

Correlación entre la presencia de factores de patogenicidad de *Helicobacter pylori* y enfermedades digestivas en pacientes con síntomas digestivos. 2012-2016

AMÍLCAR DUQUESNE ALDERETE, RAFAEL LLANES CABALLERO, ONELKIS FELICIANO SARMIENTO, ROSABEL FALCÓN MÁRQUEZ, MAIKA ELINA FIGUEREDO BERNAL, MERCEDES ARGUDIN CORDERO.

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK) y Hospital Clínico Quirúrgico "Manuel Fajardo", La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la correlación entre los factores de patogenicidad de *Helicobacter pylori* y las enfermedades digestivas no ha sido estudiada exhaustivamente en Cuba y no existen reportes de dicha relación en la Atención Primaria de Salud.

Objetivo: evaluar la correlación entre algunos factores de patogenicidad de *Helicobacter pylori* y las enfermedades gastroduodenales en la Atención Primaria de Salud.

Métodos: estudio descriptivo en el Policlínico 19 de abril, el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" y el Hospital Clínico Quirúrgico "Manuel Fajardo" desde 2012 hasta 2016 en 60 adultos con síntomas digestivos, a los cuales se les realizó una endoscopia con tres tomas de ponche de biopsia para test de ureasa, histopatología y cultivo de *Helicobacter pylori*. Se les extrajo sangre venosa para la evaluación de un sistema serológico *Western Blot* comercial para el diagnóstico de dicha infección. Se utilizó el Chi Cuadrado de Pearson para determinar la posible relación entre los factores de patogenicidad y las enfermedades gastroduodenales.

Resultados: *Helicobacter pylori* fue diagnosticado en 38,3% de los pacientes estudiados y 30% presentaron algún tipo de lesión gástrica. La úlcera péptica y las lesiones gástricas mostraron una asociación estadísticamente significativa con la presencia de proteínas específicas de *Helicobacter pylori*.

Conclusiones: la metaplasia intestinal y la totalidad de las lesiones gástricas se ven de una manera estadísticamente significativa en los pacientes *Helicobacter pylori* negativos. La proteína CagA predomina en ambos grupos de pacientes. No se observa asociación estadística entre las proteínas específicas de *Helicobacter pylori* y el status de positividad del microorganismo en los pacientes estudiados.

Palabras clave: Serología *Western Blot*; *Helicobacter pylori*; Factores de patogenicidad; lesiones gástricas.

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es reconocido como el patógeno bacteriano más común asociado a la gastritis crónica y a la úlcera péptica en los humanos.^(1,2) Esta bacteria está considerada como agente carcinógeno clase I, dada su estrecha asociación con el adenocarcinoma gástrico y el linfoma de mucosa gástrica (mucosa associated lymphoid tissue) (MALT).⁽³⁾

En Cuba, el diagnóstico de la infección por *H. pylori* se realiza generalmente por métodos invasivos. La obtención de biopsias de la mucosa gástrica permite realizar diversas pruebas entre las que se encuentra el estudio histopatológico, que además de observar la morfología del organismo, posibilita apreciar las características de la mucosa del hospedero.⁽⁴⁾ El diagnóstico serológico de esta infección no ha sido evaluado exhaustivamente en

Cuba^(5,6,7) y, hasta el momento no existen reportes de la evaluación de la correlación entre la presencia de factores de patogenicidad de *H. pylori* y determinadas enfermedades gastroduodenales mediante el empleo del diagnóstico serológico en la Atención Primaria de Salud (APS).

Los factores de virulencia de la bacteria pueden causar daño a las células epiteliales directamente o estimular la producción de citocinas proinflamatorias, así se produce un proceso de inflamación que también ocasiona lesiones al tejido gástrico. Este hecho depende a su vez de la predisposición genética del hospedero para producir esta respuesta inmune, así como de las condiciones ambientales en las que se desarrolla el paciente infectado.⁽⁸⁾

El potencial patogénico de las cepas circulantes de *H. pylori* ha sido considerado como un factor decisivo en la evolución de la infección. Esta bacteria posee gran diversidad genética y la presencia de determinados genotipos, es considerada

como una ventaja selectiva así como una herramienta para predecir el curso de las diferentes afecciones gástricas.⁽⁹⁾

Los principales estudios de los factores de virulencia de *H. pylori* han centrado su atención fundamentalmente en aquellos que aparecen y se expresan diferencialmente en las cepas más patogénicas. Entre estos, los más estudiados han sido las proteínas CagA y VacA, las diferentes proteínas de membrana externa (PME) y los genes de las zonas de plasticidad.⁽¹⁰⁾

