



11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

---

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA"  
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
MEDICINA INTERNA

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA *Helicobacter*  
*pylori* EN PERSONAL EXPUESTO Y NO EXPUESTO

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICO

PRESENTADO POR: DRA. SILVIA MARISOL VARGAS LEMUS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA  
EN MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS: DR. JORGE GONZALEZ CANUDAS



MEXICO, DF.

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Vargas Lemus

Silvia Mañón

FECHA: 25/06/04

Vo. Bo.

[Firma]

**Dr. Antonio Castellanos Olivares**  
**Jefe de División de Educación e Investigación Médica**  
**Hospital de Especialidades CMN SXXI**



SUBDIVISIÓN DE EDUCACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

Vo. Bo.

[Firma]

**Dr. José Halabe Cherem**  
**Profesor Titular del Curso de Especialización**  
**en Medicina Interna**  
**Hospital de Especialidades CMN SXXI**

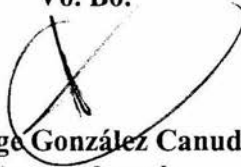
Vo. Bo.

[Firma]

**Dr. Haiko Nellen Hummel**  
**Asesor de tesis**  
**Jefe de Servicio de Medicina Interna**  
**Hospital de Especialidades CMN SXXI**

DELEGACION 3 SUROESTE DE  
C.M.N. SIGLO XXI  
HOSP. DE ESPECIALIDADES  
18 JUN 2004  
IV. EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA

**Vo. Bo.**



**Dr. Jorge González Canudas**

**Asesor de tesis**

**Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna  
Hospital de Especialidades CMN SXXI**

**Investigador principal**

**Dra. Silvia Marisol Vargas Lemus  
Hospital de Especialidades CMN SXXI**

## **DEDICATORIAS**

- **A Dios**

Por amarme, darme la vida e iluminar mi camino.

- **A Mary**

Mi adorable mamá,  
Mi gran amiga por siempre,  
Por haberme dado la vida,  
Por su gran amor,  
Por depositar en mi su confianza y paciencia  
Por sus sacrificios y su apoyo incondicional.

- **A mi abuelito Luis**

Por ser mi guía  
Por su compañía y fortaleza  
Por ayudarme a escalar la montaña de la vida.

- **A Margarita y Virginia**

Por la gracia de su presencia,  
Por ayudarme a cumplir mis metas,  
Por ser mis grandes amigas.

- **A mis familiares y amigos**

Por la gracia de su sonrisa y afecto.

- **Muchas gracias**

## **AGRADECIMIENTOS**

- **Al Instituto Mexicano del Seguro Social**
  - **A los Médicos del Hospital de Especialidades**
  - **A los Médicos del Servicio de Medicina Interna**
  - **A mis compañeros**
  - Por compartir sus experiencias y conocimiento profesional.
- 
- **Al Dr. José Halabe Cherem**
  - **Al Dr. Haiko Nellen Hummel**
  - Por su ejemplo y sus valiosas enseñanzas.
- 
- **A los pacientes**
  - Por confiar en los médicos
  - Por ayudarnos a aprender y a crecer en el aspecto médico y espiritual.
- 
- **Al Dr. Jorge González Canudas**
  - Por su apoyo en la realización de este proyecto de investigación.
- 
- **Muchas gracias**

## INDICE

### ***Helicobacter pylori***

Marco teórico.....	4
Introducción.....	5
Historia.....	5
Epidemiología.....	6
Bacteriología.....	9
Mecanismos de transmisión.....	9
Endoscopio de fibra óptica como factor de riesgo de infección.....	10
Virulencia.....	12
Etiopatogenia y fisiopatología de la úlcera péptica.....	12
Pruebas diagnósticas para el <i>Helicobacter pylori</i> .....	17
Complicaciones de la infección por el <i>Helicobacter pylori</i> .....	19
Tratamiento.....	21

### **Protocolo de estudio**

Planteamiento del problema.....	25
Justificación.....	25
Hipótesis.....	26
Objetivo general.....	26
Material y métodos.....	27
Diseño del estudio.....	27
Tamaño de la muestra.....	27



Población de estudio.....	28
Descripción del estudio.....	29
Prueba de ELISA para <i>Helicobacter pylori</i> .....	30
Variables del estudio.....	31
Método estadístico.....	31
Resultados.....	32
Discusión.....	36
Conclusión.....	38
Anexo 1.....	39
Anexo 2.....	40
Referencias bibliográficas.....	41

**PREVALENCIA DE  
ANTICUERPOS CONTRA  
*Helicobacter pylori*  
EN PERSONAL EXPUESTO Y  
NO EXPUESTO**

# MARCO TEORICO

## PREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA *Helicobacter pylori* EN PERSONAL EXPUESTO Y NO EXPUESTO

### INTRODUCCIÓN.

La enfermedad ulcerosa péptica es el resultado del desequilibrio entre factores protectores como el moco gástrico, bicarbonato y prostaglandinas y factores agresivos como la pepsina y el ácido gástrico.

Existen pruebas de gran peso que demuestran que el *Helicobacter pylori* juega un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad ácido péptica. En el 75-85% de los pacientes con úlcera gástrica y en el 95-100% con úlcera duodenal es posible aislar el microorganismo. En estudios en pacientes japoneses con úlcera duodenal se menciona que es extremadamente raro no aislar el *Helicobacter pylori*.<sup>1,2</sup>

### HISTORIA

Los organismos *Helicobacter like* se detectaron desde el año 1800 en animales y en los humanos al principio del siglo XX, sin embargo, el microorganismo fue ignorado hasta que en 1983 Marshall y Warren se interesaron en él.

El *Helicobacter pylori* inicialmente fue llamado *Campylobacter pyloridis* por presentar una estructura similar a otras especies de *Campylobacter*. Debido a su naturaleza entérica fue renombrado como *Campylobacter pylori* que corresponde a la nomenclatura de otros patógenos entéricos.

En 1989 recibió el nombre de *Helicobacter pylori* en base a sus características morfológicas, funcionales y enzimáticas. El género *Helicobacter* alberga más de 15 especies, la mayoría aisladas de la mucosa gástrica.<sup>1,2,3,4,5,6.</sup>

## EPIDEMIOLOGIA.

Los estudios epidemiológicos pioneros en la seroprevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* informan que la infección se adquiere en la niñez, se incrementa con la edad, afecta a más del 50% de la población, sin embargo, estos resultados dependen de la población estudiada, ya que su prevalencia es mayor en países en vías de desarrollo tanto cultural, social y económico.<sup>2,7.</sup>

