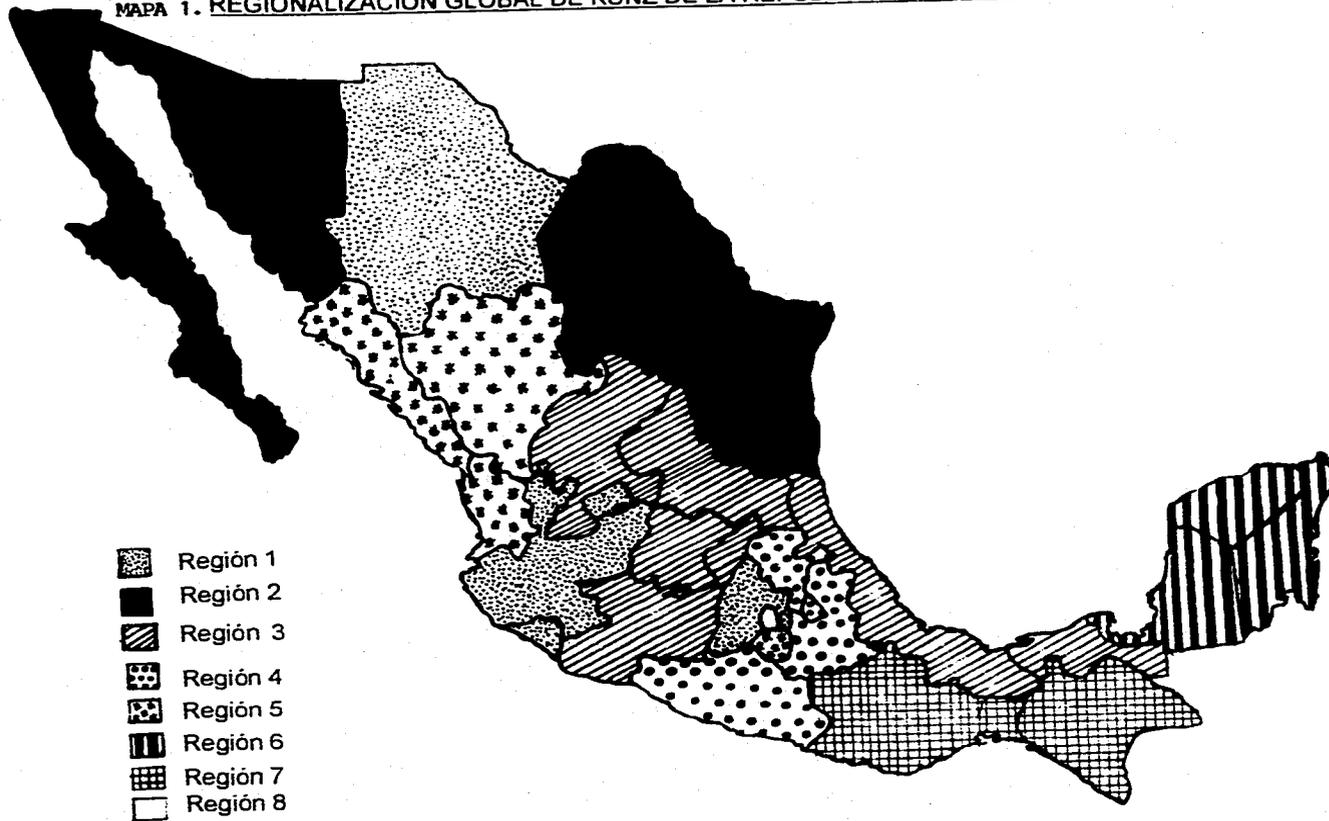
Como México es un país con grandes diferencias demográficas y socioeconómicas, en 1986 Kunz I. propuso regionalizar al país en zonas, con el fin de que se utilizara en la planificación e investigación de salud en la República Mexicana (55).

La Regionalización Global de Kunz considera factores socioeconómico-demográficos y de salud. Las variables que consideró para ubicar las regiones fueron población urbana, población entre 15 y 44 años, esperanzas de vida masculina y femenina, población analfabeta, población monolingüe, población entre 1 y 5 años que no come proteínas de origen animal, viviendas con un cuarto y más de 3 ocupantes, viviendas sin drenaje, PEA (población económicamente activa), mortalidad preescolar, mortalidad materna, mortalidad por enfermedades transmisibles y no transmisibles, defunciones mal definidas y unidades de consulta externa (55).

A partir de éste grupo de variables quedaron establecidas 8 regiones:

- Región 1: Aguascalientes, Colima, Chihuahua, Jalisco, Estado de México.
 - Región 2: Baja California Norte, Baja California Sur, Coahuila, Nuevo León, Sonora, Tamaulipas.
 - Región 3: Guanajuato, Michoacán, Querétaro, San Luis Potosí, Tabasco, Tlaxcala, Veracruz y Zacatecas.
 - Región 4: Guerrero, Hidalgo y Puebla.
 - Región 5: Durango, Morelos, Nayarit y Sinaloa.
 - Región 6: Campeche, Quintana Roo y Yucatán.
 - Región 7: Chiapas y Oaxaca.
 - Región 8: Distrito Federal.
- Ver mapa 1.

MAPA 1. REGIONALIZACION GLOBAL DE KUNZ DE LA REPUBLICA MEXICANA



Se estableció un ordenamiento de las regiones dado por la situación global de desarrollo considerando el valor que tomaba cada una para las siguientes variables población urbana, analfabetas, postprimaria, monolingüismo, viviendas sin drenaje, PEA, mortalidad preescolar y materna, mortalidad por enfermedades transmisibles y no transmisibles y médicos generales. La región de mayor desarrollo fué la 8, seguida por la 2, 1, 5, 6, 3, 4 y 7 y a partir de sus características socioeconómicas quedaron agrupadas de la siguiente manera (55):

- Región con alto nivel socioeconómico: 8 y 2.
- Región con medio alto nivel socioeconómico: 1, 5 y 6.
- Región con medio bajo nivel socioeconómico: 3.
- Región con bajo nivel socioeconómico: 4 y 7.
Ver mapa 2.

ENCUESTA NACIONAL SEROEPIDEMIOLOGICA

En 1985, la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud de México, estableció el Sistema de Encuestas Nacionales de Salud para el cual elaboró un Marco Muestral Maestro de viviendas, que ha servido de base para la realización de varias encuestas. En 1986, se puso en marcha el diseño conceptual y operativo de la Encuesta Nacional Seroepidemiológica (ENSE), que se inició en marzo del 1987 y finalizó en mayo del año siguiente (56,57).

Esta abarcó a los 32 estados de la República, se visitaron 32 000 viviendas y se recolectaron más de 70 000 muestras de sangre, que dieron origen al Banco Nacional de Sueros ubicado en el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE) (56,57).

MAPA 2. REGIONES SOCIOECONOMICAS DE LA REPUBLICA MEXICANA.



La Organización Mundial de la Salud definió los Bancos de Sueros como colecciones de muestras obtenidas idealmente al azar, en las que cada muestra estuviera documentado adecuadamente y almacenado en condiciones que permitieran conservarlos durante muchos años antes de ser procesados (56).

El Banco de Sueros distribuye muestras a corto, mediano y largo plazo para estudios retrospectivos basados en conocimientos nuevos sobre la etiología de algunos padecimientos de aparición reciente. La utilidad que tienen es identificar problemas de salud, establecer prioridades para programas de vacunación, investigación de riesgos ambientales, evaluación de programas de vacunación e investigación de la distribución geográfica de algunas enfermedades (56).

De cada suero almacenado en el INDRE se tiene registrado el sexo, edad, lugar de residencia, adscripción a la seguridad social, índice de las condiciones de vida (tipo de paredes y pisos, disposición de agua y eliminación de excretas), nivel socioeconómico (condiciones de vivienda, tipo de actividad y nivel cultural) y nivel de hacinamiento (establecido en base al número de cuartos y de personas que viven en el hogar) (56,57).

Es importante enfatizar que el INDRE consideró para clasificar el nivel socioeconómico los aspectos ya mencionados y los catalogó como alto, regular y bajo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México no hay mucha información que describa a nivel nacional la prevalencia de anticuerpos IgG contra *Helicobacter pylori*; existe un estudio realizado con solamente 50 niños que pertenecieron a un solo nivel socioeconómico y a una zona periurbana de la Ciudad de México por lo que es de gran importancia conocer cuales son las características de edad y socioeconómicas de la población con mayor prevalencia para *Helicobacter pylori* en una población de estudio más numerosa y que abarque toda la República Mexicana, todas las edades y niveles socioeconómicos; de tal manera que refleje la seroprevalencia real de anticuerpos IgG contra *H.pylori* en el país.

El hecho de conocer que tanta población del país es seropositiva permitirá saber si en México ocurre algo similar a lo reportado en otros países subdesarrollados; además de que al ser *H.pylori* un agente etiológico de las patologías mencionadas, los resultados pueden ayudar a considerar medidas que prevengan la infección.

OBJETIVOS

- Determinar a través de la técnica de ELISA la seroprevalencia de anticuerpos IgG contra *Helicobacter pylori* en los diferentes estados y zonas de la República Mexicana, de acuerdo a la regionalización de Kunz y colaboradores.
- Identificar las características socioeconómicas, de sexo y edad que presenta la población con mayor y menor seroprevalencia de *Helicobacter pylori*.

HIPOTESIS

En la población de estudio y de acuerdo al nivel socioeconómico establecido por el INDRE, la seroprevalencia de anticuerpos IgG contra *Helicobacter pylori* en la República Mexicana será menor en un nivel socioeconómico alto, mayor en un nivel socioeconómico bajo y aumentará conforme se incremente la edad.

DISEÑO DE INVESTIGACION

- MUESTRA

Los sueros a analizar fueron proporcionados por el Banco de Sueros del INDRE así como la edad, sexo, entidad y nivel socioeconómico (alto, regular y bajo) al que pertenecía cada uno.

El tamaño de muestra se estimó para construir intervalos de confianza del 95% para una prevalencia de *Helicobacter pylori* de 50%, a través de la siguiente fórmula:

$$n = \frac{\{Z^2 (\alpha/2)\} (1-p) D_{eff}}{r^2 p}$$

Z = cuartil 1 $\alpha/2$ de una variable normal estándar.

p = proporción de individuos seropositivos a *H.pylori* en la población (50%) de cada región.

D eff = efecto de diseño (2.0, $1-\alpha = 0.95$).

r = error relativo de la estimación (0.05).

Por lo tanto, el número total de sueros a analizar por cada región socioeconómica fué de $n = 3073$. Obteniendo una n total de las 4 regiones de Kunz de diferente nivel socioeconómico de 12 292 sueros.