Todo lo anterior, expuesto, motivó a los autores a realizar la presente investigación que pretende evaluar la correlación entre algunos factores de patogenicidad de *H. pylori* y las enfermedades gastroduodenales en la APS, nivel de atención que recibe 90% de los pacientes en Cuba y que constituye el eslabón fundamental del Sistema de Atención Pública cubano.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo en el Policlínico Universitario 19 de abril en coordinación con el Instituto "Pedro Kouri" (IPK) y el Hospital Clínico Quirúrgico "Manuel Fajardo", para evaluar la correlación entre los factores de patogenicidad de *H. pylori* y las enfermedades gastroduodenales en los adultos mayores de 18 años con sintomatología digestiva que acudieron a dicha área de atención de salud a realizarse una endoscopia del tracto digestivo superior y que en dicho proceder se encontró alguna lesión gástrica, ya fuera maligna o premaligna. El período de estudio estuvo comprendido entre los meses desde noviembre de 2012 hasta mayo de 2016. La población objeto de estudio que cumplió con los criterios de inclusión estuvo constituida por 60 pacientes.

Estudio endoscópico de la vía digestiva superior

Se empleó un fibroendoscopio para el adulto modelo Olympus GIF P30, luego de aplicar lidocaína al 2% en la orofaringe del paciente. Se tomaron tres ponches de biopsia a nivel del antro pilórico para garantizar la compatibilidad de los resultados de la Prueba Rápida de Ureasa (PRU), la histopatología y el cultivo.⁽¹¹⁾

Prueba rápida de la ureasa

Se realizó en el Departamento de Endoscopia del Policlínico 19 de abril y se empleó el primer fragmento de biopsia de la mucosa gástrica. Se procedió según las normas y procedimientos del Laboratorio Nacional de Referencias del IPK (LNR-IPK). La muestra fue tomada por el médico endoscopista con la colaboración de la enfermera. El médico microbiólogo se encargó de la interpretación de los resultados que estuvo en las primeras cuatro horas posteriores a la inoculación del medio.^(12,13)

Estudio histopatológico

Las biopsias fueron procesadas para estudio histopatológico por el método de rutina e imbibición en parafina por los Departamentos de Anatomía Patológica del IPK y del Hospital Clínico Quirúrgico "Manuel Fajardo". De cada paciente se estudió un fragmento de biopsia de mucosa

gástrica, transportado en frascos ámbar de 2 mL con solución de formol neutro tamponado a 10%. Las muestras fueron incluidas en los bloques de parafina, cortadas a 4 µm con micrótopo vertical de Leitz y posteriormente coloreadas con hematoxilina-eosina.⁽¹⁴⁾

Cultivo

El fragmento de biopsia restante se envió al LNR-IPK en medio de transporte para *H. pylori* (*Portagerm pylori* [PORT-PYL]), BioMerieux, para realizar el cultivo en las siguientes 24 horas de inoculada la muestra de biopsia.⁽¹⁵⁾ Esta muestra se sembró en medio de Agar Columbia (BIOCEN), suplementado con 10% de sangre de carnero, 1% de suero fetal bovino (GIBCO) y suplemento inhibidor DENT (OXOID). Las placas se incubaron a 37°C en jarras de 2,5 L (OXOID) en atmósfera de microaerofilia con un 5% de O₂, 10% de CO₂ y 85% de N₂ (sobres Campy Packs, OXOID), durante 3-5 días.⁽¹⁴⁾

La identificación morfológica de las colonias se realizó mediante la coloración de Gram (bacilos Gram negativos curvos o espirilados) y las pruebas bioquímicas oxidasa, catalasa y ureasa (positivas).⁽¹⁴⁾ El cultivo puro del microorganismo se conservó en caldo cerebro corazón más glicerol al 20% a -70°C. Como control positivo y negativo se emplearon las cepas de referencia de *H. pylori* ATCC 43504 y *Escherichia coli* ATCC 25922, respectivamente.

Serología

Se realizó en LNR-IPK a partir del suero conservado a -20°C de la totalidad de los pacientes estudiados. Se utilizó para el diagnóstico un sistema serológico comercial Western Blot HELICO BLOT 2.1 de la MP Diagnostics, siguiendo las instrucciones del fabricante.

Para el sistema Western Blot se tuvieron en cuenta los siguientes elementos para dar el sistema como positivo o negativo.

Positivo

- 116 kDa (CagA) positiva donde CagA tiene que estar presente con una o más de las siguientes bandas: 89 kDa (VacA), 37 kDa, 35 kDa, 30 kDa (Ureasa A) y 19,5 kDa juntos o con marcador de infección actual.
- Presencia de cualquier banda unitaria 89 kDa, 37 kDa, o 35 kDa, con o sin marcador de infección actual.
- Presencia de ambas bandas 30 kDa y 19,5 kDa con o sin marcador de infección actual.