En México se realizó un estudio seroepidemiológico para determinar la seroprevalencia de la infección por el *Helicobacter pylori*, el cual fue publicado en 1998 por Torres y colaboradores. El estudio se realizó en 11,605 sueros correspondientes a personas de 1 a 90 años de edad, residentes en diferentes estados de la república mexicana, de todos los niveles socioeconómicos y demográficos. Estos resultados muestran que el 66% de la población está infectada y que la edad es un importante factor de riesgo para la adquisición de la infección, observándose que a la edad de un año el 20% de los niños está infectado, y este porcentaje aumenta rápidamente en la primera década de la vida, de manera que el 50% de los niños a la edad de 10 años están infectados. Cabe mencionar que más del 80% de los adultos se

encuentran infectados a la edad de 25 años, y la seroprevalencia permanece sin cambios en otras edades. Por otro lado, se observó una disminución en el riesgo de infección en personas mayores de 70 años. Otro dato interesante del estudio es que muestra el incremento calculado de la seropositividad por año, siendo de 6% en niños menores de 5 años, de menos del 3% de 10 a 14 años, y menor del 0.5% en personas de 30 a 69 años de edad. Este estudio nuevamente confirma lo referido en la literatura, demostrando que la seropositividad se incrementa con la edad, pero con la diferencia de que se hace positiva en edades más tempranas y después de este aumento permanece constante alrededor de los 70 años de edad. El estudio no mostró diferencias en el medio rural y urbano, sin embargo, el nivel socioeconómico y educacional bajos fueron factores de riesgo para la infección.<sup>8</sup>

La prevalencia de anticuerpos contra *Helicobacter pylori* en países desarrollados es de un 10% en menores de 30 años y de más del 50% en mayores de 60 años. En pacientes japoneses la prevalencia de *Helicobacter pylori* aumenta con la edad, siendo de más del 80% en mayores de 50 años y en menores de 30 años de menos del 30%.

En el área metropolitana de Houston se realizó un estudio epidemiológico para determinar la prevalencia de la infección por el *Helicobacter pylori* por medio de ELISA y prueba del aliento con carbono 13 en 485 personas asintomáticas sanas, con edades de 15 a 80 años de edad. Los resultados mostraron una prevalencia de la infección del 52%, y

se observó un incremento del 1% por año en toda la población. En relación a la raza, la frecuencia en la raza negra fue del 70% y del 34% en la raza blanca. Los autores también obtuvieron diferencias en cuanto al nivel socioeconómico y educacional. Por otro lado, no encontraron asociación entre la infección por el *Helicobacter pylori* y el consumo de alcohol, el tabaquismo y/o el uso de antiinflamatorios no esteroideos.<sup>2,9,10.</sup>

En promedio, en los países desarrollados la prevalencia de la infección varía con la edad, en los menores de 25 años es de aproximadamente del 30%, mientras que en los mayores de 60 años es de alrededor del 50%.<sup>9</sup> En algunos países en vías de desarrollo la prevalencia llega a ser del 80%. En los países en desarrollo se supone que la mayor parte de la gente la adquiere en la niñez y la desaparición espontánea de la enfermedad es poco frecuente. Aparte de la edad, el segundo factor más importante para el desarrollo de la enfermedad es el nivel socioeconómico bajo.<sup>8</sup>

En pacientes asintomáticos pueden encontrarse cambios histológicos compatibles con gastritis e infección por *Helicobacter pylori* sugiriendo a este último como posible causa de la misma.<sup>8,11,12,13,14.</sup>

## BACTERIOLOGIA

Morfológicamente el *Helicobacter pylori* es un báculo gram negativo, microaerófilo corto y de morfología espiral; presenta extremos romos, uno de los extremos muestra un mechón con 3 a 8 flagelos envainados.<sup>15</sup>

Inicialmente existía controversia en cuanto a su papel patógeno o saprófito, sin embargo, una serie de pruebas de asociación estadística, entre la presencia de *Helicobacter pylori* y gastritis antral de tipo B o úlcera péptica (gástrica o duodenal) mostraron resultados altamente significativos, confirmándose dicha asociación en diferentes países. Otro dato importante que corrobora su papel patógeno en estas entidades lo tenemos en la presencia de respuesta al tratamiento de erradicación del *Helicobacter pylori* en pacientes con cuadros de úlcera péptica recurrente.

Por otro lado, los resultados de los estudios de infecciones experimentales en animales, confirman clínica e histológicamente la localización de la bacteria en la vecindad de zonas afectadas. Además, la demostración de los postulados de Koch por Marshall y Morris confirmaron su potencial patogénico.<sup>2,15,16</sup>

## MECANISMOS DE TRANSMISION

La forma de transmisión del *Helicobacter pylori* no se conoce exactamente hasta el momento actual. La transmisión parece ser directa de persona a persona.

Se han propuesto diversas vías como son la fecal-oral, la oral-oral y la gástrica-oral. También el ADN del *Helicobacter pylori* se ha



identificado en el agua e incluso en los gatos domésticos, los cuales pueden ser una vía de diseminación en niños que juegan con mascotas, pero se desconoce el papel real de éstos en la transmisión global de la enfermedad.

En estudios experimentales se ha observado que sobrevive en moscas domésticas infectadas, alimentadas con cultivos de *Helicobacter pylori*; además se ha hallado el genoma de la bacteria en moscas infectadas naturalmente, sin embargo, esta forma de transmisión es dudosa ya que no se ha logrado infectar moscas a partir de las heces de pacientes contaminadas con el *Helicobacter pylori*.

El ser humano es el único reservorio para el *Helicobacter pylori* aunque no se sabe cual es la vía exacta del contagio. El hecho de que una familia tenga exactamente la misma cepa de *Helicobacter pylori* implica que contrajeron la infección de un origen común. Los niños pueden ser el origen dado que las bacterias se pueden cultivar de las heces y la vía fecal oral podría ser la vía más importante de transmisión, aunque es posible la vía oral-oral y la fómite oral.<sup>15,17,18,19,20,21,22,23.</sup>

Se menciona en la literatura que la endoscopia de fibra óptica del tubo digestivo superior puede ser una vía de transmisión de agentes infecciosos de un paciente a otro. La mayor parte de reportes son de casos aislados, de tal manera que no nos permiten conocer el riesgo exacto de la infección. A partir de los años 90 se ha observado que una gran proporción de pacientes expuestos a endoscopia gastroduodenal se

encuentran infectados por el *Helicobacter pylori*, por lo que es de considerarse que ésta puede ser una fuente de infección.<sup>15</sup>

En diversos reportes se menciona la presencia de hipoclorhidria espontánea posterior a la realización de gastroduodenoscopia, biopsia, o estudios de secreción de ácido; así también en estos casos de hipoclorhidria se ha observado infección aguda por el *Helicobacter pylori*, corroborada por la identificación de la bacteria en el tejido antral.

Otro estudio también demuestra el desarrollo de gastritis sintomática causada por *Helicobacter pylori*, una semana después de la realización de gastroduodenoscopia y biopsia en 2 pacientes previamente no infectados, en ambos casos estuvo presente el antecedente de utilización del mismo endoscopio en pacientes infectados.

La ocurrencia de infección endoscópica sugiere que una cantidad mínima de bacterias puede ser capaz de causar infección.<sup>24,25</sup>

En un estudio realizado por Langenberg y colaboradores se refiere un riesgo de 1.1% de desarrollar manifestaciones de infección por el *Helicobacter pylori* después de la realización de gastroduodenoscopia y toma de biopsia en pacientes no infectados, o de 3 de cada 1000 estudios, por lo que sugieren una adecuada desinfección del equipo para prevenir la infección, utilizando glutaraldehído alcalino al 2% por 10 a 30 minutos.<sup>26</sup>

El motivo por el cual algunos pacientes son más susceptibles a la infección hasta el momento no se conoce. Se menciona en la literatura

que la reinfección espontánea es rara. Sin embargo, los pacientes curados no son inmunes a la reinfección.