Se obtendrá la asociación estadísticas a las características socioeconómicas, de edad y de sexo a través de Chi cuadrada. El nivel de significancia considerado fué del 5%.

- CRITERIOS DE INCLUSION

Sueros provenientes de hombres y mujeres de 1 a 98 años y con diferente nivel socioeconómico pertenecientes a la República Mexicana.

- **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Sueros provenientes de individuos menores de 1 año, sueros hemolizados, contaminados y/o secos.

- **TIPO DE ESTUDIO**

Observacional, Transversal, Retrospectivo y Comparativo.

- **VARIABLE DEPENDIENTE**

Prevalencia de anticuerpos IgG séricos contra *H.pylori* en las muestras de estudio.

- **VARIABLE INDEPENDIENTE**

Metodología de la técnica de ELISA.

MATERIAL Y METODOS

A) REACTIVOS

Base de agar chocolate (Difco)
Hemoglobina (Bioxon)
Caldo Brucella (Difco)
Polienriquecimiento liofilizado (Bioxon)
Reactivos de tinción de Gram
Reactivo de urea
Reactivo de oxidasa
 H_2O_2 (Sigma)
NaCl (Merck)
 NaN_3 (Sigma)
 Na_2CO_3 (Baker)
 $NaHCO_3$ (Baker)
Timerosal (Sigma)
 KH_2PO_4 (Baker)
KCl (Merck)
Tween 20 (Sigma)
Gelatina (Sigma)
 γ -globulina humana (Sigma)
Albúmina bovina (Sigma)
 $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (Merck)
Dietanolamina (Merck)
p-nitrofenilfosfato 20 mg (Southern Biotechnology Associates, Inc)
Anticuerpo de ratón anti-IgG humana acoplado a fosfatasa alcalina (Southern Biotechnology)
HCl concentrado (Merck)
Agua desionizada

B) MATERIALES

Matraz Erlenmeyer de 2 L, 1 L (Pyrex)
Jarras de anaerobiosis (BBL)
Cajas petri desechables (Corning)
Sobres de Campy Pack (BBL)
Mechero Fisher
Guantes
Pipetas Pasteur estériles
Pipetas graduadas de 5, 10 y 25 ml desechables (Costar)
Portaobjetos
Puente de tinción
Pinzas de disección
Jeringas desechables 10 ml (Plastipak)
Asas bacteriológicas
Hisopos estériles
Tubos de vidrio de 13 x 100 (Pyrex)
Probetas de 500 ml, 1 y 2 L (Pyrex)
Tubos de plástico de 15 y 50 ml desechables (Costar)
Vasos de precipitado de 100 ml, 250 ml, y 5 L (Pyrex)
Reservorios desechables (Costar)
Placas de microdilución (Labsystems)
Placas para ELISA (Labsystems)
Micropipetas automáticas de 1,50 y 100 μ l (Labsystems)
Multipipeta de 10 μ l (Labsystems)
Multipipeta de 20 a 200 μ l (Costar)
Criotubos (Nunc)
Tubos eppendorf
Puntas para micropipeta
Gradillas
Gasas
Espátula
Cronómetro
Barras magnéticas

C) EQUIPO

Balanza analítica (Sartorius)

Balanza granataria (Mettler Toledo)

Campana de flujo laminar (Nuaire)

Microscopio óptico (Nikon)

Centrífuga (Sorvall RT 6000D)

Sonicador (Vibra Cell)

Vortex (Vortex-Genie mod K-550-G)

Lavador para placas de ELISA manual (Labsystems)

Lector de ELISA (Labsystems IEM)

Potenciómetro (Beckman RS 232)

Autoclave (Fehmex)

Parrilla de agitación y calentamiento (Lab-Line)

TECNICAS

A) OBTENCION DE ANTIGENO

El antígeno se obtuvo de extractos celulares de 3 cepas de *H. pylori* procedentes de biopsias de antro y de cuerpo aisladas de 3 pacientes mexicanos con gastritis: dos adultos y un niño.

Las cepas se identificaron mediante tinción de Gram, catalasa, oxidasa y ureasa. Una vez identificadas las cepas, se inocularon en 5 ml de caldo Brucella y se incubaron a 37°C durante 3 a 4 días en condiciones microaerofílicas. Después de éste período de tiempo, el caldo se sembró en varias cajas de agar chocolate en forma masiva las cuales también se incubaron en las mismas condiciones que el caldo. Al término del período de incubación el crecimiento presentado en las cajas de agar chocolate se identificó como *H. pylori* con las pruebas mencionadas anteriormente.

El crecimiento masivo de las placas se cosechó en 10 ml de solución salina estéril y se centrifugó a 3500 rpm durante 20 minutos, después el sobrenadante se descartó y el botón celular se resuspendió en 7 ml de agua desionizada estéril y se homogenizó, enseguida se procedió a sonicar las células de 6 a 8 minutos verificando el rompimiento mediante tinción de Gram. Posteriormente se centrifugó a 3500 rpm durante 20 minutos y el sobrenadante se almacenó a -20°C.

Este procedimiento se realizó varias veces hasta que se obtuvo una cantidad considerable de proteínas. Se realizó una electroforesis del antígeno obtenido en un gel de dodecil sulfato de sodio-poliacrilamida para comprobar su identidad.

B) CUANTIFICACION DE PROTEINAS DE LAS CEPAS SONICADAS

La determinación de proteínas se realizó de acuerdo al método de Bradford (Bio Rad cat 590-0006).

Se pesaron 40 mg de albúmina de suero bovina y se disolvieron en 2 ml de agua desionizada estéril, a partir de ésta concentración de proteínas (20 mg/ml) se prepararon diluciones cuyas concentraciones fueron de 125 hasta 8 μ /ml. En una placa de microdilución se adicionaron 160 μ l de cada dilución y de los sonicados de las 3 cepas de *H. pylori* diluidos 1:2 en forma separada, enseguida se adicionó a cada pozo 40 μ l de reactivo de color (azul de Coomassie), se mezcló y se incubó por 15 minutos a temperatura ambiente. El desarrollo de color se midió a 600 nm y la absorbancia de cada uno de los sonicados se interpoló en la curva de proteínas.

Finalmente se preparó una mezcla de sonicados de *H. pylori* de tal manera que la concentración final de ésta mezcla fué de 1.0 mg/ml de proteínas la cual se utilizó como antígeno en la técnica de ELISA.

Curva de proteínas.

Concentración μ g /ml	Absorbancia
125	1.092
62	.799
31	.591
16	.357
8	.309

$$R^2 = 0.97$$

C) ELISA PARA ANTICUERPOS IgG SERICOS CONTRA EXTRACTO TOTAL DE *H.pylori* (29).

Se diluyeron 50 μ l del antígeno de *H.pylori* concentrado (1 mg/ml) en 10 ml de amortiguador de carbonatos pH 9.6. De esta dilución se adicionaron 100 μ l a cada pozo de la microplaca y se incubó 7 horas a 37°C ó a temperatura ambiente toda la noche. La cantidad de antígeno en la microplaca fué de 0.5 μ g / pozo.

Posteriormente el sobrenadante se descartó y se adicionaron 200 μ l de SAFTTG (Solución Amortiguadora de Fosfatos + Tween + Timersal + Gelatina) a cada pozo y se incubó por 3 horas a 37°C ó a 4°C durante toda la noche. Al terminar la incubación el sobrenadante se descartó y la placa se lavó 3 veces con 250 μ l de SAFTT, enseguida se adicionaron 100 μ l en cada pozo de la dilución del suero 1:1000 en SAFTTGG (SAFTTG + γ globulina) y de los controles (+) y (-) por duplicado. Los controles (+) y (-) fueron una mezcla de 28 sueros positivos y negativos respectivamente para *H.pylori*. La placa se incubó a 37°C por 1 hora ó a 4°C durante toda la noche.

Después de la incubación el sobrenadante se descartó y la microplaca se lavó 3 veces con 250 μ l de SAFTT, se adicionaron 100 μ l de una dilución 1:1000 en SAFTTGA (SAFTT+ γ -globulina + Albúmina) de anti IgG humana acoplada a fosfatasa alcalina en cada pozo de la microplaca y se incubó a 37°C por 1 hora ó a 4°C durante toda la noche.

Al término de la incubación se descartó el sobrenadante y se lavó 3 veces la microplaca con 250 μ l de SAFTT. Se adicionaron 100 μ l a cada pozo de la solución reveladora recientemente preparada y se incubó 30 minutos a temperatura ambiente protegiendo de la luz. Las densidades ópticas se leyeron en el lector de ELISA a 405 nm. El valor de corte se determinó diariamente por placa; arriba de 1 Unidad ELISA el suero fué considerado positivo. La Unidad ELISA se definió como el promedio de las densidades ópticas del suero entre el valor de corte (media de los controles negativos más 3 desviaciones estándar).

ANALISIS ESTADISTICO

Se determinó la seroprevalencia total a extracto celular analizando por grupos de edad, por sexo, por cada región y estado de la República Mexicana. En cada caso, el numerador estuvo constituido por el número de sueros positivos a *H.pylori* y el denominador por la población total correspondiente.

Se obtuvo la asociación estadística a las características socioeconómicas, de sexo y de edad a través de Chi cuadrada (X^2). Se usó ésta prueba porque las variables son de tipo nominal, las frecuencias esperadas son grandes y porque se desea saber si existe asociación o diferencia entre las variables analizadas.

RESULTADOS

Se analizaron 11 658 sueros en total, de los cuales 6938 fueron mujeres y 4720 hombres entre 1 y 98 años de edad. Un total de 7755 sueros tuvieron anticuerpos IgG contra extracto total de *H.pylori* y 3903 fueron negativos. La seroprevalencia en la República Mexicana para *H.pylori* fué de 66.52%.

En la gráfica 1 se observa que la seroprevalencia de *H.pylori* fué aparentemente similar tanto en hombres (64.95%) como en mujeres (67.58%) pero al realizar el análisis estadístico sí hubo una diferencia significativa ($p < 0.05$). Tabla 1.