Negativo

- El control negativo no debe reaccionar con ninguna de las proteínas usadas en el criterio de interpretación. Puede haber bandas o una ancha banda que aparezca en la región de los 60 kDa, pero la reactividad con proteínas en esta región por sí sola no es específica para *H. pylori*.

Diagnóstico de *H. pylori*

Se consideró caso positivo a *H. pylori* a todo aquel paciente con histopatología positiva y cultivo positivo, independientemente del resultado de la PRU.

Se consideró caso negativo a *H. pylori* al paciente con todas las pruebas diagnósticas invasivas negativas (PRU, cultivo e histopatología) o aquel en que solamente la PRU resultó positiva.

Plan de análisis estadístico

El procesamiento de la información se realizó mediante el paquete estadístico SPSS para Windows versión 11. 5. Con la ayuda del programa Epidat 3.0 se calcularon las frecuencias absolutas y los porcentajes para la determinar la asociación entre variables.

Para determinar la posible relación entre el status de positividad de la infección por dicho microorganismo, el diagnóstico histopatológico, así como la posible relación entre los factores de patogenidad de *H. pylori* y las enfermedades gastroduodenales se calculó el estadígrafo Chi- cuadrado de Pearson con corrección de Yates también con un nivel de significación de 0,05 y 95% de intervalo de confianza.

Consideraciones éticas

La investigación se realizó teniendo en cuenta las normas de Helsinki cumpliendo con los principios éticos de la no maleficencia, la justicia y respetando la autonomía del paciente.

El protocolo de la investigación fue aprobado por la Comisión Científica del Policlínico 19 de abril en noviembre de 2012 y por la Comisión Científica y de Ética del Dpto. Bacteriología- Micología del IPK (CEI-IPK 07-13).

Se cumplieron las medidas de bioseguridad establecidas para el trabajo y manipulación de los microorganismos y las muestras según los niveles de riesgo establecidos por la Comisión Nacional de Seguridad Biológica en la Resolución 38/2006 (Resolución N° 103, 2006).⁽¹⁶⁾

Para el trabajo en el laboratorio se tuvieron en cuenta las prácticas y procedimientos y los equipos de seguridad que corresponden al nivel de seguridad biológica II, según establece la Resolución Nro. 103 del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA), de fecha 8 de octubre de 2002 (Resolución N° 38, 2002). *H. pylori* está incluido entre los agentes biológicos que afectan al hombre, en el grupo de riesgo II, según establece la Resolución Nro. 38 del mismo organismo, del 24 de marzo de 2006, por lo que representa un riesgo individual moderado y comunitario limitado (Resolución N° 103, 2006).⁽¹⁷⁾

RESULTADOS

En la tabla 1 se evidencian los hallazgos endoscópicos y anatomopatológicos en los pacientes con síntomas digestivos estudiados. En los casos se observó la gastritis (98,3%), el 30,0% mostró diferentes tipos de lesiones gástricas (metaplasia intestinal, gastritis atrófica, displasia gástrica y carcinoma gástrico). Resultaron positivos a *H. pylori* 23 pacientes (38,3%).

La tabla 2 refleja la morbilidad de la infección por *Helicobacter pylori* de acuerdo a las lesiones gástricas premalignas y malignas.

Tabla 1. Hallazgos endoscópicos y anatomopatológicos en los pacientes estudiados.

Hallazgo	#	%
Gastritis	59	98,3
Duodenitis	21	35,0
Úlcera péptica	14	23,3
Lesiones gástricas	18	30,0
<i>H. pylori</i> positivo	23	38,3

(n=60)

Tabla 2. Morbilidad de la infección por *H. pylori* de acuerdo al diagnóstico histopatológico.

Diagnóstico histopatológico	<i>H. pylori</i> (+) (n=23)		<i>H. pylori</i> (-) (n=37)		Valor de p
	#	%	#	%	
Gastritis atrófica	-	0,0	2	5,4	No aplica
Displasia gástrica	1	4,3	1	2,7	0,6932
Carcinoma gástrico	-	0,0	1	2,7	No aplica
Metaplasia intestinal	1	4,3	12	32,4	0,0248*
Total de lesiones	2	8,7	16	43,2	0,0108*

Se diagnosticaron 18 lesiones gástricas en 17 pacientes. Las lesiones premalignas gástricas encontradas fueron la gastritis atrófica, la displasia gástrica y la metaplasia intestinal. En un paciente coincidió la metaplasia intestinal y la displasia del epitelio glandular. La gastritis atrófica se encontró en el 5,4% de los pacientes *H. pylori* negativos. La displasia gástrica se observó en ambos grupos de pacientes (positivos y negativos a *H. pylori*) en 4,3% y 2,7%, respectivamente. Llama la atención que la mayor parte de los pacientes con metaplasia intestinal resultaron negativos a *H. pylori* en la biopsia gástrica.