Las poblaciones en riesgo profesional son todos aquellos que trabajan directa o indirectamente con microorganismos, como médicos, patólogos, químicos, endoscopistas y el personal de enfermería relacionado con dichas áreas, hasta el momento se desconoce si ellos pueden adquirir la infección a través de fómites.

## **VIRULENCIA**

El *Helicobacter pylori* cuenta con enzimas que participan en la etiopatogenia de la gastritis y de la úlcera péptica, entre ellas están la ureasa bacteriana, adhesinas, hemaglutininas y una toxina vacuolizante. La ureasa representa el 5% de sus proteínas intracelulares, se localiza en el citosol de la bacteria y en su superficie.<sup>15</sup>

## **ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA DE LA ULCERA PEPTICA**

A partir del descubrimiento por John Warren del *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica surge un conocimiento más amplio de la etiopatogenia de la gastritis tipo B y de la úlcera péptica, que en ocasiones se había considerado como idiopática. Cabe mencionar que la gastritis tipo B es la forma más común e importante de inflamación gástrica, se distribuye ampliamente en el mundo y su prevalencia se

incrementa con la edad. Se presenta en casi todas las personas con úlcera duodenal y es el precursor más común de carcinoma gástrico.<sup>2,15</sup>

Antes de colonizar la mucosa gástrica, el *Helicobacter pylori* se adhiere al epitelio gástrico mediante la interacción entre las adhesinas bacterianas y receptores del huésped (proteínas de la matriz extracelular), cuyas lesiones son ultraestructuralmente similares a las ocasionadas por *Escherichia coli* enteropatógena y se caracterizan por la disminución de las microvellosidades del epitelio gástrico en el sitio de la adhesión, lo que conduce a la formación de una estructura semejante a un pedestal de 5 nanómetros de diámetro con uniones estrechas entre la bacteria y la superficie celular.<sup>15,27,28.</sup>

La adhesión a la mucosa gástrica hace que se liberen toxinas en el epitelio afectado. Estudios in vitro muestran que la adherencia es necesaria para la inducción y liberación de citocinas proinflamatorias. De tal manera que la adherencia no es un evento aislado, sino parte de un proceso complejo, que involucra la quimiotaxis de neutrófilos. El *Helicobacter pylori* presenta movimientos dirigidos determinados por la detección de quimiotoxinas específicas del huésped.<sup>29,30</sup>

El *Helicobacter pylori* no coloniza todas las áreas del estómago, sólo afecta las células epiteliales tipo gástrico, normalmente presentes en el estómago o como metaplasia en el duodeno, debido a una estrecha relación con la excreción de urea y posiblemente a la expresión de receptores en ese tipo de epitelio, lo que no sucede nunca en el epitelio intestinal.

Cuando el *Helicobacter pylori* coloniza el estómago se encuentra en todas las capas profundas del moco que recubre la mucosa gástrica y entre el moco y la capa de células apicales superficiales de las células epiteliales sin invadir la mucosa gástrica.

Cabe mencionar que el jugo gástrico normal tiene un pH menor a 4, el cual es bactericida y permite eliminar bacterias que llegan a él con la ingesta de agua y alimentos, a lo que se le llama barrera ácida, de tal manera que la colonización de la mucosa gástrica por el *Helicobacter pylori* implica su capacidad para sobrevivir en un medio ácido, sin ser un báculo acidófilo.<sup>28,29</sup>

La adaptación al pH se debe a la producción de ureasa que cataliza la hidrólisis de urea para proporcionar amonio y carbamato, el cual se descompone para producir otra molécula de amonio y ácido carbónico que neutralizan el micro-ambiente de las glándulas gástricas colonizadas, los iones de hidrógeno pueden contribuir al daño de la mucosa. De manera que aumenta el pH gástrico, así también se observa en los pacientes infectados espacios intercelulares del epitelio gástrico por los que se excreta urea. La ureasa provee nitrógeno para la síntesis proteica, el gen de la glutamina sintetasa a gln A sustenta ese papel, debido a que la ruta por la que el amonio puede ser incorporado en aminoácidos y proteínas es mediante el glutamato para producir glutamina en la reacción catalizada por la glutamina sintetasa. El hidróxido de amonio por hidrólisis de urea contribuye de forma importante al daño hístico asociado con la infección, si bien el amonio no es tóxico

directamente, el daño es causado por el grupo hidroxilo generado por el equilibrio de amonio con agua, el cual desdobla el moco gástrico haciéndolo más fluido, lo que le permite al *Helicobacter pylori* desplazarse más fácilmente y ocupar espacios intercelulares.<sup>30,31</sup>

El gradiente de bicarbonato protege a la mucosa del ácido, al licuarse el moco se pierde parte de esa protección y se produce la gastritis.

*Helicobacter pylori* es capaz de inducir diversas sustancias quimiotácticas de los neutrófilos y monocitos que producen factor activador de plaquetas; los monocitos secretan al medio citocinas proinflamatorias como interleucinas 1 y 8, TNF y el factor nuclear Kb. La transcripción del factor nuclear Kb tiene un papel pivote en la respuesta inflamatoria expresando el RNA mensajero.<sup>32</sup>

Se ha visto que el *Helicobacter pylori* reduce el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica mediado por inhibición endógena de la biosíntesis de óxido nítrico y el involucro de la degranulación de células cebadas que lleva a secreción de factor activador de plaquetas. En un estudio realizado por Atuma y cols el segundo fue más relevante.

La urea causa daño tisular de forma indirecta por interacción con el sistema inmune, estimulando la acción de los polimorfonucleares y monocitos.

Los extractos acuosos de *Helicobacter pylori* inducen expresión de CD11/CD18 en los polimorfonucleares, que aumentan la permeabilidad vascular y promueven la adhesión intercelular del endotelio (ICAM 1).

Cuando los extractos de *Helicobacter* contienen un aumento en la concentración de ureasa pueden activar monocitos mediante una vía de lipopolisacáridos de forma independiente.

Así también, produce diversas enzimas como proteasas y lipasas que degradan el complejo de glucoproteínas del moco, toda esta actividad disminuye el espesor de la capa de moco favoreciendo la aparición de úlceras duodenales o gástricas.<sup>33,34,35</sup>

La presencia y persistencia de una respuesta inmune al *Helicobacter pylori* se observa en todas las personas en quienes se identifica el báculo a través de la biopsia gástrica y se manifiesta mediante una respuesta inmune específica sistémica al organismo. En las personas en quienes el microorganismo no es demostrado tienen una baja proporción de falsos positivos.

Existe un programa de genes proinflamatorios activados por el *Helicobacter pylori* que se asocian con daño a las células epiteliales y un incremento de la apoptosis.<sup>36</sup> Los genotipos de *Helicobacter pylori* tales como el *cagA* y *vacA* se asocian con el desarrollo de enfermedad ulcerosa péptica y su determinación es importante para la eficacia de la antibioticoterapia ya que se ha visto asociación con la baja respuesta de la erradicación en pacientes con gastritis comparado con pacientes con enfermedad ulcerosa péptica.<sup>37,38,39,40.</sup>

**PRUEBAS DIAGNOSTICAS PARA *Helicobacter pylori***

Las pruebas para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* se pueden clasificar en dos grupos:

- a) Invasivas: requieren biopsia y endoscopia
- b) No invasivas: la serología y el carbono 13 o 14.

