

Ministerio de Salud Pública

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

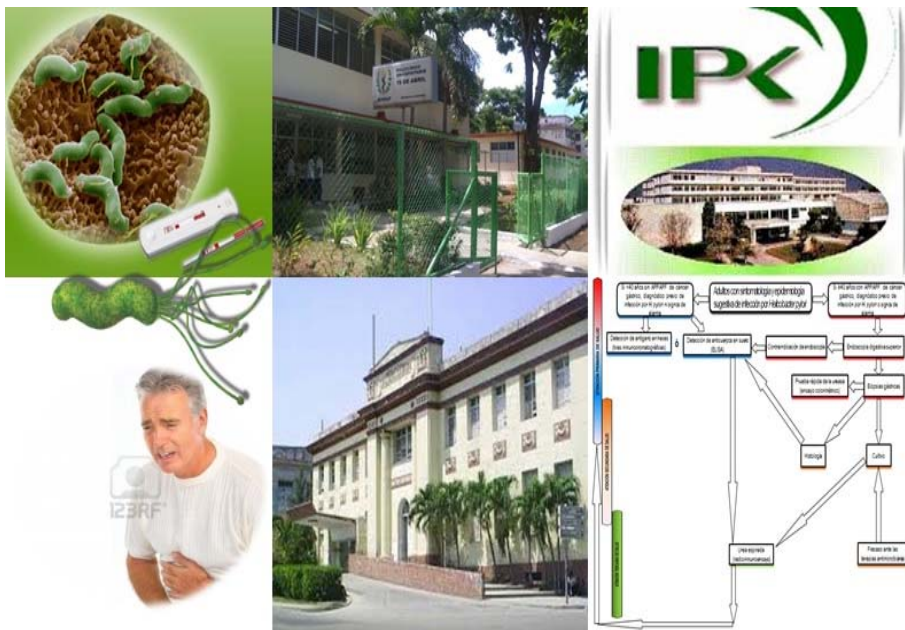
Facultad de Ciencias Médicas Manuel Fajardo

Título: Infección por *Helicobacter pylori* en adultos, Policlínico 19 de Abril, 2012-2017:

Propuesta de un algoritmo diagnóstico.

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

Amílcar Duquesne Alderete



La Habana

2020

Ministerio de Salud Pública  
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana  
Facultad de Ciencias Médicas Manuel Fajardo

Título: Infección por *Helicobacter pylori* en adultos, Policlínico 19 de Abril, 2012-2017:  
Propuesta de un algoritmo diagnóstico.

**Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas**

Autor: Dr. Amílcar Duquesne Alderete, M.Sc.

Tutoras: Dra. Belkys María Galindo Santana, Dr.C.

Lic. Rosabel Falcón Márquez, Dr.C.

La Habana

2020

La Ciencia nunca resuelve un problema sin crear otros diez más

George Bernard Shaw

## Agradecimientos

Quiero comenzar agradeciendo a mis profesores del instituto preuniversitario especializado en las ciencias exactas Mártires de Humboldt 7, quienes me inculcaron el amor por la ciencia y a mis profesores de las facultades de ciencias médicas Salvador Allende y Calixto García, que me formaron como un médico de bien.

A mis tutoras, la Dra. Belkys Galindo y la Dra. Rosabel Falcón por su apoyo incansable. A mi asesora, la Dra. Giselle Coutin por sus atinadas recomendaciones.

A mis profesores de la estrategia doctoral de la Facultad Fajardo el Dr. Pedro Véliz, la Dra. Hilda Sariego y a la Dra. Elizabeth Cuétara, que me motivaron a continuar, al igual que al resto de mis compañeros de travesía en esta estrategia doctoral. Los quiero.

Al IPK.....por contribuir de tan colosal manera a mi formación. Es obligado hacer un aparte aquí, por las tantas personas a las que tengo que agradecer en el instituto Pedro Kouri.

Al Dr. Rafael Llanes, tutor de mis tesis de especialidad y maestría, ejemplo a seguir.

A la Lic. Onelkis Feliciano, promotora inicial de esta feliz idea.

A la Lic. Oderay Gutiérrez, su ayuda fue decisiva para mí en más de una oportunidad, que no piense que lo he olvidado.

A Tatiana Almaguer: mis continuos regalos...ella sabe...siempre bien recibidos por su parte.

A la profesora Dra. Virginia Capó, siempre dispuesta a ayudar.

A Lázaro...siempre cariñoso y cooperador. A Maribel, la Dra. Yamilé y el Lic Daniel Salazar.....también presentes.

A las profesoras Dra. Nereyda Cantelar y Dra. Alina Llop....referentes obligados....gracias.

Al Lic. Tony y a la Lic. Ana María Cordero por su ayuda en el departamento de medios de cultivo.

Al Dr. Waldemar Baldoquin, por su ayuda estadística cuando lo necesité.

En la dirección nacional de estadísticas del MINSAP, no puedo dejar de agradecer al Dr. Ismell Alonso y a la Dra. Elvira Sordo por la ayuda de cada uno en la metodología de esta investigación.

Al colectivo del Policlínico 19 de Abril. A mis profesores en la especialidad de MGI y a los departamentos de docencia, endoscopía y laboratorio clínico.

Al Dr. Armando Orellana y a la Lic. Odalys Borrego. Sin ustedes, esto no hubiera podido ser posible. A los médicos Yurisleydis Rodríguez, Ernesto Alonso, Julio González y Alejandro Flores, que confiaron en mí para llevar a feliz término sus tesis de especialidad y que contribuyeron también a estos resultados.

A la Universidad Charité de Berlín, por contribuir con una parte importante de esta investigación. A Pamela, a Franziska, a mis tutoras Gaby y Elke, a Clarissa. A todas...Gracias....

A mis compañeros de la residencia de microbiología....los recuerdo con cariño.

Al tribunal de mi predefensa, por todas sus consideraciones, que ayudó al perfeccionamiento de esta investigación, en especial a mi oponente, la Dra. Gilda Toraño, por su ayuda invaluable.

A toda mi familia, que aunque corta y a veces desde la distancia, me apoyaron.

A los innumerables buenos amigos que hicieron mi vida más llevadera durante esta investigación. A todos....gracias...de corazón.

## Dedicatoria

A mis padres...que donde quiera que estén ...sé que me sonrían.....

## Abreviaturas y Acrónimos

ADN: Ácido desoxirribonucleico

APF: Antecedentes patológicos familiares

APS: Atención primaria de salud

ASS: Atención secundaria de salud

ATS: Atención terciaria de salud

ATCC: American type culture collection

ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay

CagA: Citotoxina asociada al gen A

CEI: Comité de ética de la investigación

HE: Hematoxilina eosina

*H. pylori*: *Helicobacter pylori*

IBP: Inhibidores de la bomba de protones

IHQ: Inmunohistoquímica

IPK: Instituto de medicina tropical Pedro Kouri

LNR: Laboratorio nacional de referencia

MALT: Mucosa associated lymphoid tissue

MGI: Medicina general integral

MPRD: Modelo primario de recolección de datos

OLGA: Operative link on gastritis assessment

OLGIM: Operative link for gastric intestinal metaplasia

OMS: Organización Mundial de la Salud

PRU: Prueba rápida de ureasa

PUE: Prueba de urea espirada

RCP: Reacción en cadena de la polimerasa

RCP-TR: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

ROC: Receiver operating characteristic

VacA: Citotoxina vacuolante asociada al gen A

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

WB: Western blot

## SÍNTESIS

En Cuba, el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos se realiza fundamentalmente a través del método endoscópico. El presente estudio abarca tres estudios observacionales, dos de corte transversal y una investigación evaluativa en 477 pacientes con síntomas digestivos que acuden al Policlínico 19 de abril, entre el 2012 y el 2017. El abordaje a partir de los criterios clínico-epidemiológicos de la población en estudio y la evaluación de los métodos diagnósticos permite confirmar que el 53% de los pacientes resultaron positivos a esta infección. El dolor epigástrico, la plenitud postprandial, la acidez y la úlcera péptica evidenciaron asociación con la presencia de *H. pylori*. La prueba rápida de la ureasa y la serología ELISA mostraron una mejor eficacia. La concordancia entre el criterio de expertos, consensos y guías internacionales avalan el empleo de estas técnicas y de la detección de antígeno en heces en la atención primaria de salud. De la investigación se deriva la propuesta de un algoritmo que constituye una herramienta útil para el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de la infección por *H. pylori* donde se interrelacionan los diferentes niveles de atención de salud en el país.



TABLA DE CONTENIDOS	Pág.
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
Preguntas de investigación.....	5
Hipótesis.....	5
Objetivos.....	5
Novedad científica .....	6
Valor metodológico .....	6
Valor práctico e introducción de los resultados.....	6
Actualidad.....	7
Métodos teóricos y empíricos .....	7
Estructura de la tesis .....	8
<b>CAPÍTULO I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b> .....	9
I.1. Historia del descubrimiento de <i>Helicobacter pylori</i> .....	10
I.2. Factores de virulencia de <i>Helicobacter pylori</i> .....	10
I.3. Epidemiología de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> .....	14
I.4. Prevalencia de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> .....	15
I.5. Cuadro Clínico de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> .....	16
I.6. Enfermedades asociadas a la presencia de <i>Helicobacter pylori</i> .....	16
I.6.1. Gastritis y Duodenitis .....	16
I.6.2. Úlcera péptica.....	17
I.6.3. Linfoma tipo MALT .....	17
I.6.4. Lesiones premalignas gástricas.....	18

