

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI



Trabajo terminal

Que para obtener el diploma de especialidad de:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

Dr. Miguel Bernardo Romero Flores

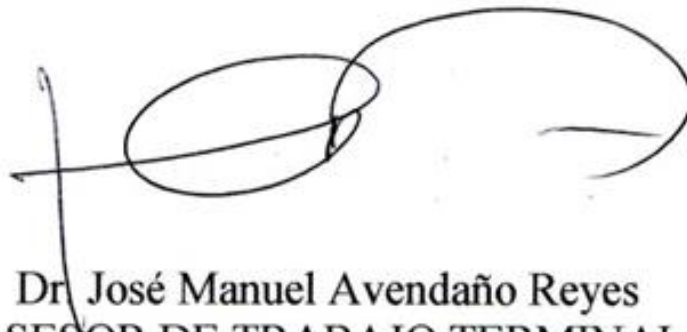
ASESOR DE TRABAJO TERMINAL:

Dr. José Manuel Avendaño Reyes

**“PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-CAGA Y ANTI-VACA EN PACIENTES
CON DISPEPSIA E INFECCIÓN POR HP Y SU ASOCIACIÓN CON ÚLCERA
PÉPTICA Y NEOPLASIA.”**

Mexicali Baja California, Diciembre del 2015

FIRMA

A handwritten signature in black ink, consisting of a vertical line on the left, a horizontal line crossing it, and a large, stylized loop on the right.

Dr. José Manuel Avendaño Reyes
ASESOR DE TRABAJO TERMINAL

ÍNDICE

CONTRAPORTADA	i
HOJA DE FIRMA	ii
ÍNDICE	iii
RESUMEN	iv
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO	2
JUSTIFICACIÓN	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
OBJETIVOS	8
General	
Específico	
CRITERIOS	9
Inclusión	
Exclusión	
Eliminación	
VARIABLES	10
• Dependiente	
• Independiente	
HIPÓTESIS	10
Nula	
Alternativa	
DISEÑO DEL ESTUDIO	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFÍA	20
ANEXOS	22

RESUMEN

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-CAGA Y ANTI-VACA EN PACIENTES CON DISPEPSIA E INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI Y SU ASOCIACIÓN CON ÚLCERA PÉPTICA Y NEOPLASIA.

INTRODUCCIÓN: La bacteria Gram-negativa *Helicobacter pylori* (HP) está asociada causalmente con úlcera duodenal (UD) y gástrica (UG), maltoma y adenocarcinoma gástrico. Se ha relacionado la presencia de anticuerpos anti Cag A y anti Vac A en pacientes con infección por *Helicobacter pylori* y dispepsia con adenocarcinoma gástrico o enfermedad ulcerosa péptica. Se diseñó un estudio observacional, transversal y comparativo en pacientes de nuestra comunidad para investigar esa relación.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron pacientes de la consulta externa del Hospital General de Mexicali y pacientes hospitalizados sometidos a endoscopia de tubo digestivo alto en el servicio de medicina interna con diagnóstico de dispepsia. Se realizaron mediciones de anticuerpos anti CagA y anti Vac A y se correlacionó con la presencia de enfermedad ulcerosa péptica y neoplasia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se calcularon las medias y DE de los valores de IgG contra Cag A y Vac A y se estableció la comparación de los grupos con pruebas no-para métricas de acuerdo a la distribución normal de las poblaciones.

RESULTADOS: Se incluyeron un total de 41 pacientes con dispepsia y Clo-test positivo. Tres pacientes resultaron con anti Vac A positivo y 1 con anti Cag A positivo. Ninguno de los pacientes con títulos positivos de anticuerpos resultó con lesiones endoscópicas de enfermedad ulcerosa péptica o neoplasia.

CONCLUSIÓN: La presencia de anticuerpos de *H. pylori* VacA y CagA en nuestra población es muy baja. La presencia de estos anticuerpos, no incrementa el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica y/o neoplasia así como la severidad de la gastritis.

INTRODUCCIÓN

Desde su descripción original por Warren y Marshall en 1983 el *Helicobacter pylori* sigue siendo materia de controversia en el literatura mundial, en lo que respecta a su patogenia en gastritis, enfermedad ácido-péptica y malignidad gástrica.

La colonización de la mucosa gástrica con *Helicobacter pylori* causa la infección bacteriana más frecuente a nivel mundial que es la mayor causa de enfermedades gastrointestinales en humanos. La bacteria Gram.-negativa *Helicobacter pylori* (HP) está asociada causalmente con úlcera duodenal (UD) y gástrica (UG), maltoma y adenocarcinoma gástrico. Investigaciones recientes han revelado que Hp tiene un “islote” de genes que intervienen en la patogénesis del daño a la mucosa gástrica. Entre este islote de 27 genes se encuentra el gen *cag A*, el cual codifica la proteína A del gen asociado a cito toxicidad o CagA. Aunque se desconoce la función exacta de esta proteína, actualmente se utiliza como un marcador de virulencia. En otro locus, se encuentra el gen *Vac A*, el cual expresa el producto A del gen asociado a vacuolización o Vac A de células del epitelio gástrico (1-3).

Diversos estudios, han arrojado resultados variables entre la presencia de anticuerpos anti Cag A y anti Vac A en pacientes con infección por *Helicobacter pylori* y dispepsia y la presencia de neoplasia o enfermedad ulcerosa péptica en ellos (4, 9, 10, 15-18).



Figura 1. Fotografía *Helicobacter pylori*.

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

Helicobacter pylori es una bacteria de forma espiral que se encuentra en la capa mucosa o adherida al epitelio de la mucosa gástrica. Estudios serológicos retrospectivos y prospectivos han demostrado que la incidencia de *Helicobacter pylori* aumenta con la edad. En los países desarrollados es detectado muy raramente antes de los veinte años, mientras que en los países en vías de desarrollo la incidencia en niños de diez años es arriba del 50%. Esto relaciona la incidencia del microorganismo infectante con las malas condiciones sanitarias. Así mismo, la prevalencia en adultos de mediana edad es del 80% en países en vías de desarrollo comparado con un 20 a 50% de países industrializados (14). La forma de transmisión del *Helicobacter pylori* es por vía oral o fecal-oral y se ha demostrado una alta incidencia de la infección en los padres de niños sintomáticos en comparación con los padres de niños serológicamente negativos que sugiere altamente la transmisión intrafamiliar (18).

El único huésped del *Helicobacter pylori* es el hombre, si bien se ha encontrado en otros mamíferos, únicamente en los monos rhesus se ha asociado la gastritis. Una de las cosas intrigantes es la presencia de *Helicobacter pylori* en personas normales, su incidencia ha sido descrita hasta de 40% sin embargo, a pesar de que no existan síntomas, menos de un 5% de estas personas tienen una histología normal (18).