PRUEBA	SENSIBILIDAD (%)
Determinación de ureasa	
Aliento	90-95
Biopsia	90-98
Histología	70-99
Cultivo	70-95
Serología	95-98

En la época actual las pruebas invasivas son más útiles ya que pueden determinar si el paciente tiene una enfermedad ulcerosa y si debe tomar un tratamiento de erradicación. La prueba utilizada es la endoscopia con toma de biopsia y determinación de ureasa en la misma, además, la biopsia nos indica grado y patrón de la inflamación, atrofia,



metaplasia y displasia. El estudio más específico es el cultivo microbiológico, pero tiene baja sensibilidad.

Las pruebas serológicas, convencionales como la prueba de ELISA y rápidas como las tiras reactivas son pruebas más sencillas, rápidas y económicas, ambas con buena sensibilidad y especificidad. Su precisión diagnóstica es similar a las invasivas. La disminución en el título de anticuerpos una vez tratada la enfermedad indica la erradicación del *Helicobacter pylori*, sin necesidad de someter al paciente a un riesgo.

Existen otras pruebas no invasivas como la respiración de carbono 13 y 14, misma que puede evaluar el tratamiento en forma temprana (un mes), sin embargo, es cara y difícil de estandarizar. Así también el inmunoensayo enzimático para detección de antígenos de *Helicobacter pylori* en heces es altamente fiable en el diagnóstico y confirmación de la erradicación de *Helicobacter pylori*, con una sensibilidad del 98% y especificidad del 87%.<sup>41,42,43</sup>

Debido a que la gastritis puede ser un fenómeno en parches, la serología puede ser el estándar de oro en el diagnóstico de la infección por el *Helicobacter pylori* ya que evalúa todo el estómago y el estudio histológico y el cultivo valoran únicamente una pequeña área del estómago. Además los falsos positivos serológicos pueden reflejar resultados falsos negativos en la biopsia. En un estudio realizado por Blazer y colaboradores 37 personas infectadas tuvieron un seguimiento serológico por más de 7 años del diagnóstico, encontrándose en las

muestras iniciales y al final del estudio títulos similares de IgG e IgA, de tal manera que en la infección crónica los niveles de anticuerpos permanecen altos estables por años o décadas.

Si bien es cierto que las pruebas serológicas no permiten distinguir entre infección activa o inactiva con exactitud y que el aumento de anticuerpos depende de la edad, si podemos decir que la seropositividad refleja la acumulación de una infección crónica y que no todos los pacientes seropositivos tienen una infección gástrica clínicamente significativa. Misawa y colaboradores demuestran que el grado de positividad de los anticuerpos específicos para *Helicobacter pylori* especialmente los títulos en pacientes infectados tienen una fuerte correlación con la evidencia histológica del *Helicobacter pylori*, la severidad de la gastritis antral y la densidad de la colonización antral.<sup>44,45</sup>

El consenso de Maastricht realizado en 1997 recomienda que en los pacientes dispépticos menores de 45 años con síntomas leves y valorados a nivel de atención primaria se debe realizar la búsqueda del *H pylori* a través de pruebas no invasivas como la prueba de la urea en el aliento marcada con carbonon<sup>13</sup> o serología.

## COMPLICACIONES

Es fundamental el diagnóstico y tratamiento oportuno de la infección por el *Helicobacter pylori* y la gastritis antral ya que es posible prevenir distintas complicaciones de la misma, como enfermedad ácido péptica, la gastritis crónica, la enfermedad ulcerosa gástrica y duodenal y

todavía más importante el adenoma gástrico y las enfermedades linfoproliferativas como linfoma gástrico tipo intestinal.<sup>46,47</sup>

Antes del descubrimiento del *Helicobacter pylori* ya se consideraba a la metaplasia intestinal y la gastritis atrófica como factores de riesgo para carcinoma gástrico.<sup>48</sup>

La pangastritis predominantemente del cuerpo se acompaña usualmente de varios grados de atrofia y deterioro de la función secretora de moco manifestada por hipoclorhidria y los pacientes que la presentan tienen un grado marcado de cáncer gástrico; además la hipoclorhidria aumenta con la edad, dado el daño crónico.<sup>49,50,51,52</sup> La progresión de la atrofia puede ser causada por el *Helicobacter pylori*. La gastritis atrófica severa acompaña a la metaplasia intestinal.

Se ha visto que el *Helicobacter pylori* tiene un papel en la patogénesis del linfoma tipo MALT (tejido linfoide asociado a mucosas) y su erradicación puede causar regresión completa del linfoma en un 80% de los casos, siempre y cuando éste sea de bajo grado y por tanto en estadios tempranos.<sup>14</sup>

En un estudio reciente en 1526 japoneses con úlcera duodenal, úlcera gástrica, hiperplasia gástrica o dispepsia no ulcerosa, 1246 presentaron infección por *Helicobacter pylori*, por endoscopia, histología, serología. Los pacientes se clasificaron como positivos si presentaban por lo menos una prueba positiva. De estos, 445 presentaron dispepsia no ulcerosa, 275 úlcera duodenal, 297 úlcera gástrica y 229 pólipos gástricos. Por histología 53% presentaron atrofia moderada, 17% atrofia

severa, 56% gastritis del antro, 27% pangastritis, 17% gastritis con predominio del cuerpo y 37% metaplasia intestinal. De los 280 pacientes sin infección, todos presentaron dispepsia no ulcerosa, se fundamentó atrofia y metaplasia de algún grado en 4% y 2% respectivamente. Esto sugiere que el cáncer gástrico se desarrolla en pacientes infectados con *Helicobacter pylori* y que son muy pocos los pacientes con cáncer gástrico que no están infectados por *Helicobacter pylori*. Estos resultados son consistentes con los de otros estudios en donde se sugiere que pacientes infectados con el *Helicobacter pylori*, gastritis atrófica severa, gastritis del cuerpo o ambos y metaplasia son asociados con alto riesgo de carcinoma tipo intestinal.<sup>54</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer coinciden en que existe evidencia epidemiológica e histológica para clasificar al *Helicobacter pylori* como un carcinógeno.

Muchos estudios, aunque no todos, asocian el *Helicobacter pylori* al carcinoma gástrico. La proporción de infección varía ampliamente entre cada estudio, lo que se atribuye al método de detección o al grupo de pacientes. Aún muchos aspectos de esta relación permanecen inciertos.

## **TRATAMIENTO**

La OMS sugiere que todo paciente con enfermedad ácido péptica, incluso sin endoscopia, reciba tratamiento triple con cualquiera de los esquemas propuestos dada la gran prevalencia de la enfermedad. El

Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos sugiere el tratamiento de erradicación del *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal.

El Consenso de Maastricht realizado en 1997 recomienda el tratamiento de erradicación en pacientes con *Helicobacter pylori* y úlcera péptica. En los pacientes con dispepsia menores de 45 años, con síntomas leves y positivos al *Helicobacter pylori* recomienda el tratamiento de erradicación. Por otro lado, en los pacientes con dispepsia funcional y positivos al *Helicobacter pylori*, en quienes no se identifique en quienes no se identifique otra causa posible de los síntomas (a través de endoscopia, ultrasonido, entre otros).

Los pacientes con linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa gástrica de bajo grado y los pacientes con gastritis con anomalías macro o microscópicas severas también requieren tratamiento de erradicación.