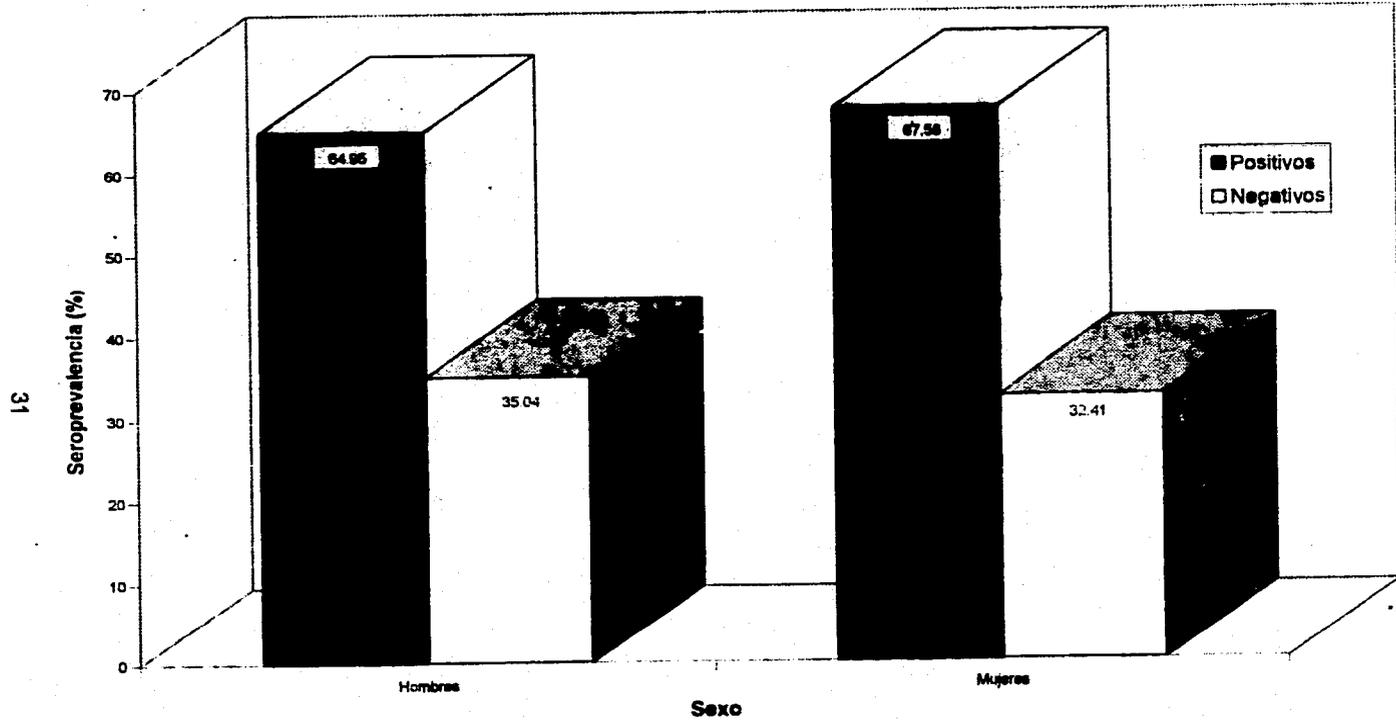
Tabla 1. Seroprevalencia de *H.pylori* en la República Mexicana de acuerdo al sexo.

SEXO	TOTAL	POSITIVOS	NEGATIVOS	% (+)	% (-)
Masculino	4720	3065	1655	64.93	35.06
Femenino	6938	4690	2248	67.59	32.40

$$X^2 = 8.664 \quad p = 0.003$$

$$X^2_{\text{Tabla}} = 3.841$$

Gráfica 1. Seroprevalencia de *H. pylori* en la República Mexicana de acuerdo al Sexo.

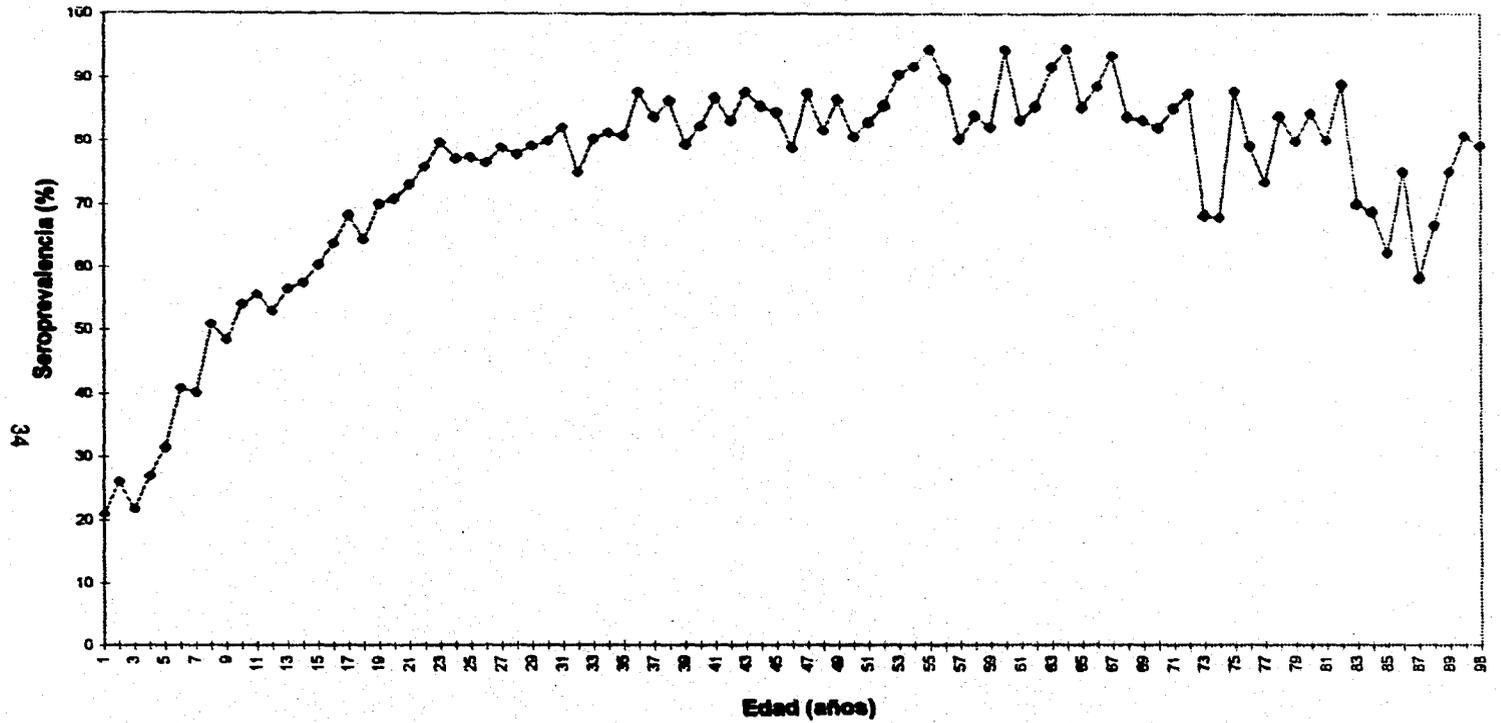


La gráfica 2 muestra la seroprevalencia en la República Mexicana de *H.pylori* por cada año de edad. Se puede observar que al primer año hay aproximadamente un 20% de niños (+), aumentando conforme a la edad, a los 10 años ya hay más del 50% de la población positiva y a la edad de 19 años se tiene un 70% de población positiva. El valor máximo de prevalencia que se obtuvo fué a la edad de 64 años (94.44%).

Tabla 2. Seroprevalencia de *H. pylori* en la República Mexicana de acuerdo a la edad (años).

Edad	Total	(+)	%(+)	Edad	Total	(+)	%(+)
1	67	14	20.89	47	88	77	87.50
2	123	32	26.01	48	94	77	81.91
3	147	32	21.76	49	59	51	86.44
4	193	52	26.94	50	119	96	80.67
5	360	113	31.38	51	53	44	83.01
6	367	150	40.87	52	90	77	85.55
7	324	130	40.12	53	73	66	90.41
8	393	200	50.89	54	61	56	91.80
9	372	180	48.38	55	89	84	94.38
10	366	198	54.09	56	69	62	89.85
11	390	217	55.64	57	61	49	80.32
12	381	202	53.01	58	69	58	84.05
13	362	205	56.62	59	45	37	82.22
14	360	207	57.50	60	103	97	94.17
15	330	199	60.30	61	30	25	83.33
16	281	179	63.70	62	75	64	85.33
17	280	191	68.21	63	48	44	91.66
18	311	200	64.30	64	36	34	94.44
19	224	157	70.00	65	68	58	85.29
20	222	157	70.72	66	35	31	88.57
21	185	135	72.97	67	46	43	93.47
22	252	192	75.80	68	37	31	83.78
23	208	166	79.80	69	30	25	83.33
24	195	151	77.04	70	73	60	82.19
25	198	154	77.38	71	20	17	85.00
26	183	140	76.50	72	24	21	87.50
27	176	139	78.97	73	22	15	68.18
28	194	151	77.83	74	28	19	67.85
29	135	107	79.25	75	41	36	87.80
30	200	160	80.00	76	29	23	79.31
31	118	97	82.20	77	15	11	73.33
32	159	119	74.84	78	25	21	84.00
33	168	135	80.35	79	5	4	80.00
34	150	122	81.33	80	32	27	84.37
35	146	118	80.82	81	10	8	80.00
36	118	100	84.74	82	9	8	88.88
37	124	104	83.87	83	10	7	70.00
38	124	107	86.29	84	16	11	68.75
39	122	97	79.50	85	16	10	62.50
40	142	117	82.39	86	8	6	75.00
41	76	66	86.84	87	12	7	58.33
42	113	94	83.18	88	6	4	66.66
43	106	93	87.73	89	4	3	75.00
44	96	82	85.41	90	21	17	80.95
45	116	98	84.48	98	21	19	79.16
46	71	56	78.87				

Gráfica 2. Seroprevalencia de *H. pylori* en la República Mexicana de acuerdo a la edad.



Graficando la seroprevalencia por grupos de edad (gráfica 3) se observa que en la población general en el grupo de 1 a 10 años se presentó un 40.59% de positivos para *H.pylori* aumentando significativamente conforme a la edad ($p < 0.05$) y la seroprevalencia más alta se observó a la edad de 51 a 60 años (88.35%) disminuyendo en la novena década (72.07%) y en las edades máximas estudiadas se encontró un 74.07%. Tanto hombres como mujeres se comportaron en forma similar con algunas diferencias. En la población femenina se presentó la seroprevalencia más alta a la edad de 51 a 60 años (87.69%) volviéndose a incrementar a un 76.19% entre los 91 y 98 años. En la población masculina el valor máximo (89.74%) de sueros positivos se observó en el grupo de 51 a 60 años disminuyendo gradualmente hasta llegar a un 66.66% entre los 91 y 98 años. Tabla 3.

Tabla 3. Seroprevalencia de *H.pylori* en la República Mexicana por grupos de edad.