El *H. pylori* causa más de 90% de las úlceras duodenales y alrededor del 50% de las úlceras gástricas (13, 15). Antes de 1982, cuando esta bacteria fue descubierta, algunos alimentos, la acidez gástrica y el estilo de vida se consideraban las causas principales de la enfermedad ulcerosa péptica. Anteriormente, los pacientes requerían a largo plazo dosis altas de medicamentos para reducir la sintomatología dispéptica y daño a la mucosa gástrica como consecuencia de la acidez. Estos fármacos como los bloqueadores H_2 no generaban una oportunidad para la cura permanente. Ahora se sabe que la gran mayoría de estas lesiones son causadas por *H. pylori*; los regímenes antibióticos apropiados pueden erradicar la infección con

éxito en la mayoría de los pacientes, con resolución completa de la inflamación de la mucosa y una oportunidad mínima para la recurrencia de las úlceras (15,16).

El papel del *H. pylori* en el desarrollo de neoplasias gástricas va en evidente aumento ya que el *Helicobacter pylori* se encuentra en 60% de las personas que tienen carcinomas gástricos (15). Estudios han mostrado una asociación entre infección a largo plazo con *H. pylori* y el desarrollo de cáncer gástrico. En la actualidad se sabe que el *H. pylori* probablemente contribuye a estas dos condiciones y está comprobado que es un factor de riesgo para el linfoma gástrico (15).

El cáncer gástrico según la OMS, ocupa el segundo lugar después del cáncer de pulmón en mortalidad. Aunque el número absoluto de estos casos aumenta cada año, sus tasas de incidencia han disminuido en forma constante en casi todo el mundo durante las últimas décadas por causas aún desconocidas, pero probablemente asociadas con la mejoría en la dieta, en la conservación de los alimentos (Ej. refrigeración) y con la disminución de la prevalencia de infección por *H. pylori*; la intervención en estos factores y posiblemente el suplemento con micronutrientes vitamínicos, son las mayores expectativas para prevenir el cáncer gástrico en el futuro.

Algunas observaciones epidemiológicas tales como las llamativas variaciones geográficas en la incidencia, descenso en las tendencias temporales, y evidentes cambios en los riesgos en poblaciones emigrantes, sugieren fuertemente un papel predominante de los factores medioambientales en la carcinogénesis gástrica. Ciertos factores dietéticos y la infección por *H. pylori* son los principales determinantes del riesgo de cáncer gástrico identificados hasta ahora. Sin embargo, el efecto de estos factores está posiblemente mediado por diversas características del huésped, incluyendo los factores genéticos (12).

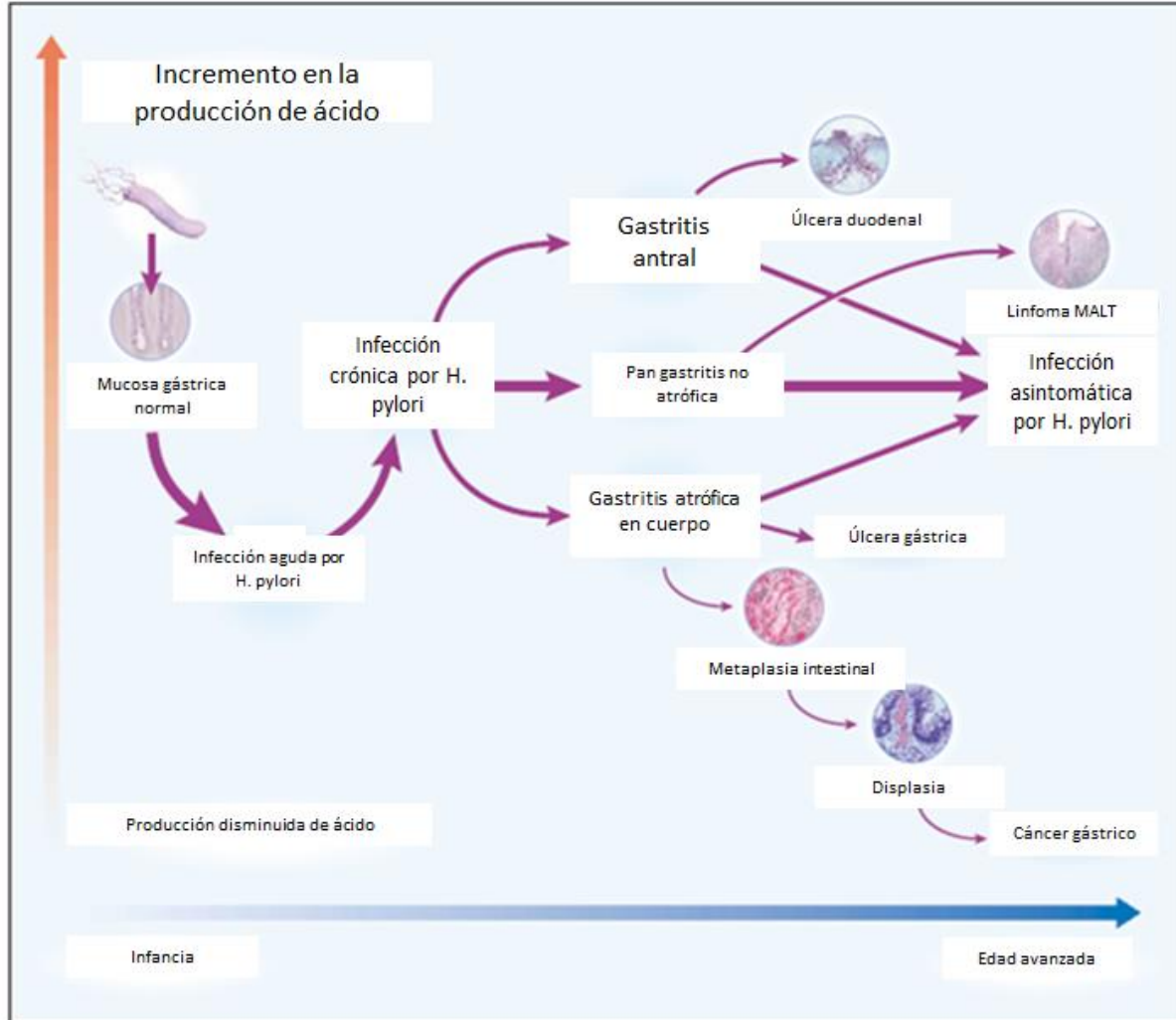


Figura 2. Historia Natural de la Enfermedad, *Helicobacter pylori* (14).

El mecanismo de inflamación de los huéspedes infectados con Hp, consiste en una respuesta inicial que incluye el reclutamiento de neutrófilos, seguido de linfocitos T y B, células plasmáticas y macrófagos. El Hp puede unirse a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II en las células de la mucosa gástrica induciendo así, la apoptosis. Los cambios posteriores en la célula dependen de las proteínas de citotoxicidad y vacuolización. El epitelio gástrico de personas infectadas con Hp, producen mayores niveles de Interleucina 1 β , interleucina 2, interleucina 6, interleucina 8 y factor de necrosis tumoral α . Al parecer, el principal activador de los neutrófilos son los niveles de Interleucina 8.