Fue observado en el estudio histopatológico la presencia de carcinoma gástrico en un único paciente, en este caso, negativo a *H. pylori*. Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de los casos negativos a *H. pylori* en la metaplasia intestinal y en la totalidad de las lesiones.

La tabla 3 refleja la presencia de proteínas específicas de *H. pylori* por la serología *HELICO BLOT* 2.1 en pacientes positivos y negativos según los métodos diagnósticos invasivos.

En el caso de los pacientes positivos a *H. pylori* la proteína CagA fue la más representada (86,9%), seguida por la proteína de 37 kDa (69,6%) y por la de 35 kDa (65,2%). La proteína de 19,5 kDa resultó la de menor frecuencia (43,5%) en este grupo.

En los pacientes negativos a *H. pylori* continuó siendo la proteína CagA la de mayor representación (75,7%) seguida por la proteína de 35 kDa (70,3%). La banda de 19,5 kDa fue la banda menos encontrada este grupo (32,4%). No se encontró asociación estadísticamente significativa en ninguna de las bandas con el status de positividad o negatividad de *H. pylori* según los métodos diagnósticos invasivos.

La tabla 4 refleja la presencia de proteínas específicas de *H. pylori* en diferentes patologías gastroduodenales. En la gastritis, la úlcera péptica y las lesiones gástricas predominó

Tabla 3. Presencia de proteínas específicas de *H. pylori* por la serología HELICO BLOT 2.1 en pacientes positivos y negativos a *H. pylori* según los métodos diagnósticos invasivos.

Proteínas	Positivos (n=23)		Negativos (n=37)		Valor de p
	#	%	#	%	
CagA	20	86,9	28	75,7	0,4653
35 kDa	15	65,2	26	70,3	0,9016
IR	14	60,9	14	37,8	0,1409
37 kDa	16	69,6	20	54,1	0,3568
Hsp 60	14	60,9	16	43,2	0,2882
Ureasa B	14	60,9	20	54,1	0,8025
Ureasa A	12	52,2	16	43,2	0,6832
19,5 kDa	10	43,5	12	32,4	0,5567
VacA	11	47,8	17	45,9	0,9012

Tabla 4. Presencia de proteínas específicas de *H. pylori* por la serología HELICOBLOT 2.1 en pacientes con Gastritis, Duodenitis, Úlcera péptica y Lesiones gástricas.

Proteínas	Gastritis (n=59)			Duodenitis (n=21)			Úlcera péptica (n=14)			Lesiones gástricas (n=18)		
	#	%	p	#	%	p	#	%	p	#	%	p
CagA	48	81,3	No aplica	14	66,7	0,1196	12	85,7	0,0000*	14	77,8	0,0000*
VacA	28	47,5	No aplica	7	33,3	0,2121	7	50,0	0,0000*	12	66,7	0,0000*
UreasaB	33	55,9	No aplica	10	47,6	0,4445	7	50,0	0,0000*	11	61,1	0,0000*
Hsp60	30	50,8	No aplica	9	42,9	0,5883	10	71,4	0,0000*	8	44,4	0,0000*
37 kDa	36	61,0	0,8369	10	47,6	0,2460	9	64,3	0,0000*	12	66,7	0,0000*
35 kDa	40	67,8	0,7214	18	85,7	0,0668	9	64,3	0,0000*	11	61,1	0,0000*
UreasaA	28	47,5	0,9463	11	52,4	0,6805	6	42,9	0,0000*	7	38,9	0,0001*
19,5 kDa	22	37,3	0,7802	8	38,1	0,1430	3	21,4	0,0117*	4	22,2	0,0094*
IR	27	45,8	0,9193	8	38,1	0,4806	7	50,0	0,0000*	3	16,7	0,0386*

la presencia de la proteína CagA con 81,3%, 85,7% y 77,8% respectivamente. En el caso de las duodenitis la proteína de 35 kDa (85,7%) fue la que más prevaleció. Todas las proteínas estudiadas mostraron una asociación estadísticamente significativa con la úlcera péptica y con las lesiones gástricas.

DISCUSIÓN

La prevalencia de la infección por *H. pylori* en este estudio (38,3%) se encuentra por debajo de la encontrada por Sutton y Taylor(18,19) que reportan cifras de prevalencia entre 50 y 70%, respectivamente, diferencias que se explican en las variables condiciones socioeconómicas del área geográfica donde se realice la investigación. De igual manera se debe tener en cuenta las pruebas de oro para el diagnóstico de la infección que no son similares en todos los estudios.