Edad	Total	(+)	%(+)	Total _F	(+) _F	%(+) _F	Total _M	(+) _M	%(+) _M
1 a 10	2712	1101	40.59	1347	522	38.75	1365	579	42.41
11-20	3141	1914	60.93	1777	1087	61.17	1364	827	60.63
21-30	1926	1495	77.62	1299	999	76.90	627	496	79.10
31-40	1371	1116	81.40	943	758	80.38	428	358	83.64
41-50	938	790	84.22	629	530	84.26	308	260	84.41
51-60	713	630	88.35	439	385	87.69	273	245	89.74
61-70	478	415	86.82	274	237	86.49	206	177	87.25
71-80	241	194	80.49	143	111	77.62	98	83	84.69
81-90	111	80	72.07	66	45	68.18	45	36	80.00
91-98	27	20	74.07	21	16	76.19	6	4	66.66

$X^2 = 1497.851$

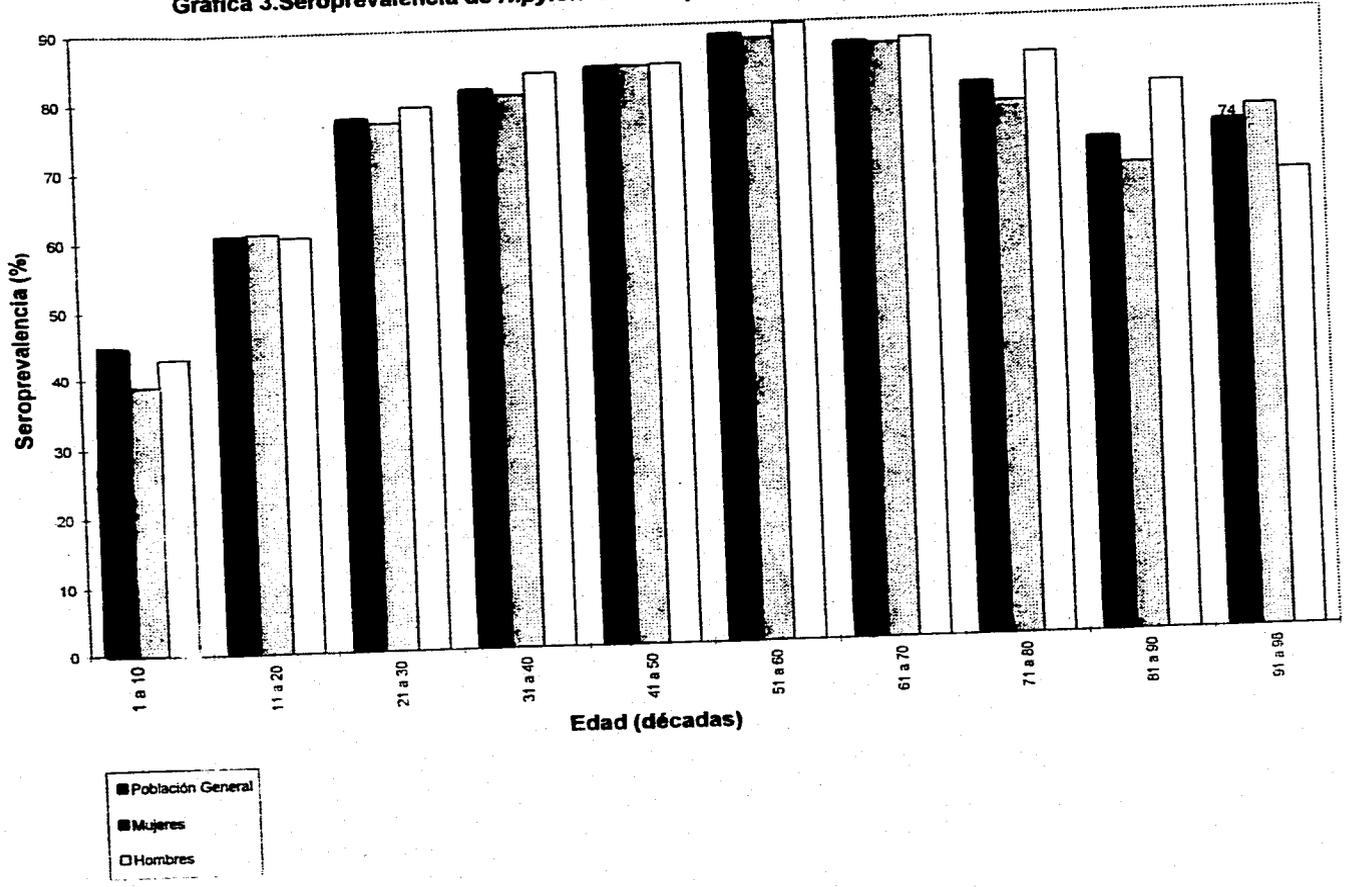
$X^2_{teorico} = 14.067$

$p < 0.001$

Total_F = Total de población femenina

Total_M = Total de población masculina

Gráfica 3. Seroprevalencia de *H. pylori* en la República Mexicana por grupos de edad

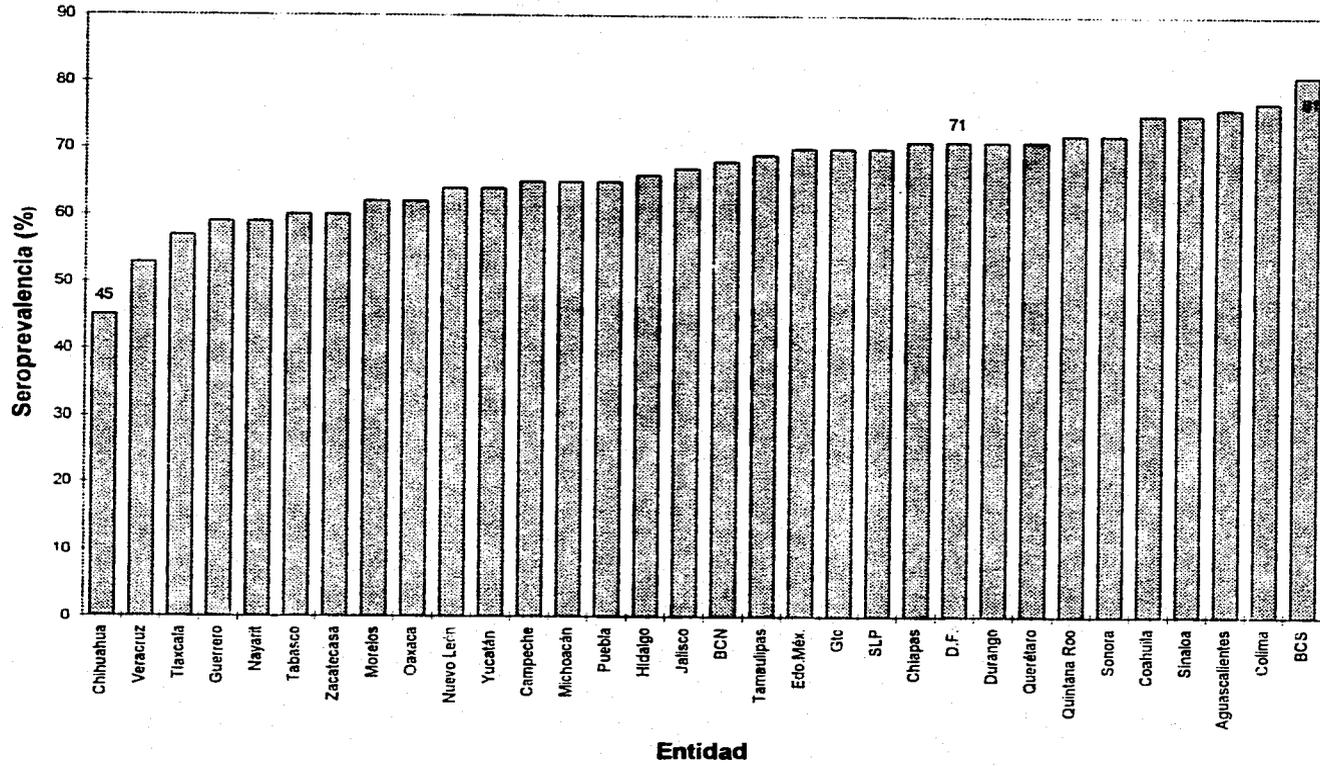


Al analizar por entidad la seroprevalencia de anticuerpos IgG contra *H. pylori* en la República Mexicana se obtuvo que Baja California Sur es el estado de la República con mayor seroprevalencia (81.25%) mientras que Chihuahua es el estado con menor seroprevalencia (45.45%), el resto de las entidades presentaron valores mayores del 59%. El D.F. está entre las entidades con mayor seroprevalencia (71%). Gráfica 4, Tabla 4.

Tabla 4. Seroprevalencia de *H. pylori* en la República Mexicana de acuerdo a la Entidad.

ENTIDAD	TOTAL	POSITIVOS	NEGATIVOS	% (+)	% (-)
Aguascalientes	80	62	18	77.5	22.5
Baja California Norte	261	177	84	67.81	32.18
Baja California Sur	48	39	9	81.25	18.75
Campeche	62	40	22	64.51	35.48
Chiapas	304	215	89	70.72	29.27
Chihuahua	77	35	42	45.45	54.54
Coahuila	589	442	147	75.04	24.95
Colima	274	212	62	77.37	22.62
Distrito Federal	1263	892	371	70.62	29.37
Durango	151	107	44	70.86	29.13
Edo. México	581	409	172	70.39	29.60
Guanajuato	482	335	147	69.50	30.49
Guerrero	370	219	151	59.18	40.81
Hidalgo	589	389	200	66.04	33.95
Jalisco	1073	714	359	66.54	33.45
Michoacán	459	300	159	65.35	34.64
Morales	135	84	51	62.22	37.77
Nayarit	95	56	39	58.94	41.05
Nuevo León	485	311	174	64.12	35.87
Oaxaca	604	373	231	61.75	38.24
Puebla	624	532	282	64.56	35.43
Querétaro	147	104	43	70.74	29.25
Quintana Roo	55	40	15	72.72	27.27
San Luis Potosí	295	207	88	70.16	29.83
Sinaloa	238	178	60	74.78	25.21
Sonora	286	205	81	71.67	28.32
Tabasco	220	131	89	59.54	40.45
Tamaulipas	350	242	108	69.14	30.85
Tlaxcala	111	83	48	58.75	43.24
Veracruz	811	433	378	53.39	46.60
Yucatán	155	99	56	63.87	36.12
Zacatecas	184	110	74	59.78	40.21

Gráfica 4. Seroprevalencia de *H.pylori* en la República Mexicana de acuerdo a la Entidad



De acuerdo a la Regionalización Global de Kunz, la seroprevalencia de anticuerpos IgG contra *H.pylori* fué mayor del 50% en las 8 regiones, siendo la región 3 la que presentó menor seroprevalencia (62.12%) y la región 8 la de mayor porcentaje (70.62%). Estadísticamente hay diferencia significativa ($p < 0.05$). Gráfica 5, tabla 5.