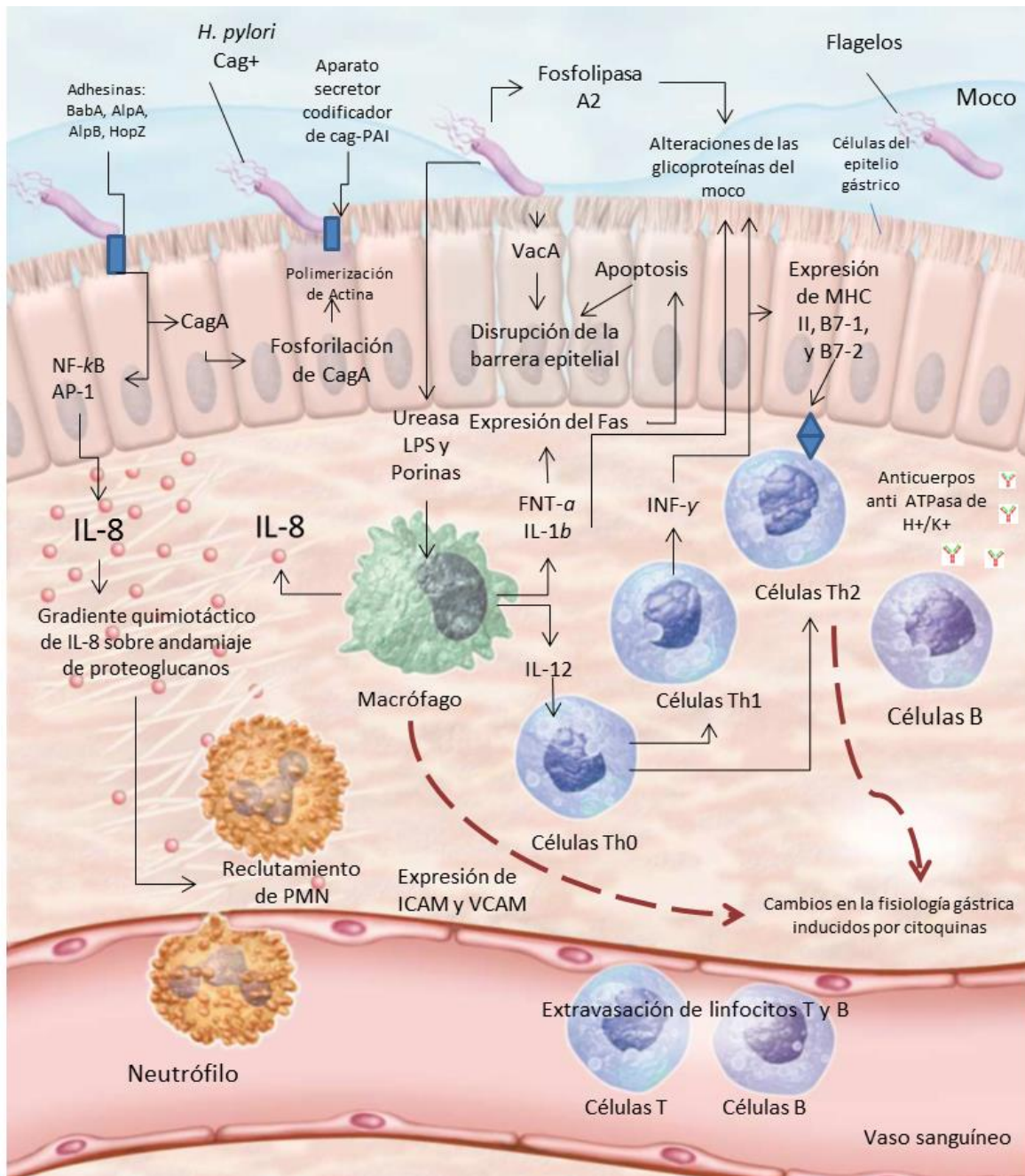


Figura 3. Interacciones entre huésped y patógeno en la patogénesis de la infección por *Helicobacter pylori* (14).

Durante las primeras fases de la infección de *H. pylori*, existe una unión a las células epiteliales gástricas, en particular a través de BabA y principalmente por cepas que contienen islotes para

CAG. El resultado es la producción de interleucina 8 y otras citoquinas tales como neutrófilos epiteliales activados como derivados del péptido 78 (ENA-78) y relacionados con el crecimiento oncogén *un* (GRO - *un*), por células epiteliales. El factor nuclear - *kB* (NF - *k B*), el factor de respuesta temprana y el transcriptor activador proteína 1 (AP-1) son los mensajeros intracelulares involucrados en este proceso. Las quimioquinas secretadas por las células epiteliales se unen a los proteoglicanos, generando un gradiente que permite reclutar a polimorfonucleares (PMN).

La fase crónica de la gastritis por *H. pylori*, se asocia a una respuesta de linfocitos adaptados relacionados con respuesta inicial. El reclutamiento de linfocitos se ve facilitada por quimioquinas de expresión, mediada por adhesinas vasculares tales como molécula de adhesión vascular celular 1 (VCAM-1) y moléculas de adhesión intercelulares (ICAM-1) que se requieren para la extravasación de linfocitos. Los macrófagos que participan en la producción de interleucina-8 producen citoquinas proinflamatorias involucradas en la activación de linfocitos T helpers o ayudadores (Th0, Th1, Th2).

A su vez, citoquinas producidas por Th1 tales como interferón- *g* (INF - *g*) inducen la expresión de los complejos mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC) y moléculas accesorias B7-1 y B7-2 por las células epiteliales, haciéndolos competentes en materia de presentación de antígenos. La citotoxina de apoptosis mediada por VacA y FAS inducida por el tumor necrosis factor *un* (TNF - *un*) conduce a la interrupción de la barrera epitelial y facilita la translocación de antígenos bacterianos a su vez que genera más activación de los macrófagos.

Las citocinas producidas por los macrófagos también pueden alterar la secreción de moco (interrupción de la capa mucosa mediada por *H. pylori*). Las citoquinas producidas en la mucosa gástrica, inducen cambios en la secreción de ácido gástrico. El TNF - *un*, la interleucina- 1 *b* y el interferón - *g*, incrementan la liberación de gastrina, estimulando las células parietales y las células enterocromafines y por lo tanto secreción ácida. El TNF - *un* también induce una disminución en el número de células D del antro, ocasionando una disminución de producción de somatostatina e indirectamente, aumentando la producción de ácido (14).

Toro Rueda y Cols, demostraron que la presencia de anticuerpos contra las proteínas Vac A y Cag A del *Helicobacter Pylori*, consumo de alcohol y tabaco, sexo masculino son factores asociados al desarrollo de úlcera péptica. En el análisis multivariado se demostró que el sexo masculino y los anticuerpos son factores independientes para el desarrollo de úlcera (5).