Hay estudios que abogan por tomar hasta cuatro ponches de biopsias en distintas localizaciones gástricas para disminuir los errores de muestreo por esta causa.(20) Este tipo de distribución parcheada es confirmada por estudio realizado en Japón.(21)

Varios autores han demostrado que las pruebas invasivas tienen una baja tasa de detección de *H. pylori* en presencia de atrofia gástrica y metaplasia intestinal.(22, 23)

Varios estudios han mostrado que la incidencia y/o la severidad de las patologías gastroduodenales relacionadas

con *H. pylori* pueden variar entre las áreas geográficas.(9) Es interesante notar que a pesar de la alta tasa de infección por *H. pylori* en los pacientes dispépticos cubanos, en este estudio se encuentra una baja incidencia de adenocarcinoma gástrico. Esto es reflejo de una tendencia general en la población cubana hacia los bajos niveles de cáncer gástrico, de hecho, la tasa de muerte por cáncer gástrico en Cuba en 2016 fue de 7,3 X 100.000.(24) Se requieren futuros estudios que incluyan una completa caracterización de los aislamientos cubanos de *H. pylori* para dilucidar este problema.(25)

La metaplasia intestinal es un cambio histológico de la mucosa gástrica que constituye una respuesta de defensa y que puede responder a la infección por *H. pylori* y que ha sido considerada una condición premaligna en humanos.(26)

Recientemente, el desarrollo de la endomicroscopia con láser confocal, la endocitoscopia y la endoscopia molecular permiten el análisis de la mucosa gástrica en tiempo real durante la endoscopia. Estos procedimientos no solo apuntan a una imitación de la histopatología, sino que además son usados para marcar algunas biopsias de interés y para guiar las intervenciones endoscópicas.(27)

En un estudio conducido por Mulet y colaboradores en el Hospital Lenin de Holguín en 2012, no se observa relación entre la presencia de metaplasia intestinal y la infección por *H. pylori*,(28) mientras que otros estudios

en diferentes países señalan una fuerte asociación entre la metaplasia intestinal y esta bacteria que se acompaña de un aumento del pepsinógeno II y de hipergastrinemia, en pacientes infectados con *H. pylori*, por lo cual la determinación de pepsinógeno y de gastrina sérica en estos individuos con alto riesgo de neoplasia gástrica sirve como prueba de pesquisaje.^(29,30,31) En 2010, en el Instituto de Gastroenterología de Cuba se encuentra una prevalencia de *H. pylori* del 57,8% en pacientes con metaplasia intestinal.

En pacientes con gastritis atrófica todos los métodos invasivos para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* tienen sus restricciones porque la carga bacteriana disminuye gradualmente con la progresión de la gastritis atrófica y por el hecho de que la bacteria se distribuye en parche en el estómago.^(33,34) En estos casos, los métodos invasivos basados en la toma de ponches de biopsia pueden resultar imprecisos por errores de muestreo.

La especificidad de la mayoría de los test serológicos es mayor del 90%, pero su sensibilidad varía entre 60-90%, con una precisión entre 80-84%. Todas las pruebas serológicas deben ser validadas localmente. En Brasil, los estudios de validación se conducen en Campinas y Belo Horizonte. Menos usados en la práctica diaria son las investigaciones sobre los anticuerpos séricos anti proteína CagA, que pueden ser usados para detectar muestras de la bacteria que porte el gen *cagA*, estos test están disponibles comercialmente desde el 2000 y han sido validados en Brasil desde 2004. Como los anti *H. pylori* detectados por inmunoblotting, especialmente anti- CagA, pueden permanecer en plasma más tiempo (incluso años después de la erradicación de *H. pylori*) que aquellos identificados inmunoenzimáticamente, ellos parecen ser el método más sensible para detectar la infección pasada por *H. pylori*.⁽³⁵⁾

Lu y colaboradores,⁽³⁶⁾ así como Dundon y colaboradores,⁽³⁷⁾ proponen que el gen *cagA* se considere como marcador de virulencia.

En estudios seroepidemiológicos se detectan niveles elevados de anticuerpos IgG por la técnica ELISA en 87,5% de los pacientes positivos a *H. pylori* por técnicas invasivas. A los pacientes infectados con cepas que portan el gen *cagA* y que expresan la proteína CagA se les asocia con el desarrollo de gastritis activa crónica, gastritis atrófica, úlcera péptica y un aumento en el riesgo a desarrollar adenocarcinoma o linfoma gástrico.⁽³⁸⁾

En lo referente a la distribución de anticuerpos específicos frente a *H. pylori* en los 125 pacientes del estudio de Toro y colaboradores se encuentran coincidencias y diferencias en los porcentajes de las bandas proteicas, los más frecuentes son los que se detectan contra las proteínas p26 y p30 (94,4% y 84,8%, respectivamente), seguido de p35 (72%), p19 (66,4%) y CagA (66,4%). Los anticuerpos anti-VacA resultan los menos frecuentes (53,6%).⁽³⁹⁾ En opinión de los autores, las diferencias encontradas pueden obedecer entre otros factores a las diferencias muestrales entre ambos estudios y a las distintas técnicas diagnósticas empleadas.