I.6.5. Cáncer gástrico.....	18
I.6.6. Enfermedades extradigestivas.....	19
I.7. Métodos de diagnósticos de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> .....	20
I.7.1. Diagnóstico endoscópico .....	21
I.7.2. Histopatología.....	21
I.7.3. Prueba rápida de ureasa .....	23
I.7.4. Cultivo.....	23
I.7.5. Serología .....	24
I.7.6. Prueba de urea espirada .....	24
I.7.7. Detección de antígenos en heces.....	25
I.7.8. Pruebas moleculares .....	25
I.7.9. Evaluación de los métodos diagnósticos .....	25
I.8. Técnica del juicio de expertos.....	27
<b>CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>29</b>
II.1. Características generales de la investigación.....	30
II.2. Horizonte temporal .....	30
II.3. Universo y muestra.....	31
II.4. Selección de los pacientes .....	31
II.4.1. Criterios de inclusión.....	31
II.4.2. Criterios de exclusión.....	31
II.5. Métodos teóricos .....	32
II.6. Métodos empíricos .....	32
II.7. Recolección de la información y presentación de los resultados.....	32
II.8. Primer estudio.....	33
II.8.1. Diagnóstico de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> .....	33
II.8.2. Técnicas .....	34

II.8.2.1. Estudio endoscópico de la vía digestiva superior .....	34
II.8.2.2. Estudio histopatológico .....	34
II.8.2.3. Prueba rápida de ureasa.....	35
II.8.2.4. Cultivo.....	35
II.8.2.5. Serología.....	36
II.8.2.6. Reacción en cadena de la polimerasa .....	37
II.8.3. Definición de enfermedades gastroduodenales y de lesiones gástricas premalignas y malignas.....	38
II.8.3.1. Gastritis.....	38
II.8.3.2. Úlcera péptica (gástrica y duodenal).....	39
II.8.3.3. Metaplasia intestinal .....	39
II.8.3.4. Displasia gástrica.....	39
II.8.3.5. Gastritis atrófica .....	39
II.8.3.6. Adenocarcinoma gástrico.....	39
II.8.4. Procedimientos estadísticos .....	39
II.9. Segundo estudio .....	40
II.9.1. Parámetros de eficacia de los métodos diagnósticos .....	40
II.9.2. Procedimientos estadísticos .....	40
II.10. Tercer estudio.....	41
II.11. Operacionalización de las variables.....	42
II.12. Algoritmo diagnóstico.....	42
II.13. Consideraciones éticas.....	42
II.14. Limitaciones del estudio.....	43
<b>CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>44</b>

III.1. Análisis y discusión del primer estudio. Caracterización de los pacientes estudiados según variables demográficas, clínicas, epidemiológicas, endoscópicas e histopatológicas seleccionadas y la presencia de <i>Helicobacter pylori</i> .....	45
III.2. Análisis y discusión del segundo estudio. Evaluación de la eficacia de los métodos diagnósticos estudiados.....	55
III.3. Análisis y discusión del tercer estudio. Exploración del conocimiento de un grupo de expertos sobre el empleo de los métodos diagnósticos para la infección por <i>Helicobacter pylori</i> en adultos con síntomas digestivos en los distintos niveles de atención .....	71
III.4. Propuesta del algoritmo diagnóstico .....	82
III.5. Discusión general .....	90
<b>CONCLUSIONES</b> .....	94
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	95
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	96
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR.....	123
ANEXOS	

### INTRODUCCIÓN

Aproximadamente dos millones de casos de cáncer cada año a nivel mundial, son atribuibles a agentes infecciosos. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), Papilomavirus humano, y los virus de las Hepatitis B y C, se consideran factores cruciales para el desarrollo del cáncer gástrico, cervicouterino y hepático respectivamente.<sup>1</sup>

Desde que Marshall y Warren descubrieron la bacteria *H. pylori* y su asociación con la patología gastroduodenal en 1982, múltiples estudios, guías y consensos, recomiendan la erradicación de este microorganismo a todo individuo infectado,<sup>1</sup> debido al hecho que cerca del 15% de estas personas desarrollan úlcera péptica y del 1-3% evolucionan hacia el cáncer gástrico.<sup>2,3</sup>

*H. pylori* es un bacilo gramnegativo, curvo y microaerófilo que coloniza la mucosa gástrica humana. Su tamaño promedio es de 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$  de ancho y de 3  $\mu\text{m}$  de largo. Presenta de 4 a 8 flagelos polares fundamentales para su movilidad, cuya misión es proteger a la bacteria de la degradación en el medio ácido. Las enzimas ureasa, oxidasa y catalasa, son muy útiles para su identificación cuando crece en medios de cultivo.<sup>4</sup> Es un microorganismo muy antiguo, que ha coevolucionado con los humanos por más de 116 000 años.<sup>5</sup>

En el período transcurrido entre su primer aislamiento hasta la actualidad, el avance en el conocimiento de la fisiopatología de la bacteria ha demostrado que la misma constituye la principal causa de gastritis superficial, gastritis atrófica crónica, metaplasia intestinal, displasia y cáncer gástrico, además de constituir un factor necesario para el desarrollo de otras

enfermedades digestivas, como la úlcera péptica y el linfoma gástrico (MALT), de sus siglas en inglés, Mucosa associated lymphoid tissue.<sup>6,7</sup>

Es reconocido también que la infección por *H. pylori* afecta al 50% de la población mundial, casi el 90% en países en vías de desarrollo, y que representa una de las infecciones crónicas más importante en la especie humana. Este microorganismo se clasifica como un carcinógeno tipo I, desde 1994, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>8</sup>

La prevalencia de *H. pylori* puede variar dentro de un mismo país fundamentalmente entre poblaciones urbanas de mayor nivel económico y poblaciones rurales.<sup>9</sup> Las exposiciones ambientales desempeñan un papel importante en la transmisión de esta bacteria, así como las condiciones higiénico sanitarias deficientes, el servicio de salud inadecuado y las condiciones de pobreza. La tasa de infección puede variar según la edad y el color de la piel del paciente.<sup>10</sup> Estos antecedentes han conducido a una creciente preocupación sobre el potencial de *H. pylori* como patógeno humano, por lo que el enfoque clínico actual sobre el manejo de las enfermedades asociadas a la presencia de este microorganismo continúa siendo un tema de relevancia para ser evaluado por los estudios epidemiológicos.<sup>11,12</sup>

Hoy en día, se constata el desarrollo y la mejoría de las técnicas para el aislamiento y la identificación de *H. pylori*.<sup>1</sup> A pesar de que existen varias pruebas diagnósticas, ninguna por sí sola, puede ser considerada como el estándar de oro para el diagnóstico de la infección por este microorganismo, lo que conlleva a emplear al menos dos métodos para definir una infección producida por este microorganismo.<sup>11</sup>

En el abordaje diagnóstico y terapéutico de la infección por *H. pylori*, corresponde al clínico tomar la decisión de los métodos diagnósticos a realizar de acuerdo al contexto específico en que se vaya a evaluar su presencia.<sup>12</sup> La selección de un método u otro depende además de

varios factores como la accesibilidad de los mismos, sus ventajas, sus desventajas, el costo y la edad de los pacientes.<sup>13</sup>

El conocimiento apropiado sobre los mejores métodos para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* es cardinal para los médicos del primer nivel de atención, ya que conduce a una toma de decisiones adecuada y evita prácticas incorrectas con elevados costos y nulos beneficios para la salud de la población. A pesar de que se han emprendido iniciativas para orientar a los médicos respecto al diagnóstico y el manejo adecuado de esta infección, los resultados de varias encuestas realizadas en países en vías de desarrollo demuestran que existen discrepancias respecto a la patogénesis, el diagnóstico y el tratamiento de este microorganismo.<sup>14</sup>

El difícil acceso al nicho ecológico y la fragilidad de la naturaleza de *H. pylori* son inconvenientes que limitan un diagnóstico certero de la infección, por lo que su detección continúa siendo un tema de gran interés debido a los riesgos asociados a su presencia. Para vencer estos obstáculos es fundamental la combinación de conocimientos, de esfuerzos y de investigaciones por parte de un grupo multidisciplinario que incluya personal de laboratorio, microbiólogos, patólogos, médicos generales, médicos internistas y gastroenterólogos.<sup>12</sup>

En este sentido, los consensos internacionales más actualizados sobre el diagnóstico de la infección por *H. pylori* revelan postulados comunes, fundamentalmente referidos al momento de la utilización de los métodos de diagnóstico invasivos y no invasivos.<sup>3,15-21</sup>

Las pruebas invasivas, frecuentemente empleadas, tienen la sensibilidad comprometida por la heterogénea distribución parcheada de la bacteria en el estómago, lo que conlleva a resultados falsos negativos.<sup>22</sup> Además, la invasividad del método endoscópico, hace que muchos pacientes declinen a realizarse el diagnóstico de la infección, lo que pudiera propiciar que empeore su estado de salud.<sup>23</sup>

En la actualidad, varios consensos internacionales recomiendan realizar un abordaje diagnóstico con el empleo de métodos no invasivos, los cuales superan a los métodos invasivos, en la obtención de la muestra de estudio y en la rapidez de los resultados.<sup>2,3,15-21</sup>

En las instituciones cubanas de la salud, de nivel secundario y algunas de nivel primario, como son los policlínicos de La Habana y Artemisa, el diagnóstico de *H. pylori* se realiza por métodos invasivos como la PRU y el estudio histopatológico. Este último permite observar las características de la mucosa gástrica, brinda información sobre la presencia de polimorfonucleares y da un diagnóstico sobre la severidad de la gastritis, de la metaplasia o de la atrofia en el tejido analizado.<sup>24</sup>

En el ámbito nacional, pocas investigaciones abordan el diagnóstico de esta infección en la Atención Primaria de Salud (APS). Se destaca una investigación conducida por Galbán y colaboradores, del Instituto de Gastroenterología de La Habana, donde incluyen 3556 pacientes atendidos en 22 servicios de endoscopía de Policlínicos de 15 municipios de La Habana, en el periodo de Mayo a Noviembre del 2007, con el objetivo de identificar la prevalencia de la infección por *H. pylori*.<sup>25</sup> En el estudio citado, sólo se realiza el método de la PRU, lo que puede conllevar a resultados controversiales, ya que una sola prueba no se recomienda para el diagnóstico certero de esta infección.<sup>2,3</sup>

Por otra parte, el Anuario Cubano Estadístico de Salud en el 2018 informa 339 defunciones (202 hombres y 137 mujeres) por úlcera digestiva y 824 (490 hombres y 334 mujeres) por cáncer gástrico.<sup>26</sup> Estos datos apuntan que en el 2018 fallecieron en Cuba 1163 personas por ambas enfermedades, en las cuales *H. pylori* pudo haber estado involucrado. Otra estadística trascendente, es que en el país se diagnostican un promedio de 556 casos nuevos de cáncer gástrico por año, que afecta ambos sexos, pero principalmente hombres, y cuya tasa de incidencia se incrementa a partir de los 40 años de edad.<sup>26-32</sup>



A pesar de los esfuerzos realizados por el país, encaminados a la prevención y diagnóstico temprano de las enfermedades gastroduodenales, la falta de un consenso nacional que aborde de manera integral el diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori*, dilapida las potencialidades de los policlínicos con servicios de endoscopia en la APS.