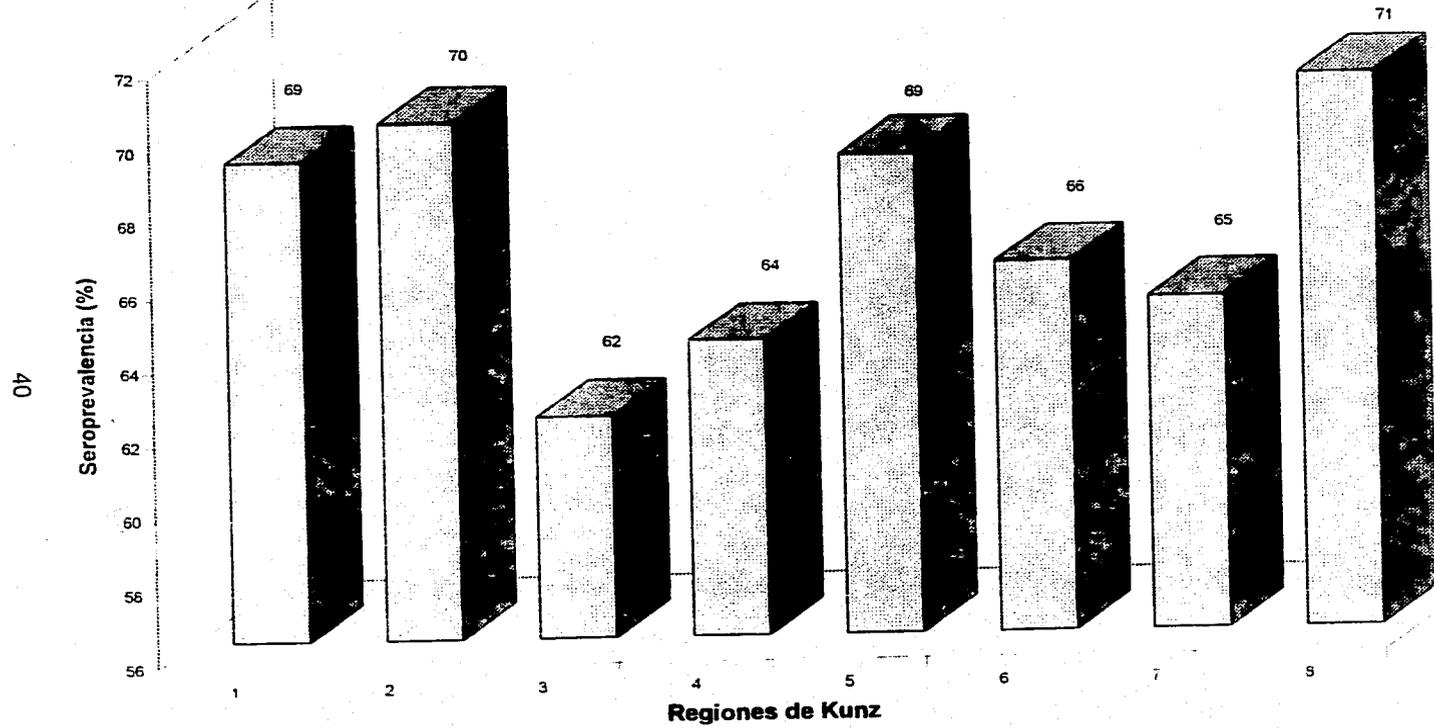
Tabla 5. Seroprevalencia de *H.pylori* en las Regiones (Kunz) de la República Mexicana.

REGION	TOTAL	POSITIVOS	NEGATIVOS	% (+)	% (-)
1	2085	1432	653	68.68	31.31
2	2019	1416	603	70.13	29.86
3	2709	1683	1026	62.12	37.87
4	1783	1140	643	63.93	36.06
5	619	425	194	68.65	31.34
6	272	179	93	65.80	34.19
7	908	588	320	64.75	35.24
8	1263	892	371	70.62	29.37

$$X^2 = 57.193 \quad p < 0.001$$

$$X^2_{\text{CRÍTICA}} = 14.067$$

Gráfica 5. Seroprevalencia de *H. pylori* en la República Mexicana de acuerdo a las Regiones de Kunz



La gráfica 6 muestra la seroprevalencia de *H.pylori* en las 4 regiones socioeconómicas de Kunz en la República Mexicana. En la región con nivel alto se presentó mayor seroprevalencia, 70.32%, mientras que en la región con nivel medio alto fué de 68.41%. La región de nivel medio bajo fué el que presentó menor seroprevalencia (62.12%) en comparación con todos los niveles socioeconómicos; la región con nivel bajo tuvo una seroprevalencia mayor (64.21%) que la región con nivel medio bajo pero menor que la región con nivel alto y medio alto. Estadísticamente sí hubo diferencia significativa ($p < 0.05$). Tabla 6.

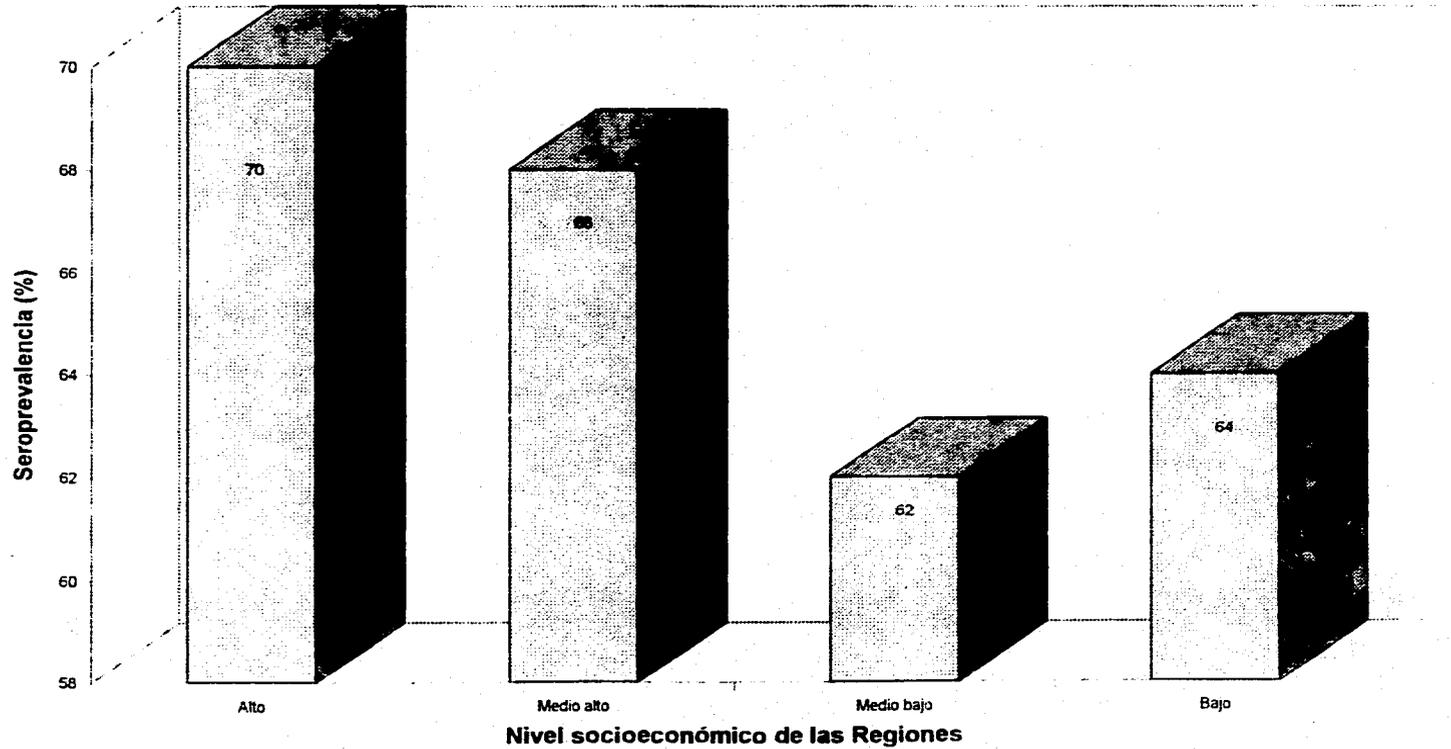
Tabla 6. Seroprevalencia de *H.pylori* en la República Mexicana de acuerdo a las 4 regiones socioeconómicas de Kunz.

NIVEL SOCIOECONOMICO DE LA REGION	TOTAL	POSITIVOS	NEGATIVOS	% (+)	% (-)
Alto	3282	2308	974	70.32	29.67
Medio alto	2976	2036	940	68.41	31.58
Medio bajo	2709	1883	1026	62.12	37.87
Bajo	2691	1728	963	64.21	35.78

$$X^2 = 56.015 \quad p < 0.001$$

$$X^2_{teórica} = 9.488$$

Gráfica 6. Seroprevalencia de *H.pylori* en la República Mexicana de acuerdo a las 4 Regiones Socioeconómicas.



Al analizar la seroprevalencia de *H.pylori* por nivel socioeconómico proporcionado por el INDRE, en la población general independientemente de la región socioeconómica a la que pertenecían, se observó que en un nivel socioeconómico alto el 63.59% de la población es positiva, en un nivel regular hay 67.91% de seroprevalencia y en un nivel socioeconómico bajo hay 66.66% de sueros positivos. Gráfica 7, Tabla 7.

Tabla 7. Seroprevalencia de *H.pylori* en la República Mexicana de acuerdo al nivel socioeconómico dado por el INDRE.