Otro aspecto que puede haber influido en el bajo porcentaje de reconocimiento de proteína VacA en este estudio, a criterio del autor puede haber sido la no expresión del gen *vacA* en la totalidad de los pacientes, así como el hecho de que el *Helico Blot* 2.1 utilizado no tiene cepas autóctonas cubanas que pudieron haber mostrado un comportamiento diferente ante antígenos de cepas cubanas.

Desde hace más de una década, autores como Song y colaboradores⁽⁴⁰⁾ plantean que la detección de anticuerpos contra el antígeno específico CagA, el cual es inmunogénico y de larga duración es el mejor método para documentar el vínculo del cáncer gástrico con la infección por *H. pylori*. Precisamente la larga duración de la presencia de este antígeno en sangre puede explicar entonces la positividad de la IgG específica a este antígeno, aun en los pacientes ya negativizados a *H. pylori*.

Aun cuando muchos estudios sugieren que existe una estrecha asociación entre niveles séricos de anticuerpos anti-CagA y enfermedad gastroduodenal,⁽⁴¹⁾ otros estudios reportan una falta de correlación entre la respuesta de anticuerpos anti- CagA y la severidad de la enfermedad gastrointestinal.⁽⁴²⁾

Michel y colaboradores⁽⁴³⁾ y Yordanov y colaboradores,⁽⁴⁴⁾ indican una asociación entre la presencia de anticuerpos anti-CagA y el riesgo incrementado de desarrollar lesiones gástricas malignas. Por su parte Cid y colaboradores,⁽⁴⁵⁾ refirieron que posiblemente los resultados contradictorios reflejados en la literatura entre la asociación de enfermedad gastroduodenal y anticuerpos séricos anti-CagA, pueden deberse a la prevalencia de diferentes aislamientos de *H. pylori* en distintas regiones geográficas y que factores derivados del hospedero y del medio ambiente, puedan jugar un papel importante en la clínica de los sujetos infectados con *H. pylori*, o que puedan existir otros factores de virulencia relacionados con la bacteria que aun no han sido reconocidos, entre los diferentes aislamientos de este microorganismo.

Por otra parte, estudios recientes en Perú muestran que casi el 80% de los adultos asintomáticos son positivos al CagA y en China se encuentran casi 100% de cepas positivas a CagA, independientemente de la evolución clínica de los pacientes.⁽⁴⁶⁾

Los factores de virulencia de *H. pylori*, incluyendo el CagA y VacA, son considerados como contribuyentes en el riesgo de desarrollar diferentes patologías gastrointestinales en países occidentales.⁽⁴⁷⁾ Sin embargo, diferentes estudios en Asia, incluyendo Tailandia, muestran que la presencia de los genes *cagA* y *vacA* no está relacionada con dichas patologías por lo que tienen muy poco o ningún valor en predecir la evolución clínica en muchos países asiáticos.⁽⁴⁸⁾

CONCLUSIONES

La gastritis predomina en los pacientes estudiados y más de una cuarta parte de los mismos presentan lesiones gástricas y fueron *H. pylori* positivos. La metaplasia intestinal y la totalidad de las lesiones gástricas se ven de