Al tener en cuenta lo anteriormente expuesto, se plantean las siguientes preguntas de investigación: ¿Pudieran contribuir los criterios clínico-epidemiológicos, la evaluación de medios diagnósticos y el consenso de los expertos, al abordaje del diagnóstico certero de la infección por *H. pylori* en los adultos con síntomas de la población estudiada? ¿Cómo se contemplarían estos criterios en una propuesta de algoritmo para el diagnóstico? ¿Estarían representados los diferentes niveles del sistema de salud en dicho algoritmo?

### Hipótesis

Los criterios clínico-epidemiológicos, la evaluación de medios diagnósticos y el consenso de expertos, permitirán diseñar un algoritmo para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en adultos con síntomas digestivos que involucra a los diferentes niveles del sistema de salud.

### Objetivo general de la investigación

Diseñar un algoritmo para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos con síntomas digestivos, según los criterios clínico-epidemiológicos, la evaluación de métodos diagnósticos y el consenso de expertos, en los diferentes niveles de salud.

### Objetivos específicos de la investigación

1. Describir las variables demográficas, clínico-epidemiológicas, endoscópicas e histopatológicas seleccionadas, según la presencia de *Helicobacter pylori* en los pacientes del estudio.
2. Evaluar la eficacia de los métodos diagnósticos en los pacientes estudiados.
3. Explorar el conocimiento de un grupo de expertos sobre el empleo los métodos diagnósticos de la infección por *Helicobacter pylori* en los distintos niveles de atención.

### **Novedad científica**

Es una investigación que abarca desde la identificación del problema, la caracterización clínico-epidemiológica, la evaluación de los métodos diagnósticos, el consenso de expertos, hasta la propuesta de un algoritmo que involucra a todos los niveles de atención de salud.

La evaluación de métodos diagnósticos no invasivos en la APS, convierte a estas pruebas en promisorias para manejo oportuno del paciente con infección por *H. pylori*, fundamentalmente en pacientes en los que no se justifica el estudio endoscópico.

### **Valor metodológico**

Lograr que el personal de salud capacitado y entrenado con una estructura organizativa adecuada e interrelacionada en los diferentes niveles de atención, permita realizar un diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de esta infección.

### **Valor práctico e introducción de los resultados**

Las evidencias científicas en el contexto cubano convergen en una propuesta de algoritmo, que sienta pautas para la organización en el manejo de la infección por *H. pylori* en adultos con sintomatología, refuerza el papel de la APS, y pretende un uso más eficiente de los recursos en los diferentes niveles de salud.

El valor práctico del estudio radica en la posibilidad de contar con una herramienta para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, que pueda aplicarse a un área de salud por las ventajas que ofrece para su extensión a otros niveles de atención.

El empleo de estos métodos diagnósticos, una vez probada su eficacia en la APS, representará un gran salto en lo que a calidad de vida de los pacientes afectados se refiere, ya que, contribuirá a mejorar el estado de salud de las personas afectadas por *H. pylori*.

El algoritmo, que involucra a los diferentes niveles de atención, puede beneficiar en el ahorro de tratamientos quirúrgicos y medicamentosos indicados para las diferentes complicaciones derivadas del diagnóstico tardío de la infección.

El algoritmo diseñado, facilitaría el diagnóstico temprano de la infección por *H. pylori*, permite una visión integral de este fenómeno desde la APS, así como promueve el uso más eficiente de los recursos en los diferentes niveles de salud.

### **Actualidad**

Esta investigación responde a los lineamientos 123-127 de la política económica y social del Partido Comunista de Cuba para el período 2016-2021.<sup>33</sup>

El lineamiento 123 aborda la utilización eficiente de los recursos. En el contexto de esta investigación se tiene en cuenta el uso más adecuado y racional de los métodos para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*. El lineamiento 124 refleja la promoción y prevención como elementos vitales para el mejoramiento del estilo de vida, mientras que el lineamiento 125 menciona el mejoramiento de las condiciones higiénico-epidemiológicas. Ambos acápites se tienen en cuenta al describir las variables epidemiológicas que forman parte de la etiopatogenia de esta infección. Finalmente, el lineamiento 127 indica el empleo del método clínico epidemiológico, el cual forma parte indisoluble del algoritmo diagnóstico que se propone en esta investigación.

Con este estudio se da respuesta al artículo 72 de la actual Constitución de la República de Cuba,<sup>34</sup> que refleja el hecho que la salud pública es un derecho de todas las personas y que es responsabilidad del Estado garantizar el acceso, la gratuidad y la calidad de los servicios de atención. En el mismo se aborda la intersectorialidad entre todos los niveles de atención de salud. El algoritmo propuesto por el autor refleja la importancia de la interrelación de todos los niveles de atención de salud para un adecuado diagnóstico de la infección por *H. pylori*.

### **Métodos teóricos y empíricos**

Los métodos teóricos a utilizar fueron el histórico lógico, el análisis documental, la inducción y la deducción, el análisis y la síntesis, de lo abstracto a lo concreto y la sistematización.

Los métodos empíricos empleados resultaron ser, la observación del fenómeno, el consentimiento informado para participar en la investigación, la encuesta clínico epidemiológica, el modelo primario de recolección de datos y la consulta a especialistas autorizados sobre el tema.

### Estructura de la tesis

La tesis consta de aspectos formales, de una introducción donde se abordan antecedentes, preguntas científicas, hipótesis, objetivos, novedad, actualidad, valor práctico y metodológico del estudio, los métodos teóricos y empíricos empleados, así como la estructura general de la tesis, de un capítulo uno donde se aborda el estado del arte de la infección por *H. pylori*, de un capítulo dos que explica la metodología de la investigación, de un capítulo tres que describe el análisis y discusión de los resultados y que incluye la propuesta de algoritmo diagnóstico, de las conclusiones, de las recomendaciones, de las referencias bibliográficas, de la producción científica del autor y de los anexos.

## CAPÍTULO I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

## CAPÍTULO I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### I.1 Historia del descubrimiento de *Helicobacter pylori*

Independientemente que *H. pylori* ha infectado a los humanos por más de 58 000 años, no es hasta 1892 que Bizzozero describe una serie de microorganismos espirales en el estómago de los perros.<sup>35</sup> En 1982, Warren y Marshall aíslan por primera vez a *H. pylori* y el siguiente año publican un artículo en la revista Lancet,<sup>36</sup> que revoluciona el entendimiento de varias patologías gástricas, al encontrar de forma casi fortuita, un bacilo curvo no identificado, en cultivos de muestras de gastritis crónica activa. Dicho bacilo fue llamado subsecuentemente, *Campylobacter pylori* y con la nomenclatura de hoy, *H. pylori*. Por todo ello, sus gestores fueron galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en el año 2005.<sup>37</sup>

### I.2 Factores de virulencia de *Helicobacter pylori*

Los pasos críticos para la colonización, la infección persistente y el desarrollo de la enfermedad, son cuatro: la supervivencia en el medio ácido, el movimiento hacia la superficie del epitelio gástrico, la adhesión a las células y, por último, la liberación de toxinas que darán lugar al daño tisular.<sup>38</sup> Aunque *H. pylori* no se considera una bacteria invasiva, diversos estudios demuestran que puede internalizarse, mecanismo que explicaría su escape del sistema inmune.<sup>39</sup>

El género *Helicobacter* está compuesto al menos por 40 especies. Dentro de ellas, *H. pylori* se considera como un patógeno importante, cuyo hospedero natural es el hombre, pero su presencia en el estómago de los perros también se informa, aunque raramente.<sup>40</sup>

*H. pylori* se encuentra entre los patógenos bacterianos más diversos genéticamente; casi cada paciente porta un aislamiento único.<sup>41</sup> Los análisis preliminares de su genoma sugieren que el control del fenotipo ocurre a través de las mutaciones y de la selección selectiva del huésped.<sup>42</sup> En apoyo de esta hipótesis, humanos y animales de laboratorio pueden ser colonizados simultáneamente con varias cepas de *H. pylori* que compiten por micronichos en el estómago.<sup>43</sup>

La mucosa gástrica se consideró estéril por mucho tiempo, debido a su medio ácido. Sin embargo, el estómago humano normal tiene una rica microbiota,<sup>44</sup> con una densidad bacteriana que se estima entre  $10^2$  a  $10^3$  unidades formadoras de colonias por gramo de tejido y que difiere en el cuerpo y en el antro.<sup>45</sup> Dicho hallazgo mejoró el entendimiento de como las comunidades microbianas gástricas, dentro de las que se encuentra *H. pylori*, sobreviven bajo un ambiente ácido hostil.<sup>46</sup>

*H. pylori* es un bacilo gramnegativo, microaerófilico, en forma de espiral, mótil y flagelado, que pertenece a la familia *Helicobacteraceae* y que coloniza la mucosa gástrica anclado a las células epiteliales superficiales.<sup>46</sup> A diferencia de otros microorganismos, esta bacteria tiene muchos nichos de crecimiento, que dificultan la llegada de los antibióticos, como por ejemplo, el moco gástrico, la superficie del epitelio, la base de las criptas y el interior de células epiteliales.<sup>39</sup> En los nichos que están adheridos a la superficie epitelial, los microorganismos producen "biopelícula", una cubierta de exopolisacáridos, que protege al microorganismo de situaciones adversas y de los antibióticos.<sup>47</sup>