Theodore Rokkas, MD y Cols. Realizaron un estudio para predecir la enfermedad ulcerosa péptica en presencia de positividad para Anti Cag A. Para ello, realizaron endoscopia en 100 pacientes con dispepsia, residentes de Atenas Grecia, todos menores de 45 años (edad promedio de 38 años). El 70% de los casos correspondió a pacientes del sexo masculino. Los participantes incluidos no contaban con historia de cirugía gástrica, ingesta de subsalicilato de bismuto, AINES, bloqueadores de H₂ e inhibidores de bomba de protones. Se realizaron Clo-Test y examen histopatológico.

Entre los 100 pacientes, 56 pacientes resultaron *H pylori* positivo y 44 pacientes resultaron negativos a *H. pylori* por Clo-test en quienes no se encontró evidencia endoscópica de úlcera péptica y ninguno presentó títulos positivos de anticuerpos contra Anti Cag A. En el grupo de pacientes de *H. pylori* positivo, 36 (64,3%) presentaron úlcera péptica al momento de la endoscopia de tubo digestivo alto. En 34 de los 36 (94.4%), se encontraron títulos positivos de CagA. La diferencia en la proporción de CagA positivo entre el grupo con y sin úlcera péptica fue altamente significativo ($p < 0,0001$). Los autores concluyen que en pacientes jóvenes con dispepsia, la seropositividad de CagA está altamente asociado con úlcera duodenal en endoscopia (6).

En México hay información sobre el tema. Bosques Padilla y Cols, realizaron endoscopias en 261 pacientes con dispepsia sin historia de ingesta de inhibidor de bomba de protones y/o antibióticos. Los autores confirmaron la correlación entre títulos positivos de Anti Cag A exclusivamente y la presencia de úlcera péptica y/o displasia-neoplasia. La seroprevalencia es del 50.8% comparado con estudios previos que reportan una seroprevalencia del 67.8% sin correlación entre títulos positivos de Anti Cag A y cáncer gástrico (10).

JUSTIFICACIÓN

La literatura menciona que la expresión de las 2 proteínas de *Helicobacter pylori*, Cag A y Vac A, está asociada con enfermedad más severa, por ejemplo úlcera duodenal y úlcera gástrica o neoplasia. Sin embargo, esta asociación varía entre las regiones geográficas y grupos étnicos (5-8, 11). En nuestro país, la prevalencia de infección por Hp en la población es muy alta (10). Desconocemos la frecuencia de *Helicobacter pylori* con CagA positivo en nuestro medio y su relación con úlcera péptica o neoplasia gástrica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Una respuesta diferente al daño de la mucosa gástrica, por cepas de Hp que expresen o no CagA y Vac A podría relacionarse con el desarrollo de enfermedad ulcerosa péptica y/o neoplasia?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la prevalencia de anticuerpos anti-Cag A y anti-Vac A en pacientes con dispepsia e infección por Hp y determinar su asociación con úlcera gástrica, úlcera duodenal y neoplasia en la población del Hospital General de Mexicali.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Determinar la presencia de Hp en los pacientes con dispepsia no estudiada.
2. Medir anticuerpos IgG contra las proteínas CagA y Vac A en suero de pacientes mediante ELISA (Lab) en los pacientes con dispepsia no estudiada.
3. Determinar la asociación entre los títulos séricos de anti-Cag A y anti-Vac A y la presencia de dispepsia funcional.
4. Determinar la asociación entre los títulos séricos de anti-Cag A y anti-Vac A y la presencia de úlcera gástrica, úlcera duodenal y neoplasia.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes con dispepsia referidos de la consulta externa para endoscopia, con o sin síntomas de alarma.
2. Pacientes con dispepsia hospitalizados en el servicio de medicina interna con o sin síntomas de alarma.
3. Clo-test positivo en la biopsia gástrica durante la endoscopia.
4. Positivos para *Helicobacter pylori* en estudio histopatológico.
5. Consentimiento informado.
6. Adultos mayores de 18 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Historia de gastrectomía parcial.
2. Embarazo.
3. Pacientes que hayan recibido inhibidor de bomba de protones en los 2 meses previos al estudio endoscópico.
4. Pacientes con Clo-Test negativo en el momento de la endoscopia.
5. Pacientes que se encuentren bajo tratamiento con antibióticos.
6. Pacientes que hayan recibido tratamiento para erradicación de *Helicobacter pylori*.
7. Pacientes con historia de úlcera péptica y cáncer gástrico.
8. Pacientes que no den consentimiento informado.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

1. Pacientes que no acepten la toma de muestra de sangre para estudio.
2. Pacientes que resulten con histología negativa para *Helicobacter pylori*.

VARIABLE DEPENDIENTE:

Dispepsia funcional y orgánica.

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Presencia de Helicobacter pylori.

Anticuerpos contra Cag A.

Anticuerpos contra Vac A.

HIPOTESIS NULA:

La dispepsia orgánica no está asociada a la presencia de anticuerpos contra CagA y Vac A.

HIPOTESIS ALTERNA:

La dispepsia orgánica está asociada a la presencia de anticuerpos contra CagA y Vac A.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio observacional, transversal y comparativo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los resultados de pacientes con dispepsia funcional y orgánica se reportan en proporciones o porcentajes. La comparación entre los grupos de pacientes con dispepsia funcional y orgánica se realizaron mediante la prueba de Chi. Se calcularon las medias y DE de los valores de IgG contra CagA y VacA y se estableció la comparación de los grupos con pruebas para métricas o no-para métricas de acuerdo a la distribución normal de las poblaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron pacientes enviados de consulta externa del Hospital General de Mexicali para procedimiento endoscópico, así como pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna con y sin síntomas de alarma asociados a dispepsia, en el periodo de Enero 2005 a Diciembre 2007.

Dispepsia se definió como cualquier dolor o molestia localizada en la parte central del abdomen superior y que puede estar asociado a una sensación de plenitud, saciedad precoz, distensión, eructos, náuseas y vómitos. El dolor de los hipocondrios (derecho o izquierdo) no se considera característico de la dispepsia.

De acuerdo con los criterios de Roma III para establecer el diagnóstico de dispepsia se debe cumplir lo siguiente:

1. Síntomas con una duración mínima de 6 meses previo al diagnóstico y estar presentes durante 3 meses.
2. Presencia de dispepsia de forma persistente o recurrente.
3. Ausencia de enfermedades orgánicas (debe incluirse la realización de una endoscopia digestiva alta) que puedan explicar los síntomas (dispepsia funcional).
4. Sin evidencia de que la dispepsia se alivia con la defecación o se asocia con cambios en la frecuencia o consistencia de las evacuaciones (para diferenciarla del síndrome del intestino irritable).

En los pacientes con historia previa de enfermedad ulcerosa péptica crónica no se debe establecer el diagnóstico de dispepsia funcional.

Se obtuvo consentimiento informado (Anexo I). Los pacientes fueron sometidos a toma de muestra de sangre al momento de obtener una vía periférica, previo al procedimiento endoscópico.

Como pre medicación de los procedimientos se empleó midazolam a dosis respuesta y xilocaína local en spray. Para los procedimientos empleamos un endoscopio Evis Olympus GIF Type 130, la fuente de luz Evis Olympus CLV-U20, procesador de imagen Evis Olympus CV-100 y pinza de biopsia Wilson-Cook GBF-2.5-160-5.