una manera estadísticamente significativa con mayor frecuencia en los pacientes *H. pylori* negativos. La proteína CagA predomina en ambos grupos de pacientes. No se observa asociación estadística entre las proteínas específicas de *H. pylori* y el status de positividad del microorganismo en los pacientes estudiados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20: 299-304.
2. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 607-15.
3. Yoshida T, Kato J, Maekita T, Yamashita S, Enomoto S, Ando T, et al. Altered mucosal DNA methylation in parallel with highly active *Helicobacter pylori*-related gastritis. *Gastric Cancer.* 2013; 6:48-50.
4. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012;44:74e94.
5. Alonso Soto J, Rodríguez González BL, Moreno Guerra A, Chao González L. Evaluación de la utilidad de diferentes métodos para el diagnóstico de *Helicobacter pylori*. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas.* 2013; 32(1): 102-110.
6. Ortiz Princz D, Guariglia Oropeza V, Ávila M. *Helicobacter pylori* cagA and vacA genotypes in Cuban and Venezuelan populations. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2010; 105(3):331-335.
7. Torres LE, Bermúdez L, Roblejo Y, Moreno A, Samada M, Cansino J, et al. Desarrollo de un método serológico propio para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* y su comparación con dos juegos comerciales. *Rev CENIC Ciencias Biológicas.* 2008; 39:100-106.
8. Malfertheiner P. The intriguing relationship of *Helicobacter pylori* infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. *Dig Dis* 2011;29:459-64.
9. Verbeke H, Geboes K, van Damme J, Struyf S. The role of CXC chemokines in the transition of chronic inflammation to esophageal and gastric cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1825:117-129.
10. Matsuda M, Shiota S, Matsunari O, Watada M, Murakami K, Fujioka T, Yamaoka Y. Prevalence of two homologous genes encoding glycosyltransferases of *Helicobacter pylori* in the United States and Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(9):1451-6.
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012 May; 61 (5): 646-64.
12. Kenshi Yao. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer *Annals of Gastroenterology.* 2013; 26(1): 423-432.
13. Llanes R, Feliciano O, Guzmán D, Gutiérrez O, Valdés L, Llop A, et al. Use of a single biopsy specimen for diagnosing *Helicobacter pylori* infection by culture and two different PCR methods: Report from Cuba. *Tropical Gastroenterology.* 2010; 31(2):111-112.
14. Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2014;20:12781-808.
15. Cid TP, Fernández MC, Benito Martínez S, Jones NL. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2013; Suppl 1:12-17.
16. Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente. Resolución N° 38. Lista Oficial de los Agentes Biológicos que afectan al hombre, los animales y las plantas. *Gaceta Oficial República de Cuba.* 2006; 56: 999-1001.
17. Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente. Resolución N° 103. Reglamento para el establecimiento de los requisitos y procedimientos de seguridad biológica en las instalaciones en las que se hace uso de agentes biológicos y sus productos, organismos y fragmentos de estos con información genética. La Habana: CITMA; 2002. Disponible en: <http://www.medioambiente.cu/legislacion/resoluciones/R-103-02%20CITMA.htm>. Citado 16/06/2011.
18. Sutton P, Lee A. A review article: *Helicobacter pylori* vaccines – the current status. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 14: 1107 – 1108.
19. Taylor W. Prevention of cancer: a miss. *J Ntl Cancer Inst.* 2011; 99: 101-103.
20. Peleteiro B, Bustos A, Ferro A, Lunet N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with National coverage. *Dig Dis Sci.* 2014; 59(8): 1698-709.
21. Kanzaki H, Uedo N, Ishihara R, Nagai K, Matsui F, Ohta T, et al. Comprehensive investigation of areae gastricae pattern in gastric corpus using magnifying narrow band imaging endoscopy in patients with chronic atrophic fundic gastritis. *Helicobacter.* 2012;17:224e31.
22. Sugaro K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64:1353-1357.