Esta bacteria tiene una morfología helicoidal en espiral cuando se encuentra en la mucosa gástrica, aunque en cultivos prolongados o sometidos a condiciones desfavorables adopta formas cocoides viables, pero no cultivables.<sup>48</sup>

Las características peculiares de este microorganismo para colonizar y producir enfermedad, lo hacen un patógeno gástrico especial.<sup>49</sup> La producción de ureasa y amonio, la morfología

helicoidal, la motilidad y los factores de adhesión ayudan a la bacteria a penetrar, colonizar y sobrevivir en el ambiente ácido desfavorable. Una vez establecido, el microorganismo genera una respuesta inflamatoria compleja que daña la mucosa gástrica y produce las enfermedades digestivas subsecuentes. Su virulencia se expresa a través de varios marcadores de patogenicidad que representan un nuevo enfoque de las investigaciones actuales en el desarrollo de las enfermedades gástricas.<sup>50</sup>

La enzima ureasa hidroliza la urea presente en el estómago y genera amoníaco que neutraliza la acidez, lo cual es esencial para la colonización del epitelio gástrico y para la sobrevivencia y la adaptación del microorganismo. Los canales presentes en la membrana citoplasmática regulan la actividad de la ureasa en función de la acidez y permiten la entrada de la urea en la bacteria, lo que le proporciona, un microambiente favorable para sobrevivir mientras llega al epitelio gástrico.<sup>38</sup>

Una vez neutralizado el medio ácido, el microorganismo puede atravesar la capa de moco que cubre la superficie de las células epiteliales gástricas gracias a la movilidad que le proporcionan sus flagelos polares, esenciales para la colonización.<sup>38</sup> Otros factores como el Fur, la enzima LuxS y el HP0231 modulan su motilidad.<sup>51</sup>

Durante la infección, se establece contacto con la superficie de la mucosa gástrica por medio de las proteínas de membrana externa, presentes en la mayoría de las bacterias gramnegativas; las cuales interactúan con distintos receptores presentes en el hospedero. Esta adhesión resulta vital para la colonización.<sup>38</sup>

La virulencia de *H. pylori* se asocia fuertemente a la presencia de la isla de patogenicidad *cag* (*cagPAI*) que expresa a la oncoproteína *CagA*;<sup>50</sup> la cual se transloca al citoplasma de la célula gástrica a través del sistema de secreción tipo IV (T4SS), codificado en el mismo *cagPAI*.<sup>52</sup>



La toxina vacuolizante (VacA) presenta diferentes funciones, entre las que se encuentran la formación de vacuolas citoplasmáticas, la inducción de apoptosis y la modulación de la transducción de señales inmunes.<sup>53</sup>

Se reconocen varias proteínas involucradas en la adhesión del microorganismo a las células epiteliales, dentro de las que se hallan la adhesina del antígeno de los grupos sanguíneos (BabA), que responde a los cambios de pH y se une a los grupos antigénicos del sistema ABO;<sup>38, 52</sup> la adhesina del ácido siálico (SabA), que participa además en la inducción de la respuesta inmunitaria en la mucosa gástrica a través de los receptores Lewis X, A y B (Le<sup>x</sup>, Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>);<sup>38</sup> la proteína inflamatoria externa A (OipA), sugiere de manera controversial su participación en la adhesión; la proteína organizadora humana (Hop), que establece las uniones con los antígenos carcinoembrionarios relacionados con las células de adhesión y la proteína de adherencia asociada a las lipoproteínas A y B (AlpA/B), que se une con los receptores del colágeno tipo IV.<sup>52</sup>

La c- glutamil- transpeptidasa (GGT),<sup>54</sup> las proteasas,<sup>55</sup> así como el balance óptimo de captura del níquel y su incorporación a diferentes metaloenzimas,<sup>56</sup> son otros factores de virulencia de *H. pylori* involucrados en la colonización, en la inducción de la apoptosis y en la carcinogénesis gástrica.<sup>54</sup>

La fosfolipasa producida por *H. pylori* daña directamente a las células epiteliales, con la consiguiente liberación de eicosanoides bioactivos y un factor de activación plaquetario, causante de la oclusión trombótica de los capilares superficiales.<sup>57</sup>

Las consecuencias finales de la infección por *H. pylori* pueden ser diferentes y dependen de factores bacterianos y del hospedero.<sup>9</sup> La notable diversidad genética y fenotípica observada en esta bacteria, se cree que obedezca a su necesidad de adaptarse a las severas condiciones

específicas del medio gástrico de cada paciente, que frecuentemente resulta en la génesis de varias subpoblaciones dentro de un mismo paciente.<sup>58</sup>

### I.3 Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori*

La transmisión de *H. pylori* ocurre principalmente de persona a persona por vía fecal-oral, oro-oral, o gastro-oral, y no se ha identificado un reservorio ambiental significativo.<sup>46</sup> Se propone que los alimentos y el agua de consumo pueden actuar como vehículos de transmisión.<sup>59</sup> Otros autores<sup>60</sup> sugieren que la presencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) de la bacteria en la cavidad oral, puede ser relevante para su transmisión. Diferentes investigadores argumentan que la transmisión tiene un mecanismo más universal, aunque reconocen la ocurrencia de epidemias causadas iatrogénicamente por la intubación gástrica.<sup>61</sup>

La infección ocurre principalmente durante la infancia y se incrementa su incidencia con la edad. Se sugiere que el núcleo principal de la infección es el hogar durante los primeros años de vida.<sup>62</sup>

El género y la edad no parecen estar asociados con un riesgo aumentado de infección y no se informan diferencias significativas entre hombres y mujeres,<sup>63</sup> ni entre la infección y la edad en la población adulta.<sup>64</sup>

El estatus socioeconómico,<sup>63</sup> medido como bajo ingreso familiar, tiene un impacto mayor en los pacientes con *H. pylori*; además, se encuentra una asociación inversa entre el nivel educacional y la infección; de hecho, los individuos con menores niveles educacionales tienen mayor riesgo de infección.<sup>64</sup>

Por otra parte, la convivencia en un área rural,<sup>64</sup> en viviendas hacinadas,<sup>63</sup> y con fuentes contaminadas de agua potable,<sup>47,59</sup> son considerados factores de riesgo para la infección. Entre los principales hábitos del estilo de vida, el consumo de tabaco y de alcohol muestran

resultados discordantes, aunque en la mayoría de los estudios no se encuentra asociación de dichos hábitos tóxicos con la infección por *H. pylori*.<sup>63</sup>

En los últimos años se han identificado otras especies "no *H. pylori*", que engloban 34 microorganismos, de los cuales sólo 14 se relacionan con infecciones en humanos.<sup>65</sup> Algunas de ellas (*Helicobacter bilis*, *Helicobacter cinaedi* o *Helicobacter fennelliae*) se asocian con gastroenteritis, colangiocarcinoma o bacteriemia.<sup>3</sup> Otras especies zoonóticas (*Helicobacter heilmannii*, *Helicobacter bizzozeronii*, *Helicobacter felis*, *Helicobacter salomonis* y *Helicobacter suis*) pueden producir enfermedad gástrica en humanos y coinfectar junto con *H. pylori*.<sup>66</sup>

### **I.4 Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori***

Una revisión sistemática global reconoce que aproximadamente 4,4 billones de individuos en todo el mundo conviven con la bacteria y que su prevalencia varía entre las diferentes regiones y países.<sup>46</sup>

La mayor prevalencia de esta infección es en África (79,1%), Latino América y el Caribe (63,4%), y Asia (54,7%). En contraste, es más baja en Norteamérica (37,1%) y Oceanía (24,4%).<sup>46</sup>

La enfermedad causada por *H. pylori* no es notificable en muchos países y su prevalencia proviene de estudios basados en participantes voluntarios. Es muy probable que estos datos puedan subestimar la verdadera prevalencia, especialmente en áreas con accesos más pobres a las facilidades de salud.<sup>46</sup>

En algunas regiones del mundo donde la prevalencia de *H. pylori* es superior al 80% no existe información de las enfermedades asociadas con esta bacteria, como es el caso de los países africanos.<sup>46</sup> Este fenómeno se denomina el enigma africano, el cual no es exclusivo de estos

países, sino que también se describe en países de Asia del este y Latinoamérica.<sup>67,68</sup> Es criterio del autor de este estudio que Cuba no escapa a esta realidad.