Hallazgos endoscópicos: Se definió como úlcera a la lesión excavada, mayor de 5 mm de diámetro, bordes definidos y cráter cubierto por fibrina de color blanco. Una erosión fue identificada como una lesión menor de 5 mm de diámetro, excavada o no, cubierta por fibrina. La gastritis no erosiva fue informada cuando se observaron lesiones eritematosas de 1 a 3 mm de diámetro, sin fibrina, ubicando su localización en el estómago.

Se colectaron 2 biopsias de antro y 2 de fundus. Para determinar la presencia de Hp se analizaron mediante CLO-test de Kimberly-Clark considerándose positivo con el cambio de color del gel a un tono que no sea amarillo, por ejemplo rojo, rosado, fucsia o naranja oscuro. Una prueba negativa se consideró con un color amarillo en el gel hasta 24 hrs después. Otro de los métodos de detección in vitro de Hp es Azutim Hp, siendo positivo cuando la coloración del líquido cambió a verde, azul y negativo con color naranja o amarillo. Las biopsias de antro y fundus de los pacientes con resultados positivos tanto en CLO-test como en Azutim Hp, fueron sometidas a estudio histopatológico en el departamento de patología de nuestro hospital, siendo teñidas con H-E y requiriendo tinciones especiales (Warthin-Starry) según la opinión del patólogo de dicho departamento ante la duda diagnóstica. La evaluación histológica del epitelio gástrico consideró los parámetros recomendados por el Sistema de Sydney (9).

La determinación de anticuerpos contra H. pylori (Anti Vac A y anti Cag A) se llevó a cabo en el laboratorio de bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Baja California. Se realizó detección de IgG para H. pylori por ELISA en suero de los pacientes mediante el Kit de exámenes de Bio Check, Inc.



Figura 4. CLO-test Positivo y negativo.



Figura 5. Olympus GIF Type 130

Preparación

1. Todos los reactivos se procesaron a temperatura ambiente (18- 25 ° C).
2. Se diluyó 1 volumen de búfer de lavado (20 ×) y 19 volúmenes de agua destilada.

Procedimiento

1. Se aseguró el número deseado de pozos con rótulo en el recubrimiento.
2. Se incubó a temperatura ambiente por 20 minutos.
3. Se mezcló suavemente para 30 segundos.
4. Se aseguró que todo el color azul cambiase a color amarillo completamente.
13. Se leyó la densidad óptica en un lector de microplacas de 450 nm.

Interpretación

Negativo: *H. pylori* IgG Index de EIA inferior a 0,90.

Equívocos: *H. pylori* IgG Index de EIA entre 0,91-0,99.

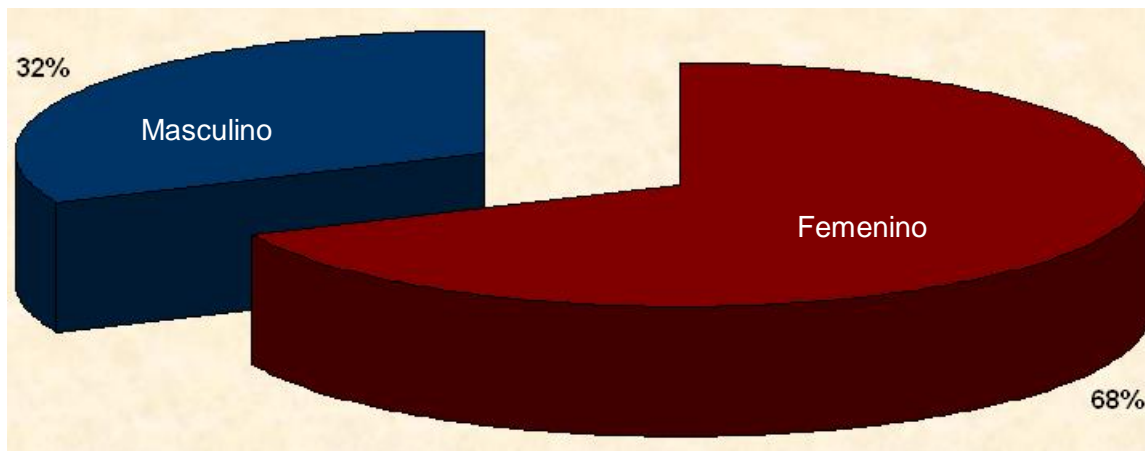
Positivos: *H. pylori* IgG Index de EIA de 1.00 o mayor.

Todas las muestras se realizaron por duplicado. Así mismo, se obtuvieron 12 muestras control de pacientes con sintomatología de dispepsia y que resultaran Clo-test negativo.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 41 pacientes con dispepsia y Clo-test positivo (Anexo II). El rango de edad varió entre 21 y 81 años de edad. El 68.3% correspondió a pacientes del sexo femenino que equivale a 28 pacientes, (Grafica 1). Un total de 8 pacientes (19.5%) resultaron con procedimiento endoscópico normal; 3 pacientes resultaron con úlcera duodenal (7.3%) y 4 más con úlcera gástrica de los cuales, uno de ellos resultó complicado con estenosis pilórica (corresponden al 9.7% del total de los pacientes); 21 (51% de los pacientes) resultaron con algún tipo de gastritis (erosiva o no erosiva); los 5 pacientes restantes manifestaron hallazgos endoscópicos compatibles con hernia hiatal, várices esofágicas y hemorragias subepiteliales. Se perdieron los datos de una paciente del sexo femenino.

Grafico 1. Distribución de pacientes por sexo.



En cuanto a la relación entre la presencia de anticuerpos Anti CagA y Anti Vac A y patología gastro-duodenal se obtuvo lo siguiente (Anexos III - V):

- Se reportó en 3 pacientes Vac A positivo sin hallazgos endoscópicos de úlcera o neoplasia. La endoscopia reportó solo gastritis no erosiva.
- Se reportó en 1 paciente Cag A positivo sin hallazgos endoscópicos de úlcera o neoplasia. El estudio endoscópico mostró gastritis no erosiva.
- El promedio de niveles de Anti Cag A en pacientes con endoscopia normal fue de 0.207 ± 0.20 (reportado negativo).

- d) El promedio de niveles Anti Vac A en pacientes con endoscopia normal fue de 0.198 ± 0.14 (negativo).
- e) El promedio de niveles de Anti Cag A en los 3 pacientes con úlcera duodenal fue de 0.228 y de 0.252 en los 4 pacientes con úlcera gástrica.
- f) El promedio de niveles de Anti Vac A en los 3 pacientes con úlcera duodenal fue de 0.133 y de 0.331 en los 4 pacientes con úlcera gástrica.
- g) Al comparar el promedio entre grupos no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.24$ [Vac A normal y úlcera duodenal]; $p=0.12$ [Vac A normal y úlcera gástrica]; $p=0.43$ [Cag A normal y úlcera duodenal]; $p=0.34$ [Cag A normal y úlcera gástrica]).