23. Fock KM, Graham DY, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* research: historical insights and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:495-500.
24. Anuario Estadístico de Salud. 2016. Disponible en: <http://www.sld.cu/servicios/estadisticas/>. Citado 25/08/2017.
25. Mulet Pérez AM, Rodríguez Castro Y, Gámez Escalona MM, Rodríguez González L, Rodríguez Dieguez M, Matos Pérez MJ. Gastritis crónica antral por *Helicobacter pylori* en pacientes con y sin reflujo duodenogástrico. *Correo Científico de Holguín*. 2014;18(1):65-78.
26. Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion*. 2011; 83:253-260.
27. Goetz M. Endomicroscopy and targeted imaging of gastric neoplasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2013;23:597-606.
28. Mulet AM, Gámez MM, Tamayo M, Escobar A, Pozo H, Verdecia AM. Gastritis crónica antral por *Helicobacter pylori* y enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Correo Científico Médico*. 2012; 16:75-77.
29. Song J, Zhang J, Wang J, Guo X, Wang J, Liu Y. Meta-analysis: narrow band imaging for diagnosis of gastric intestinal metaplasia. *PLoS One*. 2014;9:e948-69.
30. Kikuste I, Stirna D, Liepniece-Karele I, Leja M, Dinis-Ribeiro M. The accuracy of flexible spectral imaging colour enhancement for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia: do we still need histology to select individuals at risk for adenocarcinoma? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:704e9.
31. Serrano M, Kikuste I, Dinis-Ribeiro M. Advanced endoscopic imaging for gastric cancer assessment. New insights with new optics? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2014;28:1079e1091.
32. Piñol F, Paniagua M, Pérez G, Grá B, Cendán A, Borbolla E. Metaplasia intestinal en pacientes con reflujo duodenogástrico y ácidos biliares totales elevados. *Revista Cubana de Medicina*. 2010; 49:17-32.
33. Areia M, Carvalho R, Cadime AT, Rocha Gonçalves F, Dinis-Ribeiro M. Screening for gastric cancer and surveillance of premalignant lesions: a systematic review of cost-effectiveness studies. *Helicobacter*. 2013;18:325e37.
34. Alaboudy AA, Elbahrawy A, Matsumoto S, Yoshizawa A. Conventional narrowband imaging has good correlation with histopathological severity of *Helicobacter pylori* gastritis. *Dig Dis Sci*. 2011;56:1127e30.
35. Ho B, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Serologic testing. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010; 29:853-62.
36. Lu W, Wise MJ, Tay CY, Windsor HM, Marshall BJ, Peacock C, Perkins T: Comparative analysis of the full genome of *Helicobacter pylori* isolate Sahul64 identifies genes of high divergence. *J Bacteriol*. 2014;196(5):1073-1083.
37. Dundon WG, De Bernard M, Montecucco C. Virulence factors of *Helicobacter pylori*. *Int J Med Microbiol*. 2011; 290: 647-658.
38. Higashi H, Tsutsumi R, Fujita A, Yamasaki S. Biological activity of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA is determined by variation in the tyrosine fosforilation sites. *Proc Natl Acad Sci*. 2012; 99: 14428-14433.
39. Toro C, García J, Casado I, Rubio M, Baquero M. Relevancia clínica de las proteínas CagA y VacA y de los factores del huésped en el desarrollo de úlcera péptica en pacientes infectados por *Helicobacter pylori*. *Rev Clin Esp*. 2003; 203:430-433.
40. Song H, Michel A, Nyren O, Ekstrom AM, Pawlita M, Ye W. A cagA-independent cluster of antigens related to the risk of noncardia gastric cancer: Associations between *Helicobacter pylori* antibodies and gastric adenocarcinoma explored by multiplex serology. *Int J Cancer*. 2013; 12: 2942-2950.
41. Epplen M, Zheng W, Xiang YB, Peek RM, Li H, Correa P, et al. Prospective study of *Helicobacter pylori* biomarkers for gastric cancer risk among Chinese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21: 2185-2192.
42. Abasiyanik MF, Sander E, Salihb BA. *Helicobacter pylori* anti-CagA antibodies: prevalence in symptomatic and asymptomatic subjects in Turkey. *Can J Gastroenterol*. 2002; 16:527-532.
43. Michel A, Pawlita M, Boeing H, Gissmann L, Waterboer T. *Helicobacter pylori* antibody patterns in Germany: a cross sectional population study. *Gut Pathogens*. 2014; 6:10-16.
44. Yordanov D, Boyanova L, Markovska R, Gergova G, Mitov I. Significance of *Helicobacter pylori* vacA intermediate region genotyping-a Bulgarian study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012; 74:253-7.
45. Mishra S. Is *Helicobacter pylori* good or bad? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013; 32: 301-304.
46. Pérez Pérez G, Bhat N, Gaensbauer J. Country-specific constancy by ageing cagA proportion of *Helicobacter pylori* infections. *Intern J Cancer*. 2007; 72: 453-6.
47. Franceschi F, Annalisa T, Teresa DR, Giovanna D, Ianiro G, Franco S, Viviana G, Valentina T, Riccardo LL, Antonio G. Role of *Helicobacter pylori* infection on nutrition and metabolism. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 12809-12817.
48. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11: 628-638.

Correlation between the presence of pathogenicity factors of *Helicobacter pylori* and digestive diseases in patients with digestive symptoms. 2012-2016

ABSTRACT

Introduction: the correlation between the factors of pathogenicity of *Helicobacter pylori* and digestive diseases has not been studied exhaustively in Cuba and there are no reports of this relationship in Primary Health Care.

Objective: to evaluate the correlation between some factors of pathogenicity of *Helicobacter pylori* and gastroduodenal diseases in Primary Health Care.

Methods: descriptive study in the Polyclinic April 19, the Institute of Tropical Medicine "Pedro Kourí" and the Clinical Surgical Hospital "Manuel Fajardo" from 2012 to 2016 in 60 adults with digestive symptoms, who underwent an endoscopy with three biopsy punch samples for urease test, histopathology and culture of *Helicobacter pylori*. Venous blood was taken for the evaluation of a commercial Western Blot serological system for the diagnosis of this infection. Pearson's Chi-square was used to determine the possible relationship between pathogenicity factors and gastroduodenal diseases.

Results: *Helicobacter pylori* was diagnosed in 38.3% of the patients studied and 30% presented some type of gastric lesion. Peptic ulcer and gastric lesions showed a statistically significant association with the presence of specific proteins of *Helicobacter pylori*.

Conclusions: the intestinal metaplasia and the totality of the gastric lesions are seen in a statistically significant way in the *Helicobacter pylori* negative patients. The CagA protein predominates in both groups of patients. There is no statistical association between the specific proteins of *Helicobacter pylori* and the positive status of the microorganism in the studied patients.

Keywords: Western Blot Serology; *Helicobacter pylori*; Pathogenicity factors; gastric lesions.

Dirección para la correspondencia: MSc. Amílcar Duquesne Alderete. 1. Calle Nueva Edificio 10, apto 5, entre 38 y Ave Bosque. Reparto Nuevo Vedado. Municipio Plaza de La Revolución. La Habana. Código Postal 10600. Teléf.: 8836655. Móvil 53249870.

Correo electrónico: alduque@infomed.sld.cu