### **I.5 Cuadro clínico de la infección por *Helicobacter pylori***

Los síntomas gastrointestinales más comunes asociados a la infección por *H. pylori* son los vómitos, la pirosis, la aerogastria, la halitosis, las náuseas, los eructos, la pérdida de apetito, el dolor punzante, la acidez estomacal, la indigestión, los ruidos estomacales y la dispepsia.<sup>69</sup>

No está claro si los síntomas gastrointestinales superiores son más frecuentes en pacientes con la infección de *H. pylori* que en pacientes sin la misma y el beneficio del tratamiento erradicador en pacientes con dispepsia funcional es motivo de debate.<sup>70</sup>

### **I.6 Enfermedades asociadas a la presencia de *Helicobacter pylori***

#### **I.6.1 Gastritis y Duodenitis**

En todos los infectados, *H. pylori* produce gastritis crónica, con síntomas solamente en el 2-5% de los pacientes.<sup>1,15,17</sup>

En dependencia del sitio del estómago involucrado en la infección, la función gástrica, y en particular, la secreción ácida gástrica, puede ser severamente afectada. La gastritis por *H. pylori* puede transitar hacia complicaciones severas como el cáncer gástrico, con una tasa de progresión impredecible. La caracterización de los sitios de gastritis es también importante para identificar aquellos pacientes que permanecen en alto riesgo después de la erradicación del germen y que son, por lo tanto, candidatos para la endoscopia regular y para el seguimiento histológico.<sup>71</sup>

En el caso de las duodenitis, Mirbagheri y colaboradores, encuentran una relación muy significativa entre la presencia y severidad de la duodenitis y la infección por *H. pylori* en pacientes dispépticos. Esta relación es independiente de la gastritis.<sup>72</sup>

### I.6.2 Úlcera péptica

Estudios recientes confirman que la patogénesis de la úlcera péptica puede ser considerada como una combinación que involucra un desbalance entre los factores defensivos (capa de mucosa-bicarbonato, prostaglandinas, regeneración celular y flujo sanguíneo mucosal) y los factores agresivos (ácido clorhídrico, pepsina, etanol, sales biliares, drogas y antiinflamatorios no esteroideos). En este escenario existe una fuerte asociación entre la infección por *H. pylori* y las úlceras gastroduodenales.<sup>73</sup>

El vaciamiento gástrico ácido acelerado hacia el duodeno puede predisponer a la ulceración, como una respuesta adaptativa del tejido duodenal a desarrollar la formación de focos de metaplasia gástrica. Dado que *H. pylori* puede infectar la mucosa gástrica, pero no la duodenal, se propone como mecanismo patogénico que estos parches o islotes de tejido gástrico metaplásico son infectados por la bacteria, y convierten el terreno en propicio para la ulceración. Sin embargo, no siempre se logra confirmar la asociación entre la metaplasia gástrica duodenal y la ulceración duodenal. En este aspecto se tiene en cuenta la posibilidad del daño directo de la mucosa duodenal por el ácido y de manera indirecta por los mecanismos patogénicos inducidos por el microorganismo en la mucosa gástrica.<sup>74</sup>

### I.6.3 Linfoma tipo MALT

El Linfoma tipo MALT es una enfermedad rara, por lo que no existen ensayos prospectivos randomizados que evalúen el efecto de la erradicación de *H. pylori* en su remisión. Una revisión sistemática que evalúa 32 estudios que involucran 1408 pacientes con linfoma tipo MALT de bajo grado, muestra la presencia de la infección por *H. pylori* en 88,2% de los casos y una completa remisión del tumor solamente con la erradicación de la bacteria en más de 75% de los mismos.<sup>75</sup> Un consenso en Francia recomienda la erradicación de la infección por *H. pylori* como la primera línea de tratamiento para esta enfermedad.<sup>76</sup>

#### I.6.4 Lesiones premalignas gástricas

Las lesiones premalignas del estómago se distribuyen de manera irregular por lo que el diagnóstico histológico preciso de la gastritis requiere muestras de biopsia tanto del antro, como del cuerpo, lo que puede facilitar la clasificación, el estadiamiento, la severidad y la distribución de las lesiones gástricas premalignas y malignas.<sup>77</sup>

La infección por *H. pylori* es un factor de riesgo para la ocurrencia de gastritis atrófica. Un metaanálisis en Alemania muestra que el riesgo relativo para padecer gastritis atrófica es de cinco veces superior en los pacientes con la infección en comparación con los que no la padecen.<sup>78</sup> A pesar de lo anterior, los patólogos no se ponen de acuerdo en el diagnóstico de la gastritis atrófica del antro, lo que puede explicarse por el pequeño número de glándulas gástricas en la mucosa antral normal.<sup>79</sup> Los resultados de la erradicación de *H. pylori* en la gastritis atrófica son frecuentemente controversiales.<sup>80,81</sup> Dentro de ellos, se destaca el metaanálisis de Wang y colaboradores, que incluye 12 ensayos con 2648 pacientes con gastritis atrófica antral, el cual no encuentra reversibilidad significativa de los cambios atróficos luego de la erradicación del microorganismo.<sup>80</sup> Estos estudios reflejan además la progresión de la metaplasia intestinal después de la erradicación de *H. pylori*, aunque también existen discordancias al respecto.<sup>79,80</sup>

#### I.6.5 Cáncer gástrico

*H. pylori* es el factor etiopatogénico más importante de cáncer gástrico, la causa más frecuente de carcinoma gástrico no cardial y la quinta neoplasia maligna más frecuente que se demuestra en el 90% de los pacientes con esta patología.<sup>82</sup>

De acuerdo a los conceptos actuales, el cáncer gástrico se desarrolla en individuos con infección por *H. pylori* con lesiones precursoras que aumentan progresivamente su severidad, desde la gastritis no atrófica asociada hasta la gastritis leve, la gastritis moderada y la gastritis atrófica severa, acompañada de metaplasia intestinal y displasia. Esta secuencia de eventos se conoce como cascada de Correa y se estima que esté involucrada en aproximadamente el 50% de los casos de cáncer gástrico, especialmente el tipo intestinal.<sup>83</sup>

La inflamación crónica por inducción de citoquinas proinflamatorias producida por esta bacteria, afecta la metilación del ADN en la mucosa gástrica, lo que constituye un mecanismo que se involucra en su carcinogénesis.<sup>84</sup>

El potencial oncogénico de los factores de virulencia bacterianos se relaciona con distintos polimorfismos de los genes *cagA* y *vacA*.<sup>85</sup> Es interesante notar que estudios recientes no encuentran una asociación significativa entre la prevalencia de cepas *cagA*-positivas y el cáncer gástrico.<sup>86,87</sup>

Otras investigaciones demuestran una reducción en la incidencia de cáncer gástrico al aplicar la erradicación de la bacteria, lo que tiene mayor efecto en zonas de mayor incidencia de cáncer gástrico.<sup>88,89</sup> La edad de adquisición de la infección y los factores propios del hospedero, son también condicionantes que podrían influir en el desarrollo del cáncer gástrico asociado a la infección por *H. pylori*.<sup>90</sup>

### 1.6.6 Enfermedades extradigestivas

Las manifestaciones extradigestivas representan uno de los aspectos más fascinantes y atractivos en la historia de la infección por *H. pylori*. De hecho, varias revisiones se publican cada año, referidas a este tópico debido al gran interés de los investigadores de todo el mundo.<sup>91</sup> En este contexto, *H. pylori* se considera uno de los mejores modelos de interacción

hospedero-bacteria del tracto gastrointestinal en diferentes enfermedades, aun fuera del ambiente gastroduodenal.

Este microorganismo se investiga, como un actor relevante en la patogénesis de varias enfermedades, en las que se observa una asociación positiva entre la presencia de *H. pylori* y la patología en cuestión. Ejemplo de ello lo constituyen los trastornos inflamatorios o neoplásicos de la mucosa oral,<sup>92</sup> las alteraciones del gusto y el olfato,<sup>93</sup> la enfermedad tiroidea autoinmune,<sup>94</sup> los neoplasmas de colon,<sup>95</sup> el carcinoma hepático primario,<sup>96</sup> el cáncer pancreático,<sup>97</sup> la diabetes mellitus, el síndrome metabólico,<sup>98</sup> la enfermedad cardíaca isquémica,<sup>99</sup> la anemia<sup>100</sup> y la púrpura trombocitopénica idiopática.<sup>101</sup>

Sin embargo, otros investigadores centran su atención en la relación inversa de *H. pylori* con la enfermedad inflamatoria intestinal,<sup>102</sup> el reflujo gastroesofágico,<sup>103</sup> el adenocarcinoma esofágico,<sup>104</sup> el asma bronquial<sup>105</sup> y la obesidad.<sup>106</sup> Los enfoques de las investigaciones actuales se dirigen a estudiar los posibles beneficios de infectar a las personas con cepas benignas de *H. pylori* y argumentan los riesgos potenciales del tratamiento erradicador de dicha bacteria.<sup>103,107</sup>

### **I.7 Métodos de diagnósticos de la infección por *Helicobacter pylori***

El diagnóstico de laboratorio de *H. pylori* se realiza por métodos invasivos y no invasivos.<sup>108</sup> A partir de la toma de biopsias gástricas se puede realizar la prueba rápida de ureasa (PRU), el cultivo, el estudio histopatológico y las pruebas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). Los métodos invasivos tienen alta especificidad, sin embargo, la invasividad y el costo de la observación directa del microorganismo han llevado a la búsqueda de alternativas de diagnóstico no invasivas, que comprenden la serología, la detección de antígenos en heces y la prueba de la urea espirada (PUE).<sup>109</sup>

Para definir la utilidad de estas pruebas diagnósticas, cada una de ellas tiene que ser comparada con una prueba de oro. En la actualidad, para obtener resultados más confiables,



la estrategia recomendada para el diagnóstico de esta infección es emplear al menos dos métodos de diagnóstico validados.<sup>110</sup>

### I.7.1 Diagnóstico endoscópico

Este proceder posee alta sensibilidad y especificidad si es realizado por expertos, y no da resultados falsos positivos si la biopsia se efectúa sistemáticamente ante cualquier alteración de la mucosa, aunque sea mínima. La endoscopia es el procedimiento diagnóstico más solicitado en los servicios de gastroenterología<sup>111</sup> y su utilidad depende de la habilidad y el conocimiento del endoscopista.<sup>112</sup>

### I.7.2 Histopatología

Entre los métodos invasivos la histopatología se considera uno de los más importantes y juega un papel fundamental tanto en la detección de *H. pylori* como en la información que brinda sobre el grado de inflamación y de patologías asociadas como la gastritis atrófica, la metaplasia intestinal y el cáncer gástrico.<sup>69</sup>

En los últimos años, se discute intensamente la utilidad de las tinciones en los cortes histológicos de biopsias para la detección de *H. pylori*.<sup>113</sup> En la práctica diaria se recomiendan por lo menos dos métodos de coloración, y la Hematoxilina Eosina (HE) y la giemsa son las preferidas por su simplicidad, consistencia y costo.<sup>69</sup>

A la tinción de giemsa se le reconocen algunas desventajas como son la disminución de su sensibilidad en presencia de lesiones gástricas y en la detección de las formas cocoides del microorganismo.<sup>114</sup> En este sentido, la aplicación de la tinción específica de Warthin- Starry de plata es ideal para detectar dichas formas.<sup>115</sup>