El factor de virulencia del *Helicobacter pylori* y la determinación de los genotipos del mismo son importantes en la eficacia del tratamiento antibiótico, sin embargo, no es posible realizarlos en nuestro medio de forma rutinaria por su costo.<sup>53</sup>

Los regímenes terapéuticos deben ser sencillos, bien tolerados, que permitan mejor apego del paciente y logren una tasa de erradicación por encima del 80%. Se sugiere la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol o pantoprazol) y dos antimicrobianos (amoxicilina, claritromicina y un nitroimidazol) por catorce días.

En el caso de falla al tratamiento, deberá seleccionarse un régimen de retratamiento después de considerar los tratamientos anteriores, la sensibilidad microbiana o ambos factores.

El esquema puede ser modificado de acuerdo a las investigaciones futuras y los regímenes específicos actualmente aprobados para su uso pueden variar entre los diferentes países.

**PROCOLO DE ESTUDIO**

**PREVALENCIA DE ANTICUERPOS**

**CONTRA *Helicobacter pylori***

**EN PERSONAL EXPUESTO Y**

**NO EXPUESTO**

## I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Existe diferencia en la prevalencia de los anticuerpos contra *Helicobacter pylori* en personal con exposición laboral al *Helicobacter pylori* en comparación con un grupo de población no expuesta?

## II. JUSTIFICACIÓN.

La prevalencia de la infección por el *Helicobacter pylori* en nuestro medio es del 80% para los adultos, la cual varía de acuerdo al nivel socioeconómico. Se desconoce la prevalencia de anticuerpos contra *Helicobacter pylori* en la población con mayor riesgo de infección como son las personas con exposición profesional al microorganismo.

Las poblaciones en riesgo son todas aquellas que trabajan directa o indirectamente con el microorganismo, como médicos, patólogos, químicos, endoscopistas y el personal relacionado con dichas áreas.

Se requiere de un estudio que demuestre cual es la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en nuestro medio en dos poblaciones una expuesta y otra no expuesta, además los resultados ayudaran en la búsqueda de los posibles mecanismos de transmisión de la infección, como lo son los fómites.

Es por ello que surgió la inquietud de establecer si existe una mayor prevalencia de la infección en una población con exposición laboral en relación a una población no expuesta.



### III. HIPÓTESIS.

1. La prevalencia de anticuerpos contra *Helicobacter pylori* es mayor en una población expuesta en comparación con una población no expuesta.
2. Si el *Helicobacter pylori* no es un factor de riesgo en la población expuesta, la prevalencia de los anticuerpos contra el *Helicobacter pylori* no serán diferentes a una población no expuesta

### IV. OBJETIVOS.

1. Determinar la prevalencia de anticuerpos contra *Helicobacter pylori* en una población expuesta comparada con una población no expuesta mediante la determinación de anticuerpos totales.

## V. MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

### Diseño

Estudio descriptivo, observacional, prospectivo, transversal y comparativo.

### Lugar y tiempo

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI del IMSS y con el apoyo de la Sociedad Mexicana de Enfermeras Endoscopistas, cuyos integrantes laboran en diferentes Instituciones de Salud en el país, durante el periodo comprendido del 1º de enero del año 2000 al 28 de febrero del año 2001.

### Variables del estudio

#### Independiente

*Helicobacter pylori*

#### Dependiente

Anticuerpos contra *Helicobacter pylori*

#### Constante

Personas con exposición laboral

### **Tamaño de la muestra**

Se estudiaron 153 pacientes, 64 enfermeras endoscopistas miembros de la Sociedad Mexicana de Endoscopistas y 89 enfermeras que no tuvieron exposición laboral al *Helicobacter pylori* provenientes de la consulta externa del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI.

### **Población de estudio**

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes sin historia de enfermedad ácido péptica
- No haber padecido infecciones que ameriten tratamiento antibiótico en los 3 meses anteriores al estudio.

#### **Criterios de eliminación**

- Pacientes que no acepten continuar el estudio
- Pacientes que desarrollen alguna enfermedad distinta o sus complicaciones

### **Criterios de no inclusión**

- Enfermedad ácido péptica
- Uso en los 3 meses previos al estudio de antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de bomba de protones, bloqueadores H<sub>2</sub>, antimicrobianos, antiácidos y subsalicilato de bismuto.
- Portadores de otras enfermedades distintas a las relacionadas, como inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes, vasculitis, IRC, insuficiencia hepática, neoplasias, diarrea crónica severa, neutropenia periférica, pancreatitis, infección activa no tratada, anemia severa no tratada.
- Embarazo y periodo de lactancia.

## **VI. DESCRIPCION DEL ESTUDIO**

La selección de los pacientes se realizó por medio de un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Los participantes que reunieron los criterios de inclusión fueron asignados al estudio. Todos los participantes otorgaron su consentimiento informado (anexo 1).

Se reunieron por separado las enfermeras endoscopistas y las no endoscopistas. Se realizó un cuestionario de datos clínicos con el fin de incluir a aquellos sin historia de enfermedad ácido péptica, que no hubieran recibido tratamiento antibiótico, no tener tratamiento con

antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores H<sub>2</sub> de la histamina, antiácidos y/o subsalicilato de bismuto un mes previo al estudio. (Anexo No.2)

Se buscó igualar ambos grupos en cuanto a edad, sexo y características sociodemográficas para que los resultados fueran comparables.

Se tomaron muestras de sangre venosa por punción en tubos sin anticoagulante, se centrifugo inmediatamente y se congelo el suero, el cual fue enviado posteriormente al laboratorio para determinación de IgG e IgA contra *Helicobacter pylori* por la técnica de ELISA.

Las personas que realizaron el ensayo fueron ciegos a los datos clínicos de los participantes.

## VII. METODO DE TOMA DE MUESTRAS, PROCESAMIENTO Y LECTURA

### Prueba de ELISA

1. Se toma una muestra de sangre venosa por punción y se coloca en un tubo de ensaye sin anticoagulante.
2. La sangre obtenida se centrifuga y se separa el suero.
3. A los sueros se les procesa para la detección de anticuerpos IgG e IgA contra antígenos de *Helicobacter pylori* por medio de la técnica de ELISA.
4. La técnica de ELISA se realiza de la siguiente forma:
  - a. Los depósitos o posillos en la superficie de una microplaca se cubren con 0.5 microgramos de una preparación de antígenos celulares intactos.
  - b. Se agregan anticuerpos monoclonales tipo IgG e IgA conjugados con fosfatasa alcalina a una dilución de 1:1000
  - c. Se usa como sustrato el *p*-nitrofenilfosfato
  - d. Cada una de las muestras de suero se analiza a una dilución de 1:1,000
  - e. La absorción se lee a 405 nm en un analizador iEMS.
  - f. Los resultados se reportan en números. Una prueba es positiva si tiene un valor igual o mayor a 1.

## VIII. METODO ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio transversal para determinar la prevalencia de anticuerpos contra *Helicobacter pylori* en el suero de un grupo de enfermeras endoscopistas y un grupo de enfermeras no endoscopistas, es decir, en 2 poblaciones, una expuesta y otra no expuesta.

Se realizaron tablas de múltiples entradas para anotar los datos demográficos y los resultados de la muestra, para variables de intervalo se calculó el promedio y desviación estándar, las variables categóricas se expresaron en proporciones y sus intervalos de confianza de 95% (IC95%). La comparación entre grupos se realizó en forma univariada con la prueba de t de Student y U de Mann Whitney.