En cuanto a la relación entre niveles de anticuerpos Anti Cag A y Anti Vac A y hallazgos histopatológicos de gastritis se obtuvo lo siguiente (Anexo III):

- a) En los 3 pacientes con resultado positivo de títulos Anti Vac A y endoscopia sin úlcera o neoplasia, se reportaron como hallazgos histopatológicos gastritis crónica, en 2 de ellos actividad moderada de *Helicobacter pylori* sin metaplasia según el sistema de Sydney.
- b) Se reportó en 1 paciente Cag A positivo sin evidencia endoscópica de úlcera o neoplasia, siendo el hallazgo histopatológico gastritis crónica y actividad leve de *Helicobacter pylori* sin metaplasia según el sistema de Sydney.

Tabla 1. Comparación de pacientes con gastritis y títulos de Vac A y Cag A.

PACIENTES REPORTADOS CON GASTRITIS EN ENDOSCOPIA TUBO DIGESTIVO ALTO						
	No. de pacientes	ACTIVIDAD INFLAMATORIA			Metaplasia	Atrofia
		Leve	Moderada	Acentuada		
Cag A +	1	1	0	0	0	0
Vac A +	3	1	2	0	0	0
Cag A -	20	5	10	5	1	1
Vac A -	18	5	8	5	1	1

Tabla 2. Comparación de pacientes con úlcera péptica y títulos de Vac A y Cag A.

	PACIENTES REPORTADOS CON ÚLCERA PÉPTICA EN ENDOSCOPIA TUBO DIGESTIVO ALTO					
	No de pacientes	Actividad inflamatoria			Metaplasia	Atrofia
		Leve	Moderada	Acentuada		
Cag A +	0	0	0	0	0	0
Vac A +	0	0	0	0	0	0
Cag A -	7	0	6	1	1	1
Vac A -	7	0	6	1	1	1

DISCUSIÓN

La baja prevalencia de Vac A y Cag A en pacientes infectados por *H. pylori* en nuestro hospital se puede explicar por lo siguiente:

- I. Un tamaño de muestra reducido; esto debido a que la mayoría de los pacientes que acuden al servicio de endoscopia del Hospital General de Mexicali, han recibido tratamiento con inhibidores de bomba de protones ya sea por automedicación o prescripción médica.
- II. La expresión de las proteínas Cag A y Vac A esta ligada a las cepas de *H. pylori* que prevalezca en las diferentes regiones del país y del mundo. Bosques Padilla y Cols, encontraron en 261 pacientes con dispepsia, títulos positivos de Anti Cag A exclusivamente y la presencia de úlcera péptica y/o displasia-neoplasia. La seroprevalencia en ese estudio fue del 50.8% (6). En cambio, Ender Serin y Cols. realizaron un estudio similar en dos regiones de Turquía en el cual, se incluyeron 180 pacientes de 2 centros hospitalarios. El 97.2% resultó CagA positivo. La relación CagA positivo y dispepsia no ulcerosa fue de 95.6% y en relación a úlcera péptica fue del 100%. Yusuf Erzin y Cols. (18) documentaron en otra región de Turquía que la relación entre CagA y dispepsia no ulcerosa y úlcera duodenal fue del 82 y 87% respectivamente no así en presencia de VacA positivo donde la relación con dispepsia no ulcerosa y úlcera duodenal fue del 40 y 25% respectivamente, contrastando con los resultados de Ender Serin y Col (4). Esto da pie a la necesidad de investigar el tipo de cepas de HP en nuestra región y su relación con la expresión de CagA y VacA así como su asociación con enfermedad ulcerosa péptica y/o neoplasia.
- III. Por último, otra posible explicación es un error inadvertido en el manejo de las muestras. El Kit para detección de estas proteínas requiere de una preparación, congelamiento y proceso de descongelamiento que garantice el resultado. A pesar de haber tomado las medidas necesarias para la recolección y manejo de muestras, existe la posibilidad del factor humano.

CONCLUSIONES

- a) Nuestro estudio revela que en esta muestra de población, la presencia de anticuerpos anti *Helicobacter pylori* Vac A y Cag A, es muy baja comparada con la de otras regiones del país y del mundo.
- b) Los resultados sugieren que la presencia de *Helicobacter pylori* Cag A y Vac A positivos, no incrementa el riesgo de úlcera péptica.
- c) El estudio sugiere que la presencia de *Helicobacter pylori* Cag A y Vac A positivos, no incrementa la severidad de la gastritis.
- d) Se requiere de un estudio con un tamaño de la muestra superior al del presente en el cual, sean investigadas mediante técnicas de biología molecular, la expresión de estas proteínas así como el tipo de cepas de *H. pylori* de nuestra comunidad y su relación con el desarrollo de enfermedad ulcerosa péptica y/o neoplasia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Covacci A, Censini S, Bugnoli M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90:5791-5. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer.
2. Cover TL et al. *J Biol Chem* 1994; 269:10566-73. Divergence of genetic sequences for the vacuolating cytotoxin among *Helicobacter pylori* strains.
3. Dixon, Michael F. M.D and the participants in the international workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. *The American Journal of Surgical Pathology* volume 20(10), October 1996, pp 1161-1181 Clasificación de Sydney para *Helicobacter pylori*.
4. Ender Serin, Uður Yilmaz et al. *World J Gastroenterol* 2003; 9(4):833-835. Serum positive Cag A in patients with non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer disease from two centers in different regions of Turkey.
5. Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, and Bloom BS. *Ann Intern Med* 1995; 123: 260-268. Alternative management strategies for patients with suspected peptic ulcer disease.
6. Francisco Javier Bosques-Padilla et al. *Archives of Medical Research* 34 (2003) 60–63 Comparison of *Helicobacter pylori* Prevalence in Symptomatic Patients in Northeastern Mexico with the Rest of the Country: Its Association with Gastrointestinal Disease.
7. Graham D, Lew G, Klein P., Evans D. et al Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann In. Med.* 1992; 116:105-108.
8. Graham DY. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 469-472. Evolution of concepts regarding *Helicobacter pylori*: from a cause of gastritis to a public health problem [Editorial].
9. Lamarque D, Gilbert T, Roudot-Thoraval F, Deforges L, Chaumette MT, Delchier JC. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999 Jul; 11(7):721-6. Seroprevalence of eight *Helicobacter pylori* antigens among 182 patients with peptic ulcer, MALT gastric lymphoma or non-ulcer dyspepsia. Higher rate of seroreactivity against CagA and 35-kDa antigens in patients with peptic ulcer originating from Europe and Africa.