La tinción inmunohistoquímica (IHQ) tiene una menor variación inter observador<sup>116</sup> y puede ser útil en situaciones especiales, sobre todo en las gastritis crónicas no activas o cuando hay sospechas de la presencia de la bacteria. Sin embargo, la misma tiene varias limitaciones, entre

las que destacan su alto costo, mayor tiempo de procesamiento, y su dependencia de las habilidades del operador.<sup>69</sup>

Debido a la distribución en parches de *H. pylori* en la mucosa gástrica, la clasificación de Sydney correlaciona el aspecto endoscópico topográfico del estómago con una división histológica de tipo topológico, aunando a esta correlación, la etiología y el grado de daño morfológico, en una escala de 0 a 4+.<sup>4</sup>

Dentro de las variables histológicas graduables se encuentran: la densidad de *H. pylori*, la infiltración de neutrófilos, la infiltración de células mononucleares, la atrofia gástrica y la atrofia intestinal. En las variables histológicas no graduables, catalogadas de presentes o ausentes, se encuentran los folículos linfoides, el daño epitelial de la superficie, la hiperplasia foveolar, los granulomas y otras. El sistema de clasificación de Sydney requiere para su correlación, tomar por lo menos cinco biopsias del estómago: de la curvatura mayor y menor del antro, de la curvatura mayor y menor del cuerpo y de la incisura.<sup>4</sup>

De acuerdo a la clasificación de Kyoto se proponen 19 hallazgos para caracterizar la inflamación de la mucosa gástrica y la existencia de la infección de *H. pylori*, dentro de los que se destacan las lesiones gástricas premalignas (metaplasia intestinal, gastritis atrófica y displasia gástrica).<sup>15</sup>

El estadiamiento de la gastritis por el sistema OLGA/OLGIM, de las siglas en inglés (Operative Link on Gastritis Assessment)/(Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia), recoge información útil sobre las consecuencias potenciales clínico-patológicas de la gastritis, en particular, la progresión hacia el cáncer gástrico.<sup>71</sup>

La histopatología gástrica puede mostrar una disminución de la sensibilidad de hasta el 70% para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en aquellos pacientes que no suspenden los antimicrobianos y los inhibidores de la bomba de protones (IBP) antes de la endoscopia.<sup>117</sup>

### I.7.3 Prueba rápida de ureasa

La PRU es una prueba indirecta y altamente confiable para diagnosticar la presencia de *H. pylori*, que se basa en la demostración de la producción de ureasa por parte de la bacteria sobre la mucosa gástrica. Para su ejecución se necesita una muestra de mucosa gástrica o de moco. En caso de existir ureasa en la muestra obtenida, (proveniente de *H. pylori*), esta hidrolizará la urea y dará como productos finales el amonio y el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). El amonio alcalinizará el medio y el indicador de pH (rojo fenol) contenido en la solución cambia del color amarillo inicial a fucsia, conforme aumenta el pH.<sup>118,119</sup>

La densidad de *H. pylori* debe ser por lo menos de 10<sup>5</sup> microorganismos, aunque el tamaño de la biopsia no influye en el rendimiento de la prueba (utilizando pinzas jumbo versus pinzas estándares).<sup>120</sup> La contaminación gástrica con contenido alcalino, o de la pinza de biopsias con esterilizantes igualmente alcalinos, podrían causar falsos positivos. En pacientes con contraindicación absoluta para la práctica de biopsias, un cepillado de la mucosa puede resultar útil en el diagnóstico.<sup>118</sup> La utilización de antibióticos o de IBP dos semanas previas a la realización de la endoscopia puede producir falsos negativos.<sup>118,120</sup>

### I.7.4 Cultivo

Los aislamientos de *H. pylori* se pueden obtener de la inoculación de los especímenes en un medio no selectivo (agar Columbia suplementado con 7% de sangre de carnero) en una atmósfera de microaerofilia, durante por lo menos siete días. Las colonias se pueden identificar por la coloración de Gram (bacilos o cocobacilos gramnegativos), oxidasa, catalasa y ureasa positivas.<sup>121</sup>

La especificidad es elevada cuando el cultivo se usa para el diagnóstico y las cepas cultivables pueden usarse para las pruebas de susceptibilidad y los estudios bacteriológicos. Sin embargo, el cultivo tiene ciertos requerimientos técnicos, una relativamente baja sensibilidad para

detectar este microorganismo y por lo tanto no es recomendado para el diagnóstico de rutina de dicha infección.<sup>47</sup>

### I.7.5 Serología

Las pruebas serológicas se recomiendan en estudios epidemiológicos y en situaciones donde otras pruebas diagnósticas tengan resultados dudosos, por ejemplo ante el uso reciente de antiseptores o de antimicrobianos, el sangramiento digestivo, la atrofia o el cáncer gástrico. La presencia de anticuerpos específicos anti *H. pylori* se puede demostrar además en otros fluidos orgánicos como la orina y la saliva.<sup>122</sup> Esta prueba no se recomienda para verificar la erradicación de la bacteria, pues puede continuar resultando positiva hasta un año después de la desaparición de la infección.<sup>119,122</sup>

Los métodos serológicos son baratos, por lo que se recomienda su aplicación en algunas áreas geográficas, como los países en vías de desarrollo. La IgG es el anticuerpo que con mayor frecuencia se halla elevado en esta infección,<sup>123</sup> aunque otros autores encuentran una mayor sensibilidad en la determinación de la IgA.<sup>124</sup>

### I.7.6 Prueba de urea espirada

Su principio se basa en la administración, por vía oral, de urea marcada con carbono 13 (C<sup>13</sup>) no radiactivo o carbono 14 (C<sup>14</sup>) mínimamente radiactivo.<sup>2,125</sup> La enzima ureasa producida por el microorganismo hidroliza la urea y produce el amoníaco y el CO<sub>2</sub>, el cual se difunde en la sangre y es excretado con la espiración. La muestra del aire espirado tiene CO<sub>2</sub> marcado que se elimina, y en dependencia de su cantidad, el resultado será positivo o negativo, en relación a la cantidad de carbono 12 (C<sup>12</sup>) presente en la atmósfera.<sup>126</sup>

Se pueden obtener resultados falsos negativos en pacientes que consumieron bismuto, antibióticos o IBP, por lo menos dos semanas antes de la prueba.<sup>126</sup>

### I.7.7 Detección de antígenos en heces

Este examen, al igual que la prueba de urea espirada, es un método no invasivo apropiado tanto para estudios clínicos como epidemiológicos, que identifica la infección activa y se utiliza tanto para el diagnóstico inicial como para la verificación de la erradicación de la infección. Su sensibilidad y su especificidad son elevadas, (>95%), e igualmente puede afectarse por el consumo de bismuto, de antibióticos o de IBP dentro de los 15 días previos a la prueba. Para demostrar la erradicación de la infección se sugiere esperar de seis a ocho semanas después de terminado el tratamiento, para disminuir la probabilidad de un resultado falso negativo.<sup>126</sup>

### I.7.8 Pruebas moleculares

En la actualidad los métodos moleculares se presentan como una estrategia atractiva para la detección y caracterización de *H. pylori*, ya que combinan en una misma técnica dos aspectos importantes: la rapidez y la sensibilidad. Son escasos los estudios en la literatura que describen la identificación de este agente infeccioso en muestras de tejidos fijados en formol y embebidos en parafina,<sup>127</sup> en mucosa gástrica fresca o congelada, en heces o en jugo gástrico.<sup>128</sup>

Se sugiere que la RCP es válida, al igual que el cultivo para confirmar la erradicación del microorganismo y detectar las fallas de las terapias empleadas en la eliminación de esta bacteria,<sup>129</sup> ya que con el desarrollo tecnológico, es práctico su uso para detectar mutaciones de genes de resistencia y predecir la resistencia a antibióticos.<sup>130</sup>

### I.7.9 Evaluación de los métodos diagnósticos de la infección por *Helicobacter pylori*

Las pruebas diagnósticas no sólo se utilizan para facilitar el diagnóstico, sino también para obtener información del estado de salud del paciente, la toma de decisiones respecto al tratamiento, la respuesta a este y la detección de posibles trastornos subclínicos.<sup>131</sup>

Las nuevas pruebas diagnósticas deben evaluarse con detalle antes de su introducción en la práctica clínica. La evaluación puede realizarse al comparar los resultados obtenidos con la

prueba diagnóstica en evaluación con los de un estándar de referencia en un mismo grupo de pacientes.<sup>132</sup>

El estándar de referencia, también llamado gold standard, de las siglas en inglés (regla de oro) corresponde, en resumen, al método que permita, de la mejor manera disponible y ampliamente aceptada, establecer la presencia o ausencia de determinada condición. En este sentido puede emplearse un único examen, o bien, una combinación de técnicas (gold standard compuesto) que permita arribar a un resultado certero,<sup>132</sup> lo cual es altamente recomendado para la definición de caso de *H. pylori*.<sup>2</sup>

Para conocer la precisión diagnóstica de una prueba con respecto al estándar de referencia se utilizan los indicadores estadísticos: sensibilidad, especificidad, valores predictivos, índice de validez y Youden, así como la razón de verosimilitud positiva y negativa, los cuales permiten dilucidar el grado de eficacia inherente a la prueba en evaluación.<sup>132</sup>

Un método diagnóstico es preciso si sus resultados son consistentes cuando se aplican más de una vez al mismo individuo bajo las mismas circunstancias. La precisión de un procedimiento se ve afectada por dos factores fundamentales: la variación propia del método o procedimiento y la variación del examinador. La primera de ellas tiene que ver con la calidad y la calibración del instrumental de medida y de diagnóstico, mientras que la variación del observador o examinador se relaciona con su entrenamiento, su formación y su capacidad.<sup>133</sup>

Otro de los métodos estadísticos para determinar la exactitud de una prueba diagnóstica es el análisis en base a curvas ROC (receiver operating characteristic curve), de las siglas en inglés. Las curvas ROC se utilizan con tres propósitos específicos: determinar el punto de corte en el que se alcanza la sensibilidad y especificidad más alta, evaluar la capacidad discriminativa de la prueba diagnóstica, es decir, su capacidad de diferenciar sujetos sanos de enfermos, y comparar la capacidad discriminativa de dos o más pruebas diagnósticas que expresan sus resultados como escalas continuas.<sup>134</sup>

Para comparar la capacidad discriminativa de dos pruebas diagnósticas es importante verificar que las pruebas se midan simultáneamente, se apliquen sobre los mismos sujetos y se comparen contra el mismo estándar de oro. Actualmente se recomienda comparar estadísticamente las áreas bajo la curva ROC mediante los métodos descritos por Hanley y Mcneil o DeLong.<sup>135,136</sup>

### **I.8. Técnica del juicio de expertos**

Las investigaciones presentan varios retos cuando se pretenden desarrollar de manera apropiada, por ello, deben apoyarse en una herramienta para facilitar los procesos que las acompañan.