**RESULTADOS.**

Se incluyeron 174 pacientes, se eliminaron 21 pacientes por diversos motivos de acuerdo a los criterios antes expuestos.

**1. Distribución por sexo y edad**

Se estudiaron un total de 153 enfermeras, con un rango de edad de 20 a 64 años con una media de 38 años y una moda de 27 años (cuadro No.1).

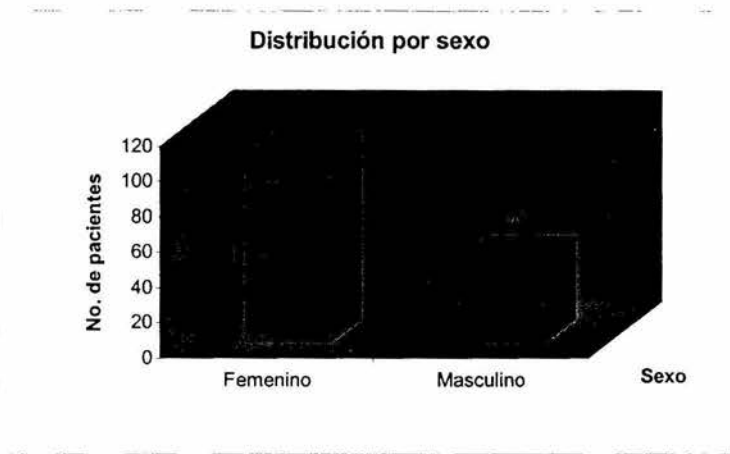
El sexo que predominó fue el femenino con 106 pacientes (60.9%).

Gráfico No.1.

Media	38.08
Mediana	38.00
Moda	27.00
Mínima	20.00
Máxima	64.00

**Cuadro No.1. Edad promedio de los participantes**





**Gráfico No.1. Frecuencia por sexo de los participantes**

**2. Antecedente de enfermedad ácido péptica y cáncer gástrico en el grupo expuesto y no expuesto al *Helicobacter pylori*.**

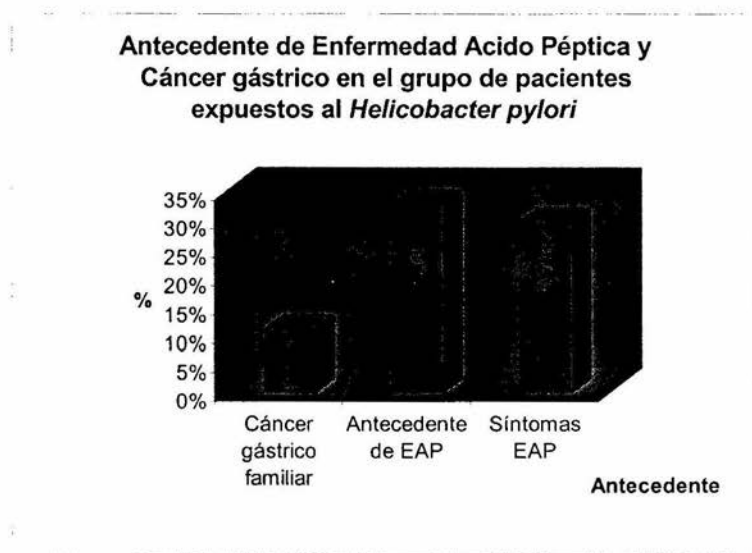
De los 153 pacientes, 64 estuvieron en el grupo expuesto y 89 en el grupo no expuesto.

Del total de los pacientes doce (7.8%) informaron el antecedente familiar de cáncer gástrico.

Setenta y dos pacientes (47%) presentaron el antecedente personal de enfermedad ácido péptica.

### Grupo de pacientes expuestos

De los 64 pacientes con riesgo o exposición laboral a la infección por el *Helicobacter pylori*, 7 (10.9%) presentaron el antecedente de familiar de cáncer gástrico; 21 (32.8%) tuvieron el antecedente personal de enfermedad ácido péptica; 19 (29.7%) manifestaron síntomas de enfermedad ácido péptica. Gráfico No. 2



EAP: Enfermedad ácido péptica

**Gráfico No.2**

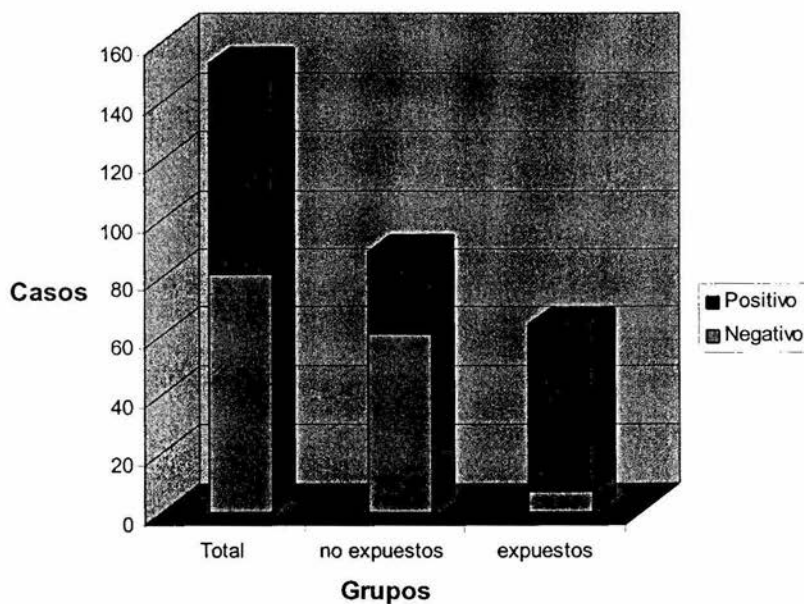
### Grupo de pacientes no expuestos

De los 89 pacientes sin riesgo laboral al *Helicobacter pylori*, 28 pacientes (31.5%) comunicaron síntomas de enfermedad ácido péptica.

### 3. Positividad a la prueba de ELISA global y por grupo

De la población estudiada 67.98% resultaron positivos para IgG contra *Helicobacter pylori* y el resto fueron negativos (Gráfico No.3).

En el grupo de pacientes expuestos se encontró una prevalencia de 92.2% en contraste con el grupo de pacientes no expuestos en la que ésta última fue de 44.95%.



**Gráfico No.3**  
Prevalencia de anticuerpos contra *Helicobacter pylori* en la población de estudio

## DISCUSION

Los resultados de la prueba de ELISA nos muestran claramente que los pacientes expuestos al *Helicobacter pylori* por cuestiones laborales como son las enfermeras endoscopistas tienen una mayor prevalencia de infección por el *Helicobacter pylori* en comparación con los pacientes no expuestos de forma laboral, lo que sugiere una colonización y/o exposición mayor al bacilo.

Aunque no existen muchos estudios al respecto y los estudios existentes en la literatura mundial son principalmente comparativos entre poblaciones con enfermedad ácido péptica y pacientes sanos, este estudio si hace evidente la posibilidad de este riesgo en las personas expuestas.