10. Manjunath SM, Desai ND, Alexander J, Patil S, Ughade S, Sawant P. Department of Gastroenterology, Lokmanya Tilak Municipal Medical College and General Hospital, Sion, Mumbai. *Trop Gastroenterol*. 2006 Jul-Sep; 27(3):122-6. Can anti-*Helicobacter pylori* and anti-CagA antibodies be used to select patients with dyspepsia for gastroscopy?
11. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1:1311-4.
12. Muñoz N, Franceschi S. Epidemiology of gastric cancer and perspectives for prevention. *Salud Pública de México* 1997; 39: 318-330.
13. NIH Consensus Conference Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272: 65-69. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease.
14. Sebastian Suerbaum et al. *New Englan Journal of Medicine* 2002; 347 No 15: 1175-1186. *Helicobacter pylori* Infections.
15. Theodore Rokkas, et al. *Gastrointest Endosc* 1999; 50:511-5. Serologic detection of CagA positive *Helicobacter pylori* strains predicts the presence of peptic ulcer in young dyspeptic patients
16. Toro Rueda C, García-Samaniego J, Casado Fariñas I, Rubio Alonso M, Baquero Mochales M. *Rev Clin Esp*. 2003 Sep; 203(9):430-3 Clinical importance of the Cag A and Vac A proteins and of the host factors in the development of peptic ulcer in patients infected by *Helicobacter pylori*.
17. Tummuru MKR et al. *Infect Immun* 1993; 61:1799-809. Cloning and expression of a high-molecular-mass major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence of linkage to cytotoxin production.
18. Yusuf Erzin, Sibel Altun et al. *World J Gastroenterol* 2006 November 14; 12(42): 6869-6873. Analysis of serum antibody profile against H pylori Vac A and Cag A antigens in Turkish patients with duodenal ulcer

ANEXOS

ANEXO I

INFORMACIÓN CLÍNICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE CON DISPEPSIA QUIEN SE SOMETERÁ A ENDOSCOPIA PARA TOMA DE BIOPSIA GÁSTRICA Y MUESTRA DE SANGRE.

TÍTULO DEL ESTUDIO: Prevalencia de anticuerpos anti-Cag A y anti-Vac A en pacientes con dispepsia e infección por Hp y su asociación con úlcera péptica y neoplasia

¿PORQUE SE REALIZA ESTE ESTUDIO Y CUAL ES EL OBJETIVO?:

La úlcera péptica puede ser producida por un microorganismo, por lo tanto, la úlcera péptica es una enfermedad infecciosa que debe tratarse con antibiótico y un anti-secretor para cicatrizar la úlcera. Los pacientes con dispepsia (malestar epigástrico), pueden estar infectados con HP sin ocasionarles úlcera péptica. Este estudio investigará la seroprevalencia de Cag A y Vac A en pacientes con dispepsia no estudiada, y su asociación a enfermedades más graves (severas) como úlcera gástrica, úlcera duodenal y/o neoplasia en esta área geográfica.

¿QUIEN TOMARÁ PARTE EN ESTE ESTUDIO?:

Pacientes con dispepsia no estudiada con y sin síntomas de alarma.

¿QUE TIPO DE PROCEDIMIENTO ES Y CUAL ES SU DURACIÓN?:

Se realizará una endoscopia la cual tiene una duración de 15 a 20 minutos. Serán canalizados para sedación, y se colectará muestra de sangre durante la canalización.

¿QUE TENDRÉ QUE HACER DURANTE EL ESTUDIO?:

Cooperar para la realización del estudio.

¿CUALES SON LOS RIESGOS Y MOLESTIAS DE LA INVESTIGACIÓN?:

Incomodidad del estudio endoscópico (habitual durante el estudio).

¿CUALES SON LOS BENEFICIOS DE ESTA INVESTIGACIÓN?

Determinar si las cepas de HP en nuestro medio, están más asociadas con enfermedades más severas.

¿TENDRÉ QUE PAGAR O RECIBIRÉ ALGÚN PAGO POR PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN?:

El costo de los anticuerpos contra las proteínas de HP, prueba de Clo-test y biopsia serán gratuitas. El procedimiento endoscópico es el medio por el cual se obtendrán la biopsia gástrica al que usted es enviado por sus molestias.

¿PODRÉ RETITRARME DE LA INVESTIGACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO?:

La decisión de tomar parte en la investigación es voluntaria y libre, y podrá retirarse en cualquier momento, sin que esto afecte la relación con su médico.

¿PODRÁ AFECTAR LA INVESTIGACIÓN MI PRIVACIDAD?:

La información de la investigación será guardada por el investigador o investigadores y el departamento de enseñanza del Hospital General de Mexicali y podrá ser requerida también por las autoridades de salud pública de nuestro país. Los resultados de esta investigación podrán ser presentados en reuniones médicas y/o publicaciones, pero su identidad no será revelada en dichas presentaciones.

Declaro que recibí la información

Firma del paciente: _____

Fecha: _____

Anexo II

Prevalencia de anticuerpos anti-Cag A y anti-Vac A en pacientes con dispepsia e infección por Hp y su asociación con ulcera péptica y neoplasia.