El juicio de expertos se define como una opinión informada de personas con trayectoria en el tema, que son reconocidas por otros como expertos cualificados en este, y que pueden dar información, evidencia, juicios y valoraciones. La identificación de las personas que formarán parte del juicio de expertos es una parte crítica del proceso, por lo que deben tenerse en cuenta la experticia (grados, investigaciones, publicaciones, posición, experiencia y premios entre otras), la reputación en la comunidad, la disponibilidad, la motivación para participar, la imparcialidad, y cualidades inherentes como la confianza en sí mismo y la adaptabilidad. Por otra parte, el número de jueces que se debe emplear depende del nivel de experticia y de la diversidad del conocimiento.<sup>137</sup>

La validez y la fiabilidad son los dos criterios de calidad que debe reunir todo instrumento de medición tras ser sometido al juicio de expertos. La validez se define como el grado en que un instrumento mide aquello que realmente pretende medir o sirve para el propósito construido.<sup>138</sup>

La validez de contenido es uno de sus indicadores específicos, y consiste básicamente en solicitar a una serie de personas un juicio hacia un objeto, un instrumento, o su opinión respecto a un aspecto concreto.<sup>139,140</sup>

La fiabilidad define el grado con que un instrumento mide con precisión y descarta el error, y lo hace a través de la consistencia, la estabilidad temporal y la concordancia entre los expertos. Martín define la consistencia como el nivel de cohesión de los diferentes aspectos del instrumento, que se puede comprobar a través de métodos estadísticos como, por ejemplo, el coeficiente Alfa de Cronbach.<sup>138</sup> Para calcular la concordancia entre jueces se utilizan los estadísticos Kappa y Kendall.<sup>141</sup>

El análisis de los aspectos teóricos concernientes a la historia, la epidemiología, la clínica, la microbiología y la estadística de los métodos diagnósticos permitió al autor distinguir que el manejo del paciente con una infección por *H. pylori*, requiere un abordaje integral donde diferentes especialidades médicas (medicina general integral, medicina interna, gastroenterología, microbiología y anatomía patológica); así como los distintos niveles de atención de salud (primario, secundario y terciario) pierdan sus fronteras clásicas y se interrelacionen con un objetivo común, la erradicación de la infección. Por otra parte, se traduce en una estructura organizacional que permita un salto cualitativo en el programa de diagnóstico temprano de la infección por *H. pylori*, al promover el uso más eficiente de los recursos en los diferentes niveles de salud.



## CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS

## CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS

### II.1 Características generales de la investigación

Se realizó un estudio observacional con tres estudios observacionales anidados (dos estudios de corte transversal (en diferentes períodos) y un tercero una investigación evaluativa), en el Policlínico Universitario 19 de Abril del municipio Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba, en coordinación con el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri (IPK) y el Hospital Clínico Quirúrgico Comandante Manuel Fajardo.

Para el estudio se seleccionó el Policlínico 19 de Abril, por ser un centro de referencia nacional de Medicina General Integral (MGI) y por contar con un departamento de endoscopia estable, que garantiza además la atención de varias comunidades de otros policlínicos del municipio Plaza de la Revolución, con características sociodemográficas muy disímiles.

### II.2 Horizonte temporal

El estudio abarcó un período de cinco años, comprendido entre el primero de noviembre de 2012 hasta el 30 de Noviembre de 2017. El primer estudio se realizó entre el primero de noviembre de 2012 hasta el 30 de noviembre de 2015, la segunda investigación se llevó a cabo entre el primero de diciembre de 2015 hasta el 30 de noviembre de 2016. El tercer estudio tuvo lugar entre el primero de diciembre de 2016 hasta el 30 de noviembre de 2017.

### II.3 Universo y muestra

El universo de estudio lo constituyeron los 512 pacientes con sintomatología digestiva remitidos por sus médicos de familia respectivos para endoscopia digestiva superior. La muestra fue de 477 pacientes, que cumplieron en el departamento de endoscopia con los criterios que a continuación se detallan.

### II.4 Selección de los pacientes

Se realizó un muestreo no probabilístico intencionado, los lunes y los martes del período antes mencionado, que eran los días de las consultas de endoscopia.

#### II.4.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con síntomas dispépticos de dolor epigástrico, de acidez, de sensación de plenitud gástrica, de náuseas y de otros síntomas digestivos como el dolor abdominal crónico, la halitosis, la distensión abdominal, la pérdida de apetito, las diarreas, el sangramiento digestivo alto y los vómitos, con remisión para endoscopia digestiva superior en una consulta previa.
- Pacientes con interés de participar en el estudio y que firmaron el consentimiento informado (Anexo 1).

#### II.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes que recibieran tratamiento con antimicrobianos tres semanas previo a la endoscopia, o con IBP en la semana anterior a la toma de las biopsias gástricas.
- Pacientes que presentaran alguna enfermedad asociada, que se conozca interfiera en los resultados del estudio.

- Pacientes con dificultades para realizarles la endoscopia como el retardo mental, la no cooperación, alguna limitación física o la alergia al anestésico local (Lidocaína).
- Los pacientes con algún proceso infeccioso agudo en el momento de la endoscopia.

### II.5 Métodos teóricos

Los métodos teóricos a utilizar fueron el histórico lógico, el análisis documental, la inducción y la deducción, el análisis y la síntesis, de lo abstracto a lo concreto y la sistematización.

### II.6 Métodos empíricos

Los métodos empíricos comenzaron con la observación del fenómeno, se continuó con una entrevista a los pacientes, donde se les solicitó el consentimiento informado para participar en la investigación y se obtuvieron algunos datos mediante una encuesta clínico epidemiológica (Anexo 2). Los resultados de cada paciente se recogieron en un modelo primario de recolección de datos (MPRD) (Anexo 3). Finalmente se aplicó un cuestionario a especialistas autorizados sobre el tema (Anexo 4).

### II.7 Recolección de la información y presentación de los resultados

Para la recolección de la información se combinaron las técnicas de la investigación cuantitativa (cuestionario estructurado) y de la investigación cualitativa (entrevistas semiestructuradas, y revisión documental). Se construyeron criterios, indicadores y estándares sobre la base de un proceso de discusión y consenso de los especialistas y los expertos en el tema. Se utilizaron las técnicas de consenso (cuestionario Delphi) para la evaluación final de los componentes estudiados.

Los resultados se presentaron en tablas y figuras para su mejor comprensión. Al final de los resultados, se incorporó una sección de discusión general, que recogió los aportes principales de cada investigación.

### II.8 Primer estudio

Se realizó un estudio de corte transversal, para describir las variables demográficas, clínico-epidemiológicas, endoscópicas e histopatológicas seleccionadas y para determinar la posible asociación de las mismas con la infección por *H. pylori* en los pacientes de la investigación.

En cada paciente estudiado, se indagaron variables demográficas (edad, sexo, color de piel, escolaridad), clínicas (dolor epigástrico, plenitud postprandial, acidez, náuseas, regurgitaciones, aerogastria, dolor abdominal, pirosis, vómitos, halitosis, diarreas) y epidemiológicas (uso colectivo de cubiertos, calidad de agua, tenencia de animales domésticos, antecedentes familiares de gastritis, úlcera péptica, *H. pylori* y cáncer gástrico). Las variables endoscópicas (úlcera péptica gástrica y duodenal) e histopatológicas (gastritis, metaplasia intestinal, gastritis atrófica, displasia gástrica y adenocarcinoma gástrico) se tuvieron en cuenta de igual manera. En el anexo 5 se muestra la operacionalización de las variables.

#### II.8.1 Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*

Para determinar la presencia de *H. pylori* se tomaron en cuenta los aspectos clínicos y epidemiológicos de todos los pacientes y estos se agruparon de acuerdo con la disponibilidad de las pruebas diagnósticas realizadas a los pacientes estudiados en cuatro grupos.

Se consideró positivo a *H. pylori*, a todo paciente para el que la histopatología y la PRU resultaron positivas.

### II.8.2 Técnicas

#### II.8.2.1 Estudio endoscópico de la vía digestiva superior

Se realizó en el departamento de endoscopia del Policlínico 19 de Abril con la ayuda de un fibroendoscopio Olympus para adulto. Luego de aplicar la lidocaína al 2% en la orofaringe, el paciente se colocó en posición de decúbito lateral izquierdo y se le insertó un protector plástico en la boca.