Como sabemos la forma de transmisión del *Helicobacter pylori* no se conoce con exactitud, pero la transmisión de persona a persona es probable; así también la participación de fómites en el personal de riesgo, puede ser de gran importancia. De manera que sería muy útil la realización de un estudio multicéntrico; así como la determinación de anticuerpos y el seguimiento del personal de riesgo al inicio de su desempeño laboral y durante el mismo.

Las pruebas serológicas juegan un papel relevante en la investigación epidemiológica por ser económicas, fácil de realizar y no ser invasivas. Si bien es cierto que las pruebas serológicas no permiten distinguir una infección activa o inactiva y que el aumento en el número de

anticuerpos depende de la edad, si refleja la acumulación de una infección crónica. Existe la posibilidad de resultados falsos positivos y negativos en las pruebas serológicas que no son posible eliminar.

Los pacientes que muestran anticuerpos pueden o no tener en ese momento el *Helicobacter pylori*, estar colonizados o estar infectados.

Existe la posibilidad de un estado de portador sano que implica un riesgo de desarrollar úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico y reservorio potencial de infección.

Es importante recalcar la importancia clínica de estos resultados en la práctica médica diaria si nos enfrentamos a pacientes que tienen un alto riesgo de infección por *Helicobacter pylori*.

Aún faltan estudios de seguimiento para determinar cuando dar tratamiento de erradicación en pacientes asintomáticos, y evitar el riesgo de resistencia antimicrobiana.

Con los resultados obtenidos en este estudio transversal se corrobora la hipótesis planteada.

## CONCLUSIONES

1. El promedio de edad en ambos grupos fue de 38 años.
2. El sexo que predominó fue el femenino
3. La sintomatología ácido-péptica estuvo presente en los participantes en el grupo de expuestos y no expuestos.
4. La prevalencia de los anticuerpos contra *Helicobacter pylori* es mayor en el grupo de personas expuestas en comparación con el grupo de no expuesto, lo que confirma la hipótesis planteada.

## Anexo No 1

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D. F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2000.

Por medio de la presente acepto participar en el estudio "Prevalencia de anticuerpos contra *Helicobacter pylori* en personal expuesto y no expuesto".

Siendo yo un(a) paciente con o sin exposición al *Helicobacter pylori*, se me ha informado que el estudio pretende conocer la prevalencia de la infección por el *Helicobacter pylori* en personas expuestas al bacilo de forma profesional y en personas no expuestas. Así también que el *Helicobacter pylori* se asocia a la gastritis atrófica crónica tipo B y con úlcera péptica, cuyos síntomas me han especificado.

Considero que el estudio contribuirá en la investigación y de encontrarse asociación, ayudará al médico a informar, ofrecer y buscar medidas de protección en el personal expuesto al bacilo; así como en la detección oportuno de la infección en personas expuestas y no expuestas a través de la serología (anticuerpos). Se me ha informado que se me tomará una muestra de sangre.

Declaro que he sido informado(a) de todos los posibles riesgos y beneficios que tendré al participar en el estudio.

Los investigadores responsables del estudio me informarán de los resultados, en el entendido de que si la prueba resulta positiva significa que estoy infectado(a) por la bacteria *Helicobacter pylori* y si así lo deseo y el médico considera necesario recibiré el tratamiento de erradicación de la bacteria.

Los investigadores me han asegurado que recibiré información detallada sobre las dudas que tenga en cualquier momento del estudio y que estoy en mi derecho de abandonar el estudio en cualquier momento si así lo deseo.

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Investigador \_\_\_\_\_

Testigo \_\_\_\_\_

**ANEXO No 2**  
**CUESTIONARIO**

\*Lea cuidadosamente, escriba sus datos personales y marque con una "X" la respuesta correcta.

**-Datos personales**

Folio \_\_\_\_\_  
Nombre \_\_\_\_\_  
Edad \_\_\_\_\_  
Sexo \_\_\_\_\_  
Ocupación \_\_\_\_\_  
Teléfono \_\_\_\_\_  
Nivel socioeconómico en la infancia y actual \_\_\_\_\_  
Fecha de elaboración \_\_\_\_\_.

**-Antecedente de enfermedad ácido péptica en algún familiar**

Si No Especifique \_\_\_\_\_.

**-Antecedente de cáncer de estómago en algún familiar**

Si No Especifique quien \_\_\_\_\_.

**-Antecedente personal de enfermedad ácido péptica**

Si No

**-Actualmente tiene molestias en relación con gastritis**

Si No Especifique \_\_\_\_\_.

**-Antecedente de tratamiento antibiótico sistémico o antiácidos (en los últimos 3 meses)**

Si No

Cual \_\_\_\_\_ Por cuanto tiempo \_\_\_\_\_.

**-Prueba de ELISA Positiva Negativa**

**-Fecha de estudio de realización de las pruebas** \_\_\_\_\_.

**-Observaciones** \_\_\_\_\_.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Blaser M. Hypotheses on the Patogénesis and Natural History of *Helicobacter pylori*-Induced Inflammation. *Gastroenterology* 1992;102:720-727.
1. Blaser M. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *J Infect Dis* 1990;161:626:633.
2. Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium inactive chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-5.(1)
3. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;i:1311-5.
4. Gusland M. A radical view of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1999;94.
5. Graham DY, Klein PD. *Campylobacter pyloridis* gastritis : the past, the present, and speculations about the future. *Am J Gastroenterol* 1987;82:283-6.
6. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9(suppl 2):33-9.
7. Torres J, Leal Y, Pérez G, et al. A Community-Based Seroepidemiologic Study of *Helicobacter pylori* Infection in Mexico. *JID* 1998;178:1089-1094.
8. Graham D, Malaty H, Evans D, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an Asymptomatic Population in the United States. *Gastroenterology* 1991;100:1495-1501.

9. Sitas F, Forman D, Burr M, et al. *Helicobacter pylori* infection rates in relation to age and social class in population of Welsh men. Gut 1991;32:25-28.
10. Jones DM, Eldridge J, Fox AJ, et al. Antibody to the gastric *Campylobacter*-like organism ("*Campylobacter pyloridis*") – clinical correlations and distribution in the normal population. J Med Microbiol 1986;22:57-62.
11. Parsonnet J, Blaser M, Pérez G, et al. Symptoms and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection in Cohort of Epidemiologists. Gastroenterology. 1992;102:41-46.
12. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA 1994;272:65-69.
13. Dooley C, Fitzgibbons P, Cohen H, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. N Engl J Med 1989;321:1562-1566\*\*
14. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1994;89:S116-28.
15. Taylor D, Blaser M. The Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Epidemiologic Reviews. 1991;13:42-57.
16. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. Lancet 1992;340:1194-5.
17. Krajden S, Fuksa M, Anderson J, et al. Examination of human stomach biopsies, saliva, and dental plaque for *Campylobacter pylori*. J Clin Microbiol 1989;27:1397-8.