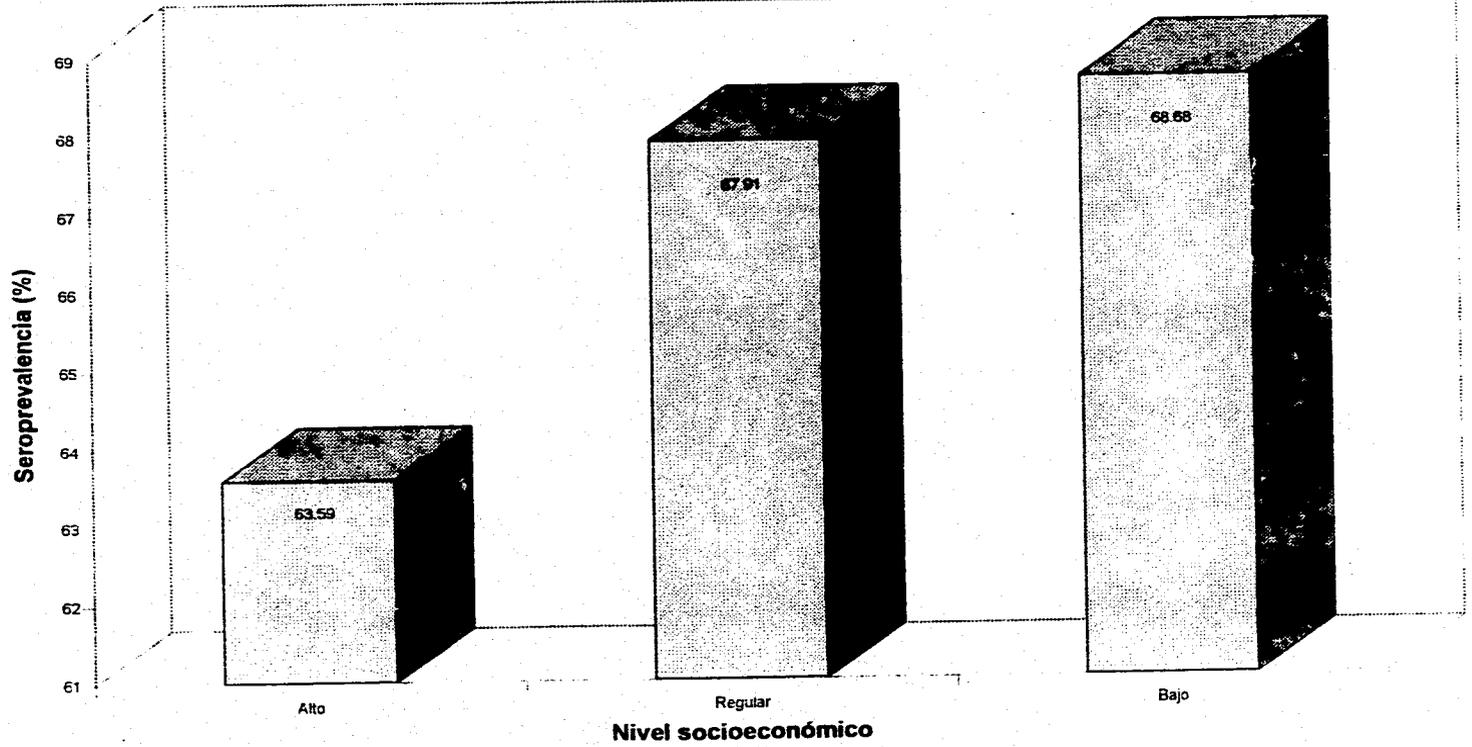
NIVEL SOCIOECONOMICO	TOTAL	POSITIVOS	NEGATIVOS	% (+)	% (-)
Alto	4422	2812	1610	63.59	36.40
Regular	3046	2070	976	67.91	32.06
Bajo	4132	2836	1294	66.66	31.31

$$\chi^2 = 28.38$$

$$\chi^2_{Teorica} = 5.991$$

$$p < 0.001$$

Gráfica 7. Seroprevalencia de *H.pylori* en la República Mexicana de acuerdo al Nivel Socioeconómico dado por el INDRE.



DISCUSION DE RESULTADOS

Helicobacter pylori es una bacteria Gram negativa que se encuentra bajo la capa de moco del área secretora ácida cercana al esfínter pilórico, es decir, el antro gástrico. Se considera el agente etiológico de gastritis tipo B, úlcera péptica y se ha asociado a cáncer gástrico. Se encuentra ampliamente distribuida en todo el mundo, variando ésta distribución en los diferentes países.

En la literatura se encuentra reportado que la prevalencia de *H.pylori* se incrementa con la edad, siendo la prevalencia más alta en países en desarrollo que en países desarrollados, así como el hecho de que su presencia no se ve afectada por el sexo pero sí con el nivel socioeconómico donde se da una relación inversa, es decir, a mayor nivel socioeconómico menor prevalencia y a menor nivel mayor prevalencia (3,16,18,24,26,27,29,33,36,39,41-45,49,50,52,53).

En el presente estudio se procesaron 11 658 sueros proporcionados por el Banco de Sueros del INDRE. los cuales permitieron conocer la prevalencia de anticuerpos IgG contra *H.pylori* en la República Mexicana. Hasta la realización de éste estudio se desconocía éste dato ya que en un trabajo realizado anteriormente se procesaron pocas muestras y un solo grupo de edad (54). Aquí se presentan como ventajas el hecho de que se utilizó una población mayor que abarcó todas las edades (1 a 98 años), hombres y mujeres y los diferentes niveles socioeconómicos de nuestro país (alto, regular y bajo).

Es muy importante mencionar que los resultados que se obtuvieron reflejan la seroprevalencia de *H.pylori* que se tenía en 1987 a 1988 ya que durante éste periodo se realizó la recolección de los sueros. De los 12,292 sueros que se habían calculado, solo se analizaron 11,658 ya que algunos estaban agotados en el Banco de Sueros. En éste estudio se encontró una prevalencia de anticuerpos IgG contra *H.pylori* en la República Mexicana de 66.52% la cual coincide con lo esperado ya que al ser México un país en desarrollo la prevalencia es más alta. Los datos reportados en los países desarrollados de seroprevalencia son: 18% en Bélgica (46), 12.34% en

Canadá (27), 31% en E.U. (Houston), 63.3% en Hungría (48) hasta un 56.9% en Gales (43); y en países en vías de desarrollo como Argelia y Costa de Marfil se encuentra una seroprevalencia del 90% (41,49), del 85% en Nigeria (49), 70% en Chile (47), 88% en Perú, 93% en Colombia (26) y 67% en Costa Rica (58). Hay que considerar que a pesar de ser países en vías de desarrollo como México, la población que estudiaron fué pequeña, no consideraron las mismas edades y sexos y la procedencia de las muestras es variable. Al ser considerado México como un país en vías de desarrollo es de esperarse que las condiciones de vida que presenta no son las mejores ni las más adecuadas por lo que la alta prevalencia de anticuerpos IgG contra *H.pylori* encontrada en la población de estudio puede ser un reflejo de lo anterior si se considera que *H.pylori* está relacionado con las condiciones de vida (37-44).

En forma similar a los estudios realizados en otras poblaciones, la seroprevalencia de *H.pylori* en México se incrementó significativamente ($p < 0.05$) con la edad, en el primer año de vida hay un 20.89% de niños positivos, a los 2 años el 26.01% y a partir de los 10 años más del 50% de la población ya es positiva, hasta llegar a un máximo de 88.35% entre los 51 y 60 años. Los resultados obtenidos en el presente estudio son diferentes con lo reportado en el estudio hecho por Ruíz Palacios en 50 niños de una zona periurbana a la Ciudad de México donde determinó IgA, IgG, IgM e Inmunoglobulinas totales, ya que obtuvo que al año el 15% de niños eran seropositivos y a los dos años el 45% fué seropositivo (54). El incremento de seroprevalencia de *H.pylori* conforme a la edad también se presenta en Francia donde el 3.5% de niños son positivos en los primeros 10 años de vida y a los 40 años ya hay un 35% (41); en Inglaterra hay 10% de seropositivos menores de 20 años y 67% mayores de 70 (45); en Tailandia el 17.5% de niños son positivos y después de los 30 años el 75% (50). La diferencia principal es la edad a la que se alcanza el máximo de seroprevalencia. La alta seroprevalencia conforme aumenta la edad tanto en hombres como en mujeres, sugiere una exposición continua de la población al microorganismo y se creó que puede ser la explicación de la seroprevalencia encontrada en diferentes países (42,47). Mitchel H.M. en un estudio realizado en China sugiere que el incremento en seroprevalencia de *H.pylori* conforme a la edad

es debido a 2 fases de infección: la primera ocurre en la niñez y la segunda a través de toda la vida (42).

Al analizar la seroprevalencia de *H.pylori* en relación al sexo, se observó que en hombres (64.95%) hubo menos muestras positivas que en mujeres (67.58%), lo cual es estadísticamente significativo ($p < 0.05$). En estudios realizados en otros países está reportado que el sexo no influyó en la seroprevalencia de *H.pylori*: Brasil, 35.8% y 32.2% para hombres y mujeres respectivamente en una población de 249 niños de 1 a 18 años (47); en Perú 88% para hombres y 82% para mujeres menores de 30 años (3); Klein P.D. y colaboradores recientemente reportaron en una población de 105 niños peruanos entre 6 meses y 5 años de edad que los niños resultaron más susceptibles a la infección de *H.pylori* que las niñas (59) y en California Replogle M.L. encontró que los hombres en edad adulta presentan mayor seroprevalencia que las mujeres (60). Lo anterior sugiere que en México existe una mayor exposición al microorganismo en la niñez o en la vida adulta por parte de las mujeres o una mayor susceptibilidad, probablemente por las actividades que en su mayoría realizan o por cuestiones hormonales aunque es necesario realizar más estudios en relación al sexo y seroprevalencia de *H.pylori* en México para conocer las causas reales. Actualmente no se sabe cuales son las vías para infectarse con *H.pylori*, lo cual también puede influir.

Al analizar la seroprevalencia de *H.pylori* por entidad se encontró que Chihuahua fué el estado con menor seroprevalencia (45.45%) y Baja California Sur el de mayor seroprevalencia (81.25%). Ambas entidades se encuentran en una región con nivel socioeconómico alto y entre las características en las que difieren se encuentra el hecho de que Baja California Sur es la entidad con menos población del país, tiene uno de los mayores % de inmigración del país (31.1%) que es dos veces más grande que el que presenta Chihuahua (14.6%) (61). En forma general no se encontró una característica en especial de las entidades que influyera directamente en la seroprevalencia de *H.pylori* ya que por ejemplo, entidades que pertenecen a una región socioeconómica alta presentaron una seroprevalencia alta o menor como el caso de D.F. y Nayarit (70.62% y 58.94% respectivamente) y se presentó también el caso contrario, es decir,

entidades de una región socioeconómica baja presentaron alta y baja seroprevalencia, Puebla (70.72%) y Guerrero (59.18%). De cualquier manera es necesario orientar investigaciones posteriores que evalúen otras características de las entidades y que a su vez jueguen un papel importante en la transmisión de *H.pylori* y que no se contemplaron en éste estudio.