NOMBRE	EDAD	ETDA	CLO-TEST	No. Bx.	R Bx.	A Vac A	A Cag A
José Miranda Samano	34	Hernia Hiatal	+	B05-470	GC, AMI	0,015	0,030
Cruz Lozoya Alvarez	48	Normal	+	B05-522	AM,AMI	0,019	0,090
Ma. Esther soto Cisneros	49	Normal	+	B05-557	AL	0,111	0,007
Ma. Dolores Morales Aguilar	32	Polipo gástrico	+	B05-737	GA, AM	0,217	0,082
José Sánchez Barajas	33	Gastritis Hemorrágica	+	B05-748	GC, AM	0,378	0,567
José Manuel Andrade Meza	47	U.D.	+	B05-789	GA, AM	0,026	0,140
Jazmin Parra Sánchez	21	Normal	+	B05-991	GC hesperifica	0,103	0,058
Ernestina Martínez Antunez	76	V. esof. Gastrroduodenitis	+	B05-1055	GC, AM, AMI	0,199	0,049
Rosario Luque Chaldez	48	Gastritis Erosiva	+	B05-1082	GC, AM, AMI	0,045	0,790
Carmen Padilla	48	Hern. Subepiteliales	+	B05-1093	GC, AM	0,581	0,107
Patricia Jacobo Andrade	40	Normal	+	B05-1092	GC, AM	0,222	0,159
Ramon Meza	30	Gastritis No Erosiva	+	B05-1126	GC, AA	0,088	0,111
Olivia Martinez	56	Gastritis No Erosiva	+	B05-1130	GC, AA	0,568	0,121
María Brenes Murillo	55	Gastritis No Erosiva	+	B05-1179	GC, AA	0,032	0,153
Misael López valdez	32	Normal	+	B05-1192	GC hesperifica	0,267	0,200
Ma. Antonia Guerrero	82	Gastritis No Erosiva	+	B05-1235	GC, AL	0,243	0,125
Marco Antonio López López	50	U.Pilórica, G.E Anttral	+	B05-1235	GC, AM	0,579	0,099
Margarita Franco	50	Normal	+	B05-1863	GC, AM	0,055	0,125
Raquel Barajas Amador	33	Normal	+	B07-1534	GC, AA	0,342	0,678
Ana Ma. Villalón Espinoza	42	Normal	+	B07-1712	GC, AA	0,465	0,342
Hector Avejar Morales		Gast. No Erosiva y Erosiv.	+	B07-1768	GC, AM	1,025	0,444
Manuel Fuentes Morzon		Esten. Pilórica, U.G.	+	B07-1908	GC, AA	0,541	0,379
Marsela Félix Cardenas		Gast. No Erosiva	+	B07-1942	GC, AL	0,568	0,123
Claudia Macías Quiñones	32	Gast. Anttral Folicular	+	B07-1940	GC, AM	0,321	0,945
Ma. del Refugio López N	52	Gastritis No Erosiva	+	B07-1943	GC, AM	0,835	0,128
Ma. del carmen Mora	26	Gastritis No Erosiva	+	B07-2011	GC, AA	0,457	0,905
Guadalupe Sandoval Lozano						0,056	0,237
Idelda Morales León		Gastritis No Erosiva	+	B07-2103	GC, AL	0,011	0,678
Juana Verdugo Campos		Gastr. No Eros Foli HH	+	B07-2158	GC, AM	0,067	0,045
José Gpe Navarez Rdgz	57	V. Esóf. U.D.	+	B07-2223	GC, AM	0,167	0,203
Susana Tafuya		Gastritis No Erosiva	+	B07-2276	GC, AL	0,023	0,261
Juan Quevas Moreno	68	Gastritis No Erosiva	+	B07-2474	GC, AM, AMI	0,247	0,605
Francisco Saucedo Diaz	38	U.G.	+	B07-2472	GC, AM, AMI	0,158	0,378
David Calderón López	28	U.D.	+	B07-2487	GC, AM	0,208	0,341
Ramona Gpe. Ruiz Zazueta		Gastritis No Erosiva	+	B07-2493	GC, AL	0,040	0,009
Yessenia Duarte Pina		Gastritis No Erosiva	+	B07-2535	GC, AA	0,895	0,706
Diego Ballesteros		Gastritis No Erosiva	+	B07-2560	GC, AM	1,455	0,976
Olga Espinoza		Gastritis No Erosiva	+	B07-2584	GC, AM	0,657	0,057
Raquel Granados		Hernia Hiatal + Gastritis	+	B07-2582	GC, AL	1,037	1,348
Esthela Jimenez		Gastritis No Erosiva	+	B07-2650	GC, AM	0,021	0,317
Marco Antonio Rodriguez		U.G.	+	B07-2651	GC, AM, AMI	0,049	0,155

Anexo II

Prevalencia de anticuerpos anti-Cag A y anti-Vac A en pacientes con dispepsia e infección por Hp y su asociación con ulcera péptica y neoplasia.

ABREVIATURAS:

AA	ACTIVIDAD ACENTUADA
AM	ACTIVIDAD MODERADA
AL	ACTIVIDAD LEVE
GC	GASTRITIS CRÓNICA
AMI	ATROFIA CON METAPLASIA INTESTINAL
Hp	HELICOBACTER PYLORI

Anexo III

Prevalencia de anticuerpos anti-Cag A y anti-Vac A en pacientes con dispepsia e infección por Hp y su asociación con ulcera péptica y neoplasia.

PACIENTE No.	EDAD	SEXO	FECHA	ETDA	CLO-TEST	No. Bx.	R Bx.	A Vac A	A Cag A
2	48	F	10/03/05	Normal	+	B05-522	AM-AMI	0.019	0.09
3	49	F	16/03/05	Normal	+	B05-557	AL	0.111	0.007
7	21	F	23/05/05	Normal	+	B05-991	GC Inespecifica	0.103	0.058
11	40	F	03/06/05	Normal	+	B05-1092	GC, AM	0.222	0.159
15	32	M	22/06/05	Normal	+	B05-1192	GC Inespecifica	0.267	0.2
18	50	F		Normal	+	B05-1863	GC, AM	0.055	0.125
19	33	F	30/07/07	Normal	+	B07-1534	GC, AA	0.342	0.678
20	42	F	20/08/07	Normal	+	B07-1712	GC, AA	0.465	0.342
	PROMEDIO							0.198	0.207375
	SD							0.144241984	0.201566327
6	47	M	22/04/05	U.D.	+	B05-789	GA, AM	0.026	0.14
30	57	F	17/10/07	V. Esóf. U.D.	+	B07-2223	GC, AM	0.167	0.203
34	28	M	15/11/07	U.D.	+	B07-2487	GC, AM	0.208	0.341
	PROMEDIO							0.133666667	0.228
	SD							0.077950127	0.083940455
17	50	M	29/06/05	U. Pilórica, G.E. Antral	+	B05-1235	GC, AM	0.579	0.099
22		M	13/09/07	Esóf. Pilórica, U.G.	+	B07-1908	GC, AA	0.541	0.379
33	38	M	14/11/07	U.G.	+	B07-2472	GC, AM, AMI	0.158	0.378
41		M	06/12/07	U.G.	+	B07-2651	GC, AM, AMI	0.049	0.155
	PROMEDIO							0.33175	0.25275
	SD							0.23186998	0.127299697

Anexo IV

Prevalencia de anticuerpos anti-Cag A y anti-Vac A en pacientes con dispepsia e infección por Hp y su asociación con ulcera péptica y neoplasia.

COMPARACION VACA NORMAL VS ULCERA DUODENAL	
M1 =	0.198
SD1 =	0.14424
n1 =	8
M2 =	0.13367
SD2 =	0.07795
n2 =	3
MD =	0.06433
t(9.0) =	0.71767
one-tail test:	
p =	0.24559 NO HAY DIFERENCIA
two-tail test:	
p =	0.49117

COMPARACION VACA NORMAL VS ULCERA GASTRICA	
M1 =	0.198
SD1 =	0.144241984
n1 =	8
M2 =	0.33175
SD2 =	0.23186998
n2 =	4
MD =	-0.13375
t(10.0) =	-1.24668737
one-tail test:	
p =	0.120463229 NO HAY DIFERENCIA
two-tail test:	
p =	0.240926458

Anexo V

Prevalencia de anticuerpos anti-Cag A y anti-Vac A en pacientes con dispepsia e infección por Hp y su asociación con ulcera péptica y neoplasia.

COMPARACION CagA NORMAL VS ULCERA DUODENAL

M1 = 0.2074

SD1 = 0.2016

n1 = 8

M2 = 0.228

SD2 = 0.0839

n2 = 3

MD = -0.021

t(9.0) = -0.167

one-tail test:

p = 0.4354 **NO HAY DIFERENCIA**

two-tail test:

p = 0.8708

COMPARACION CagA NORMAL VS ULCERA GASTRICA

M1 = 0.207375

SD1 = 0.2015663

n1 = 8

M2 = 0.25275

SD2 = 0.1272996

n2 = 4

MD = -0.045375

t(10.0) = -0.406038

one-tail test:

p = 0.3466348 **NO HAY DIFERENCIA**

two-tail test:

p = 0.6932695