18. Drumm B, Pérez G, Blazer M, Sherman P. Itrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 1990;322:359-363.
19. Klein PD, Graham DY, Gaillour A, et al. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* 1991;337(8756):1503-6
20. Mendall M, Goggin P, Molineaux N, Levy J, et al. Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *Lancet*. 1992;339:897-8.
21. Galpin O, Whitaker C, Dubiel A. *Helicobacter pylori* infection and overcrowding in childhood. *Lancet*. 1992;339:619.
22. Collin J, Cockel R, Schiller K. Current endoscopic practice in the United Kingdom. *Clin Gastroenterol*. 1978;7:775-786.
23. Silvis SE, Nebel O, Rogers G, Sugawa C, Mandelstam P. Endoscopic complications. Results of the 1974 American Society for Gastrointestinal Endoscopy survey. *JAMA*. 1976;235:928-930.
24. Graham DY, Alpert LC, Smith JL, Yoshimura HH. Iatrogenic *Campylobacter pylori* infection is a cause of epidemic achlorhydria. *Am J Gastroenterol* 1988;83:974-80.
25. Langenberg W, Rauws E, Oudbier J. Patient-to-Patient Transmission of *Campylobacter pylori* Infection by Fiberoptic Gastroduodenoscopy and Biopsy. *J Infect Dis*. 1990;161:507-511.
26. Hazell S, Lee A, Brady L, Hennessey W. *Campylobacter pyloridis* and gastritis: association with intracellular spaces and adaptation to an

- environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis* 1986;153:658-663.
27. Ernst P, Cowe S. How does *Helicobacter pylori* cause mucosal damage? The inflammatory response. *Gastroenterology* 1997;113:533-42.
28. Hessey S, Sobala G. Bacterial adhesion and disease activity in *Helicobacter* associated chronic gastritis. *Gut* 1990;31:134-138.
29. Marshall BJ, Barret L, Prakash C, et al. Urea protectd *Helicobacter (Campylobacter) pylori* from the bactericidal effect of acid . *Gastroenterology* . 1990;99:697-702.
30. Murakami M, Yoo JK, Teramura S, et al. Generation of ammonia and mucosal lesion formation following hydrolysis of urea by urease in the rat stomach. *J Clin Gastroenterol* 1990;12(S) 104-9.
31. Crabtree J, Shallcross T. Tumour necrosis factor alpha secretion by *Helicobacter pylori* colonized gastric mucosa. *Gut* 1991(in press)
32. Hawtin P, Stacey R, Newell D. Investigation of the structure and localization of the urease of *Helicobacter pylori* using monoclonal antibodies. *J Microbiology* 1990;136:1995-2000.
33. Tosi M, Czinn S. Opsonic Activity of Specific Human IgG against *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis.* 1990;162:156-162.
34. Uwe e, Pérez G, Wahl L. Soluble Surface Proteins from *Helicobacter pylori* Activate Monocytes/Macrophages by Lipopolysaccharide-independent Mechanism. *J Clin Inv.* 1991;87:894-899.

35. Kim M, Jung C. Apoptosis of human gastric epithelial cells via caspase 3 activation in response to *Helicobacter pylori* infection: possible involvement of neutrophils through tumor necrosis factor alfa and soluble fas ligands. Scand J Gastroenterol 2000;35:40-48.
36. Sipponen P, Hyvarinen H. Role of *Helicobacter pylori* in pathogenesis of gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. Scand J Gastroenterol Suppl 1993;196:3-6.(7)
37. Doorn L, Schneeberger P, Nouhan N, et al. Importance of *Helicobacter pylori* *cagA* and *vacA* status for the efficacy of antibiotic treatment. Gut 2000;46:321-326.
38. Shimoyama N, Fukuda S, Tanaka M, et al. Evaluation of the Clinical Relevance of the *iceA1* Gene in Patients with *Helicobacter pylori* Infection in Japan. Scand J Gastroenterol 2000;35:36-9.\*
39. Isomoto H, Takestima F. Expression of nuclear factor Kb in *Helicobacter pylori* infected gastric mucosa detected with south western histochemistry. Scand J Gastroenterol 2000;35:247-54
40. Rathbone B, Wyatt J, Worsley B, et al. Systemic and local antibody responses to gastric *Campylobacter pyloridis* in non ulcer dyspepsia. Gut 1986;27:642-647.\*
41. Soll A. Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. N Engl J Med 1990;322:909-16
42. Satoh K, Kumura K. Distribution of inflammation and atrophy in the stomach of *Helicobacter pylori* positive patients with chronic gastritis. Am J Gastroenterol 1996;91:963-9(5)

43. Cover T, Dooley C, Blaser M. Characterization and human serologic response to proteins in *Helicobacter pylori* broth culture supernatants with vacuolizing cytotoxin activity. *Infect Immun* 1990;58:603-610.
44. Cover T, Puryear W, Pérez G, Blaser M. Effect of urease on Hela cell vacuolation induced by *Helicobacter pylori* cytotoxin. *Infect Immun* 1991;51:1264-70.
45. Tosi M, Czinn S. Opsonic activity of specific human IgG against *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* 1990;162:156-62.
46. Carmolinga M, Escobar A, González B, et al. Immune response to *Helicobacter pylori* antigens in infected children and adults. *Gut* 1996;39(suppl 2):A39.
47. Dehesa M. Métodos de diagnóstico en infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 1993;58:87-95.
48. Di Silvio M, Larisch J, Dibildox M, et al. La prueba de aliento como método diagnóstico no invasivo en infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 1998;63(3):135-142.\*
49. J. The use of culture in the diagnosis of H pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993;5(suppl.2):S41-S43.
50. Ohkura R, Murai T. Usefulness of novel enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in feces. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:49-53.
51. Raws E. Eradication of *Helicobacter pylori* cures duodenal ulcer. *Lancet* 1990;1:1233-1235.

52. Miwa H, Kikuchi S. Insufficient diagnostic accuracy of imported serological kits for *Helicobacter pylori* infection in Japanese population. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;36:95-9.(10)
53. Ohara S, Kato M, Asaka M, Toyota T. Studies of 13C-urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Japan. *J Gastroenterol* 1998;33:6-13(11)
54. Kuipers E, Gracia-Casanova M, Pals G, et al. *Helicobacter pylori* serology in patients with gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:433-7
55. Emad M, Oien K, Murray L, et al. Increased Prevalence of Precancerous Changes in Relatives of Gastric Cancer Patients: Critical Role of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2000;118:22-3.
56. Wotherspoon A, Doglioni C, Diss T, et al. Regression of primary low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-77
57. Raderer M, Pfeffel F, Pohl G, Mannhalter C, et al. Regression of colonic low grade B cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2000;46:133-35.\*
58. Parsonnet J, Friedman G, Vandersteen D. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-31.\*

59. Haruma K, Komoto K, Kitadai Y, et al. *Helicobacter pylori* Infection Is a Major Risk Factor for Gastric Carcinoma in Young Patients. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:255-259\*
60. Hanssen L. The risk of stomach cancer in patient with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl Med* 1996;335:242-9
61. Tabata H, Fuchigami T, Kobayashi H, et al. *Helicobacter pylori* and mucosal atrophy in patients with gastric cancer: a special study regarding the methods for detecting H pylori. *Dig dis Sci* 1999;44:2027-34.(12)
62. Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment pharmacol Ther* 1999;13:851-6.(9)
63. Correa P, Fox J, Fonthen E, et al. H pylori, et al. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma: serum antibody prevalence in populations with contrastg cancer risk. *Cacer* 1990;66:2569-2579.(6)\*
64. Forman D, Newel D, Fullerton F, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991;302:1302-5. (4)
65. Huang J, Sridhar S. Meta-analysis of the relation ship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1999;114:1169-79(8)
66. Nomura A, Stemmarman GN, Chyou PH, Kato I, Pérez GI. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among japanese americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991;325:1132-6.