Cuando se evaluó la seroprevalencia en la República Mexicana de *H.pylori* de acuerdo a la Regionalización Global de Kunz (8 Regiones) se encontró el siguiente orden de prevalencia de mayor a menor: 8,2,1,5,6,7,4 y 3; éste ordenamiento es muy similar al que se da por orden de desarrollo: 8,2,1,5,6,3,4 y 7. De acuerdo a lo anterior podría decirse que la seroprevalencia de *H.pylori* en las regiones se da en forma directa al desarrollo excepto por la región 3 y 7. Está reportado que la seroprevalencia de *H.pylori* ésta relacionada con el nivel de desarrollo de los países, es decir, en países en vías de desarrollo hay mayor seroprevalencia que en países desarrollados. Estadísticamente sí hay diferencia significativa entre las regiones ($p < 0.05$). Hay que considerar que Kunz para la Regionalización Global de la República Mexicana consideró ciertas variables y agrupó a las entidades de acuerdo a éstas, pero no todas las regiones agrupan entidades con las mismas características en cuanto a variables ya que por ejemplo, en la región 1, Chihuahua entró en ésta región más por sus condiciones de salud que por su situación socioeconómica; en la región 2, Tamaulipas y Nuevo León tienen valores de hacinamiento muy altos en comparación con el resto de las entidades que conforman la región las cuales presentan valores muy bajos (55). Las entidades que forman las regiones presentaron % de seroprevalencia muy diferente: en la Región 3, Veracruz con un 53.39% y San Luis Potosí con un 70.16%; en la Región 5, Nayarit 58.94 % y Sinaloa con un 74.78 %. De la misma manera en las 8 regiones hay entidades con algunos valores discrepantes en las variables por lo que la selección de la regionalización global de la República Mexicana propuesta por Kunz i. no fué la adecuada para este estudio.

Se encuentra reportado que la seroprevalencia de *H.pylori* está relacionado con el nivel socioeconómico siendo más alta en un nivel bajo debido probablemente a las condiciones inadecuadas de vivienda y es menor en un nivel socioeconómico alto. Los resultados obtenidos en las 4

regiones socioeconómicas del país muestran una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con la presencia de anticuerpos contra *H.pylori* siendo lo más relevante la relación directa que se da en la región con nivel socioeconómico alto donde mientras mejor sea el nivel, mayor es la seroprevalencia de *H.pylori*. Hasta la realización de éste estudio no se encuentra reportado algún estudio que explique alguna causa para que la seroprevalencia de éste microorganismo sea mayor en un nivel socioeconómico alto y viceversa. Una explicación de ésta relación directa que se da entre las regiones de alto nivel socioeconómico y la prevalencia de anticuerpos contra *H.pylori* podría ser principalmente el hecho de que en la región con alto nivel socioeconómico se encuentran agrupadas las regiones 8 y 2 que incluyen entidades que presentaron mayor prevalencia de *H.pylori* como D.F., Baja California Sur, Sonora, Coahuila, Tamaulipas y Nuevo León, a su vez éstas entidades presentan algunas diferencias en los valores de las variables como ya se mencionó anteriormente, por lo que ésto pudo influir en los resultados, por lo tanto no se considera adecuado analizar la asociación del nivel socioeconómico en la seroprevalencia de *H.pylori* por regiones socioeconómicas. En la región con nivel socioeconómico bajo, la prevalencia de anticuerpos IgG contra *H.pylori* es mayor que en el nivel medio bajo. Hay que considerar también que en el nivel bajo se encuentran las entidades con menor desarrollo económico y de salud de México (Guerrero, Hidalgo, Puebla, Chiapas y Oaxaca) las cuales no presentaron las prevalencias de anticuerpos IgG más bajas.

Al analizar a la población de estudio de acuerdo al nivel socioeconómico al que pertenecía cada suero (cuyos datos fueron proporcionados por el INDRE y clasificados como alto, regular o bajo) independientemente de la entidad, sexo o región a la que pertenecían se observó, que mientras más alto fué el nivel menos prevalencia de *H.pylori* se presentó: nivel alto 63.59%; nivel regular, 67.91% y nivel bajo, 68.68%. Información muy similar se encuentra reportado en otros países como Colombia donde hay un 93% de prevalencia en Cali y un 63% en la Ciudad de Pasto las cuales pertenecen a un nivel socioeconómico bajo y alto respectivamente (3,25); en Perú hay un 82-88% de individuos positivos que fueron atendidos en una clínica pública y un 43-66% de personas positivas que se atendieron en clínicas privadas, el hecho de haber sido atendidos en una clínica pública o privada fue un criterio para

seleccionar el nivel socioeconómico en ese país (61). En otros estudios publicados sugieren que la alta seroprevalencia de *H.pylori* observada en un nivel socioeconómico bajo puede ser porque la transmisión del microorganismo puede facilitarse por condiciones precarias de higiene, por densidad de vivienda, por mayor contacto entre niños así como por la alta prevalencia entre adultos (3,4,8,12,15,25,26,28,44). Estas características al ser muy inadecuadas en un nivel socioeconómico bajo y mejores en un nivel socioeconómico alto pudieron influir como las causa principales de éstos resultados obtenidos.

Es de gran importancia continuar realizando más investigaciones en México sobre la seroprevalencia de *H.pylori* relacionada con el sexo, la edad y el nivel socioeconómico u otras características no contempladas en éste estudio para dar apoyo a lo mencionado anteriormente.

México es un país donde es muy común encontrar en la población: gastritis, úlcera duodenal y gástrica, además de que ocupa el 12° lugar mundial en mortalidad por cáncer gástrico. En un futuro, realizando más investigaciones que complementen éste estudio podrán considerarse medidas preventivas para disminuir la alta seroprevalencia que se presenta en la República Mexicana.

Este estudio es el primero que se realiza a nivel nacional sobre la seroprevalencia de *H.pylori* y es muy importante porque permitió conocer la seroprevalencia de *H.pylori* en nuestro país, así como algunos factores asociados a ésta seroprevalencia y permitirá continuar con estudios futuros sobre la transmisión y las patologías asociadas a éste microorganismo.

CONCLUSIONES

De acuerdo a la población de estudio:

- * En la República Mexicana la seroprevalencia de anticuerpos IgG contra ***Helicobacter pylori*** es del 66.52%.
- * En forma similar a lo que ocurre en otros países, la infección ocurre a edad temprana y se incrementa conforme a la edad, de tal manera que a la edad de 10 años más del 50% de la población presenta anticuerpos IgG contra ***H.pylori***.
- * En México hay mayor seroprevalencia de ***H.pylori*** en las mujeres que en los hombres (67.58% y 64.95% respectivamente).
- * La seroprevalencia de ***H.pylori*** en la República Mexicana de acuerdo al nivel socioeconómico dado por el INDRE es mayor en un nivel socioeconómico bajo (68.68%) y menor en un nivel socioeconómico alto, (63.59%) pero por Región socioeconómica no se recomienda asociar la seroprevalencia.
- * El presente estudio es muy importante porque es el primero que se realiza a nivel nacional sobre la seroprevalencia de ***H.pylori*** y porque abre la posibilidad para estudios posteriores que consideren otros aspectos no contemplados aquí, además de que por los resultados obtenidos permitirá tomar conciencia en los servicios de salud sobre la importancia que tiene ***H.pylori*** en el país y las medidas preventivas que pueden tomarse, así como darle la atención que requiere éste microorganismo desde un primer nivel de atención a la salud.
- * La técnica de ELISA es una herramienta útil en estudios de seroprevalencia de ***H.pylori***.

ANEXO 1.

PREPARACION DE REACTIVOS

1.0.- Amortiguador de carbonatos 0.05M pH 9.6

1.a Na_2CO_3	1.59 g
1.b NaHCO_3	2.93 g
1.c NaN_3	0.20 g
1.d Agua desionizada	1000.00 ml

Se disolvieron las sales y el pH se ajustó a 9.6 almacenándose a 4°C durante un tiempo no mayor de 2 semanas.

2.0.- Solución Amortiguador de Fosfatos (SAF) + Timerosal + Tween 20 (SAFTT)

2.a NaCl	80.0 g
2.b $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	29.0 g
2.c KH_2PO_4	2.0 g
2.d KCl	2.0 g
2.e Timerosal	1.0 g
2.f Tween 20	5.0 ml
2.g Agua desionizada	10.0 L

3.0.- SAFTT + Gelatina 0.1% (SAFTTG)

3.a Gelatina	1.0 g
3.b SAFTT	1000.0 ml

La gelatina se disolvió en el SAFTT de 50 a 60°C durante 30 minutos y se almacenó a 4°C.

4.0 - SAFTT + Gelatina 0.1% + γ -globulina humana 0.5% (SAFTTGG).

4.a Gelatina	1.0 g
4.b γ -globulina humana	5.0 g
4.c SAFTT	1000.0 ml

La gelatina se disolvió en el SAFTT de 50 a 60°C durante 30 minutos, cuando estuvo a temperatura ambiente se adicionó la γ -globulina y se almacenó a 4°C.

5.0.- SAFTT + γ -globulina humana 0.1% + Albúmina bovina 1.0% (SAFTTGA).

5.a γ -globulina humana	1.0 g
5.b Albúmina de suero bovino	10.0 g
5.c SAFTT	1000.0 ml

Ambos reactivos se disolvieron a temperatura ambiente y se almacenaron a 4°C.

6.0.- Amortiguador de Dietanolamina pH 9.8

6.a NaN_3	0.1 g
6.b $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0.05 g
6.c Dietanolamina	48.5 ml
6.d Agua desionizada	300.0 ml

Las sales y la dietanolamina se disolvieron en 300 ml de agua desionizada para luego calibrar el pH de la solución con HCl concentrado a 9.8 y finalmente se aforó a 500 ml con agua desionizada almacenándose a 4°C.

7.0.- Solución reveladora

7.a p-nitrofenilfosfato	20.0 mg
7.b Amortiguador de dietanolamina pH 9.8	20.0 ml

La solución reveladora se preparó diariamente antes de utilizarse.

8.0.- Agar Chocolate

8.a Base de agar chocolate	36.0 g
8.b Hemoglobina	5.0 g
8.c Agua desionizada	1000.0 ml

La base de agar chocolate y la hemoglobina se disolvieron por separado en 500 ml de agua cada uno, se esterizaron durante 15 minutos a 121°C y 15 lb. Cuando estuvieron a una temperatura adecuada se mezclaron y se adicionaron 10 ml de polienriquecimiento liofilizado.

9.0.- Caldo Brucella

9.a Caldo Brucella	2.8 g
9.b Agua desionizada	100.0 ml

Se disolvió y se esterilizó durante 15 minutos a 121°C y 15 lb.

BIBLIOGRAFIA

1. Warren JB, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 2: 1273-5.
2. Marshall BJ, Warren RJ. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-15.
3. Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Epidemiol Rev* 1991; 13: 42-59.
4. Peterson WL. *Helicobacter pylori* y enfermedad ulceropéptica. *Infectología* 1984; 1:1068-9.
5. Mc Nulty CA, Watson DM. Spiral bacteria of the gastric antrum. *Lancet* 1984; 1: 1068-9.
6. Murray PR, Drew WL, Kobayashi GS, Thompson JH. *Microbiología Médica*. Mosby Year Book. Barcelona, España; 1992: 127, 131-7.
7. *Campylobacter pylori* becomes *Helicobacter pylori*. (Editorial). *Lancet* 1989; 2: 1019-20.
8. Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and Gastroduodenal Disease. *Ann Rev Med* 1992; 48: 135-45.
9. Rollason OP, Stone J, Rhodes JM. Spiral organisms in endoscopic biopsies of the human stomach. *J Clin Pathol* 1984; 37: 23-6.
10. Goodwin CS, Armstrong JA. Microbiological Aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9:1-13.
11. Marshall BJ, Armstrong JA, Mc Geachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfill Koch's postulate for pyloric campylobacter. *Med J Aust* 1985; 142: 436-9.

12. Lee A, Fox J, Hazell S. Pathogenicity of *Helicobacter pylori*: a Perspective. *Infect Immun* 1993; 61: 1601-10.
13. Wallace JL. Possible Mechanisms and Mediators of Gastritis Associated with *Helicobacter pylori* Infection. *Scan J Gastroenterol* 1991; 26 (suppl 187): 65-70.
14. Blaser MJ. Hypotheses on the Pathogenesis and Natural History of *Helicobacter pylori*-induced Inflammation. *Gastroenterology* 1992; 102: 720-7.
15. Graham DY, Go MF. Viewpoints of Digestive Diseases. *Helicobacter pylori*: Current Status. *Gastroenterology* 1993; 105: 279-82.
16. Kuipers EJ, Peña AS, Kamp GV, Uytendaele AM, Pals G, Pels NF, et. al. Seroconversion for *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 328-31.
17. Booth L, Holdstock G, Mac Bride H, Hawtin P, Gibson J, Ireland A, et. al. Clinical importance of *Campylobacter pyloridis* and associated serum IgG and IgA antibody responses in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *J Clin Pathol* 1986; 39: 215-9.
18. Snyder JD, Hardy SC, Thorne GM, Hirsch BZ, Antonioli DA. Primary Antral Gastritis in Young American Children. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1859-63.
19. Queiroz DM, Carvalho AS, Mendes EN, Rocha GA, Barbosa AJ. *Campylobacter pylori* Gastritis and Duodenal Ulcer in Children. *J Clin Pathol* 1986; 39: 239-40.
20. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and adenocarcinoma of the distal stomach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5 (suppl 1): S99-S102.
21. Guamer J, Mohar A, Parsonnet J, Halperin D. The Association of *Helicobacter pylori* with Gastric Cancer and Preneoplastic Gastric Lesions in Chiapas, México. *Cancer* 1993; 71: 297-301.

22. Correa P, Fox J, Fontham E, Ruíz B, Lin Y, Zavala D, et. al. ***Helicobacter pylori*** and Gastric Carcinoma. *Cancer* 1990; 66: 2569-74.
23. Dubois A. Spiral Bacteria in the Human Stomach: The Gastric Helicobacters. *Em Inf Dis* 1995; 1: 79-85.
24. Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, Bauer M, Appleman MD, Pérez-Pérez G, et. al. Prevalence of ***Helicobacter pylori*** Infection and Histologic gastritis in Asymptomatic Persons. *N Engl J Med* 1989; 321: 1562-6.
25. Holcombe C, Kaluba J, Lucas SB. ***Helicobacter pylori*** infection and gastritis in healthy Nigerians. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 241-5.
26. Morris AJ, Ali MR, Nicholson GI, Pérez-Pérez GI, Blaser MJ. Long-Term Follow-up of Voluntary Ingestion of ***Helicobacter pylori***. *Ann Intern Med* 1991; 114: 662-63.
27. Veldhuyzen JO, Pollak PT, Best LM, Bezanson GS, Marrie T. Increasing Prevalence of ***Helicobacter pylori*** Infection with Age: Continuous Risk of Infection in Adults Rather than Cohort Effect. *J Infect Dis* 1994; 169: 434-7.
28. Rathbone BJ, Wyatt JI, Worsley BW, Trejdosiewicz LK, Heatley RV, Losowsky MS. Immune Response to ***Campylobacter pyloridis***. *Lancet* 1985; 2: 1217.
29. Pérez-Pérez GI, Dworkin DM, Chodos JE, Blaser MJ. ***Campylobacter pylori*** Antibodies in Humans. *Ann Intern Med* 1988; 109: 11-7.
30. Leunk RD, Ferguson MA, Morgan DR, Low DE, Simor AE. Antibody to Cytotoxin in Infection by ***Helicobacter pylori***. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1181-4.
31. Wulffen HU. An Assesment of Serological Test for Detection of ***Helicobacter pylori***. *Eur j Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 577-82.

32. Ernest PB, Jin Y, Reyes VE, Crowe E. The Role of the Local Immune Response in the Pathogenesis of Peptic Ulcer Formation. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29(suppl 205): 22-8.
33. Talley NJ, Kost L, Haddad A, Zinsmeister AR. Comparison of Commercial Serological Test for Detection of *Helicobacter pylori* Antibodies. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 3146-50.
34. Kreuning J, Lindeman J, Blomond I, Lamers CB. Relation between IgG and IgA antibody titres against *Helicobacter pylori* in serum and severity of gastritis in asymptomatic subjects. *J Clin Pathol* 1994; 47: 227-31.
35. Blaser MJ, Kobayashi K, Cover TL, Cao P, Feurer ID, Pérez-Pérez GI. *Helicobacter pylori* infection in Japanese patients with adenocarcinoma of the stomach. *Int J Cancer* 1993; 55: 799-802.
36. Malaty HM, Graham DY, Klein PD, Evans DG, Adam E, Evans DJ. Transmission of *Helicobacter pylori* Infection. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26 (suppl 187): 927-32.
37. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weaver LT. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet* 1992; 340: 1194-5.
38. Ferguson DA, Li C, Patel NR, Mayberry WR, Chi DS, Thomas E. Isolation of *Helicobacter pylori* from saliva. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2802-04.
39. Goodwin CS, Blincow E, Peterson G, Sanders C, Cheng W, Marshall BJ, et. al. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for *Campylobacter pyloridis*: Correlation with Presence of *C.pyloridis* in the Gastric Mucosa. *J Infect Dis* 1987; 155: 488-94.
40. Salama SM, Wefuan JN, Shiro-Koulla S, Mbakop A, Tagni-Sartre M, Ndam EC, et. al. Value of Whole-Cell Antigen Extracts for Serological Detection of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 3331-32.

41. Mégraud F, Brassens-Rabbé MP, Denis F, Belbouri A, Quyn HD. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* Infection in Various Populations. J Clin Microbiol 1989; 27: 1870-3.
42. Mitchell HM, Li YY, Hu PJ, Liu Q, Chen M, Du GG, et. al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Southern China: Identification of Early Childhood as the Critical Period for Acquisition. J Infect Dis 1992; 166: 149-53.
43. Sitas F, Forman D, Yarnell JW, Burr ML, Elwood PC, Pedley S, et. al. *Helicobacter pylori* infection rates in relation to age and social class in a population of Welsh men. gut 1991; 32: 25-8.
44. Malaty HM, Evans DL, Graham DY. *Helicobacter pylori* in Hispanics: Comparasion With Blacks and Whites of Similar Age and Socioeconomic-Class. Gastroenterology 1992; 103: 813-6.
45. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, et. al. Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. Lancet 1992; 339: 896-7.
46. Blecker U, Lanciers S, Hauser B, Vondenplas Y. *Helicobacter pylori* positivity in Belgium. Acta Gastroenterol Bel 1995; 53: 31-34,
47. Oliveira AM, Queiroz DM, Rocha GA, Mendes EN. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* Infection in Children of Low Socioeconomic Level in Belo Horizonte, Brasil. Am J Gastroenterol 1994; 89: 2201-4.
48. Tomassy K, Simon L, Francis M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Hungary. Orv-Hetil 1995; 136: 1387-91.
49. Holcombe C, Omotara BA, Eldridge J, Jones DM. *H.pylori*, The Most Common Bacterial Infection in Africa: A Random Serological Study. Am J Gastroenterol 1992; 87:28-30.

ESTE TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

50. Pérez-Pérez GI, Taylor DN, Echeverría P, Blaser MJ. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* Infections in Thailand. *J Infect Dis* 1990; 161: 1237-41.
51. Budnik TM, Mégraud F. *Helicobacter pylori* in eastern European countries: what is the current status? *Gut* 1994; 35: 1683-86.
52. Fiedorek SC, Malaty HM, Evans DL, Pumphrey CL, Casteel HB, Evans DJ, et. al. Factors Influencing the Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Pediatrics* 1991; 88: 578-81.
53. Queiros DM, Rocha GA, Mendes EN. *Helicobacter pylori*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 1995; 15: 424-29.
54. Luqueño MV, Ruíz-Palacios G. Respuesta primaria inmune sérica contra *H.pylori* en un cohorte de niños mexicanos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 1992; 12: 46.
55. Kunz I, Cortina M. Regionalización socioeconómica-demográfica y de la salud de la República Mexicana: Un instrumento para la planeación e investigación en atención primaria a la salud. S.S.A. 1986: 5-91.
56. Magos- López C, Sánchez-Villarreal F, Tapia-Conyer R. Banco Nacional de Sueros. *Salud Pública de México*. 1992; 34: 136-47.
57. Metodología de la Encuesta Nacional Seroepidemiológica. S.S.A. México 1991; 124: 35.
58. Bartels G, Herrera A, Salas P, Sierra R, Lomonte B. Antibodies to *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients, asymptomatic adults, and children from Costa Rica. *APMIS* 1995; 103: 428-32.
59. Klein PD, Gilman RH, Barua RL, Díaz F, Smith EO, Graham Y. The Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Peruvian Children between 6 and 30 Months of Age. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2196-2200.

60. Reploge ML, Glaser SL, Hiatt RA, Parsonnet J. Biologic Sex as a Risk Factor for *Helicobacter pylori* Infection in Healthy Young Adults.

61. Ramírez R, Leon Barua, Gilma R, Recavarren A, Spria W, Watanabe Y, et. al. *Helicobacter pylori* and Gastritis in Peruvian Patients: Relationship to Socioeconomic Level, Age, and Sex. 1990; 85: 819-823.