El médico endoscopista introdujo el extremo distal del endoscopio a través del protector bucal y observó a través del endoscopio su paso por encima de la lengua, la epiglotis, las cuerdas vocales y el interior del esófago hasta llegar al segundo segmento del duodeno. Una vez en este lugar, procedió a retroceder lentamente el endoscopio y examinó la trayectoria completa.<sup>25</sup>

Se tomaron cuatro biopsias gástricas, provenientes de la curvatura mayor del antro pilórico y del cuerpo gástrico, una para la histopatología, una para el cultivo, una para la PRU y la última para la RCP para garantizar la compatibilidad de las diferentes pruebas diagnósticas.<sup>69</sup>

#### II.8.2.2 Estudio histopatológico

Se efectuó en los departamentos de anatomía patológica del IPK y del Hospital Manuel Fajardo. Se estudió una de las muestras de mucosa del antro gástrico, que fue transportada a estos departamentos en frascos ámbar con 2 mL de solución de formol tamponada. Las muestras se incluyeron en bloques de parafina. Se realizaron cortes de 5 micras, y se colorearon con HE y giemsa.<sup>69</sup> Se tuvo en cuenta la clasificación de Sydney para la caracterización histopatológica de la gastritis y la detección de *H. pylori*, así como la clasificación de OLGA/OLGIM para las lesiones gástricas encontradas.<sup>4</sup>

### II.8.2.3 Prueba rápida de ureasa

Se realizó en el departamento de endoscopia antes mencionado y se utilizó una de las biopsias de mucosa de cuerpo gástrico. La muestra se inoculó en un vial de 1,5 mL que contenía 0,3 mL de caldo de urea de Rustigian & Stuart (EEUU) que contenía un indicador de pH preparado según las normas y procedimientos del Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) del IPK. El vial se colocó a temperatura ambiente y la lectura se realizó una hora después a la inoculación del medio.<sup>142</sup> Si la muestra presentó actividad ureasa, se observó el cambio de color en el medio de amarillo a fucsia.<sup>118</sup>

### II.8.2.4 Cultivo

Un fragmento de biopsia proveniente del antro o cuerpo gástrico se envió al LNR del IPK en un medio de transporte específico para *H. pylori* (Portagerm pylori [PORT-PYL]), BioMerieux (Francia), para realizar el cultivo en las siguientes 24 horas.<sup>121</sup>

La muestra se sembró en medio de Agar Columbia (Biocen), suplementado con 10% de sangre de carnero, 1% de suero fetal bovino (Gibco, EE. UU) y suplemento inhibidor DENT (Oxoid, Reino Unido) (vancomicina, cefsulodina, anfotericina B, trimetropin/sulfametoxazol) y suplemento vitamínico DENT (Oxoid, Reino Unido) (Vitox). Las placas se incubaron a 37 °C en jarras de 2,5L (Oxoid, Reino Unido) en atmósfera de microaerofilia (10% de CO<sub>2</sub>, 5% de O<sub>2</sub> y 85% de N<sub>2</sub>) (sobres Campy Packs, Oxoid, Reino Unido), durante 3-5 días.<sup>121</sup>

La identificación morfológica de las colonias se realizó mediante la coloración de Gram (bacilos gramnegativos) y las pruebas bioquímicas oxidasa, catalasa y ureasa (positivas).<sup>121</sup> El cultivo puro del microorganismo se conservó en caldo cerebro corazón con glicerol a 20% a -70 °C. Como controles positivo y negativo del medio de cultivo y de las pruebas de identificación, se

emplearon las cepas de referencia de *H. pylori* de la American Type Culture Collection, de las siglas en inglés (ATCC) 43504 y *Escherichia coli* ATCC 25922, respectivamente.

### II.8.2.5 Serología

La extracción de la sangre venosa, se realizó en el departamento de laboratorio clínico del Policlínico 19 de Abril. A cada paciente se le extrajo 10 mL de muestra, que se procesó siguiendo las normas técnicas establecidas para la obtención del suero, y posteriormente se conservó a -20 °C hasta su traslado al LNR del IPK para el estudio serológico.

Sistema comercial ELISA: La detección de anticuerpos anti *H. pylori* se realizó mediante la prueba de ELISA comercial del fabricante IBL INTERNATIONAL, Alemania, previamente validada en el LNR de Helicobacter del IPK<sup>143</sup>. A las placas de microtitulación, recubiertas antes con antígeno específico de *H. pylori*, se le añadieron 100 µL por pocillo del suero humano, diluido previamente en solución de dilución (1:100), se incubaron a 18-25 °C por 1h, se lavaron tres veces con solución de lavado, se le agregaron 100 µL de la enzima conjugada y se incubaron 1h a 18-25 °C. Se lavaron nuevamente, se les añadió 100 µL del sustrato y se incubaron 30 min en la oscuridad de 18-25 °C. Se añadieron 100µL de solución de parada a los 20 min de iniciada la reacción. Finalmente se procedió a leer en espectrofotómetro a 450 nm de longitud de onda. Se consideró negativo si el resultado fue menor de 0,8, intermedio entre 0,8 y 1,2 y positivo si fue mayor de 1,2.

Sistema comercial Western Blot: La detección de anticuerpos a proteínas específicas de *H. pylori*, incluyendo antígenos CagA y VacA, asociados con patologías gastroduodenales, se realizó mediante la prueba HELICO BLOT 2.1 de MP Diagnostics, Alemania, según las instrucciones de los fabricantes.



Los anticuerpos específicos a varios antígenos, si estaban presentes, se unieron a los antígenos de *H. pylori* en la tira. Las tiras se lavaron para remover los anticuerpos no unidos. Las uniones específicas de anticuerpos se visualizaron usando el conjugado con fosfatasa alcalina y el sustrato 5-bromo-4-cloro-3-indolil fosfato/cloruro de azul nitro-tetrazolio (BCIP/NBT). El producto permite al usuario diferenciar la reactividad para cada uno de los antígenos de *H. pylori*.<sup>144</sup> El criterio recomendado para determinar una muestra como seropositiva a *H. pylori* tuvo en cuenta cualquiera de las siguientes condiciones:

- Primer Criterio: Presencia de bandas de 116 kDa, 89 kDa (*VacA*), 37 kDa, 35 kDa, 30 kDa (*Ureasa A*) y 19,5 kDa juntos o con marcador de infección actual (10 kDa).
- Segundo Criterio: Presencia de las bandas 89 kDa, 37 kDa, o 35 kDa, con o sin marcador de infección actual (10 kDa).
- Tercer Criterio: Presencia de las bandas 30 kDa y 19,5 kDa con o sin marcador de infección actual (10 kDa).

### II.8.2.6 Reacción en cadena de la polimerasa

La RCP para detectar la presencia de *H. pylori* se llevó a cabo en la Universidad Charité de Berlín, con muestras de ADN obtenidas a partir de biopsias gástricas. La extracción de ADN se realizó en el LNR del IPK con el empleo del kit de extracción MACHEREY-NAGEL (GmbH & Co. KG, Alemania). La RCP cuantitativa en tiempo real (RCP- TR) amplificó un fragmento de 267 pares de bases del gen ribosomal 23S de ARN (ARNr) de *H. pylori*, usando como primers los segmentos 5'-AGGTTAAGAGGATGCGTCAGTC-3' (HPY-S) y 5'-CGCATGATATTCCCATTAGCAGT-3' (HPY-A). Estos se corresponden con los nucleótidos 1931 a 1952 y 2197 a 2175, respectivamente, del gen de ARNr 23S (Número de acceso en el Banco de genes U27270).<sup>145</sup> Se utilizó un termociclador LightCycler software 480 versión LCS480 1.5.1.62 (Roche Diagnostics, France). Cada corrida se realizó con los controles

positivo y negativo. El control positivo consistió en diluciones de  $10^{-2}$ ,  $10^{-4}$  y  $10^{-6}$  del ADN (45-mg/ml) de la cepa H37Rv de *H. pylori*. El control negativo fue agua estéril. El control de calidad fue aceptable cuando el control negativo tuvo un umbral de ciclo indetectable y cuando las diluciones de  $10^{-2}$ ,  $10^{-4}$  y  $10^{-6}$  del ADN de *H. pylori* en la escala de McFarland 1, tuvieron valores umbrales de ciclo entre 17, 19, 27 y 33 respectivamente.

Las condiciones de trabajo principales para la realización de este método diagnóstico fueron las siguientes:

1. La RCP y las reacciones de hibridación se llevaron a cabo en capilares de vidrio en un volumen de 20  $\mu$ l que contenían 3  $\mu$ l del templado de ADN, 1.6  $\mu$ l de  $MgCl_2$  (25 mM), 0.4  $\mu$ l de ambos primers (20  $\mu$ M de cada uno), 0.2  $\mu$ l del sensor y de la sonda de anclaje (20  $\mu$ M de cada una), y 2  $\mu$ l de ADN Mastermix (Roche Diagnostics, France).
2. La amplificación de la RCP contó con un ciclo inicial de desnaturalización a 95° C por 10 minutos, seguido de 50 ciclos de amplificación (con una tasa de transición de temperatura de 20° C/segundo) consistente en 95° C por 0 segundos, annealing a 60° C por 10 segundos y extensión a 72° C por 17 segundos.
3. Luego de la amplificación se llevó a cabo el paso melting que consistió en 95° C por 0 segundos, enfriado a 45° C por 30 segundos (con una tasa de transición de temperatura de 20° C/segundo) y finalmente un lento aumento de temperatura hasta 85° C a una tasa de transición de 0.1° C/segundo con una disminución continua de la fluorescencia.

### II.8.3 Definición de enfermedades gastroduodenales y de lesiones gástricas premalignas y malignas

#### II.8.3.1 Gastritis

Se consideró al diagnóstico histopatológico caracterizado por un proceso inflamatorio, con infiltración de polimorfonucleares en el epitelio superficial y en la lámina propia en su fase

aguda, o que llega a comprometer la lámina propia y las glándulas diferenciadas en su fase crónica.<sup>15</sup>

### II.8.3.2 Úlcera péptica (gástrica y duodenal)

Se tuvo en cuenta el diagnóstico endoscópico identificado como la pérdida de la continuidad de la mucosa gástrica y duodenal respectivamente.<sup>49</sup>

### II.8.3.3 Metaplasia intestinal

Diagnóstico histopatológico definido por una transformación de tejido gástrico en tejido intestinal.<sup>80</sup>

### II.8.3.4 Displasia gástrica

Fue conceptualizada como una alteración del tejido gástrico debido a una excesiva proliferación celular.<sup>77</sup>

### II.8.3.5 Gastritis atrófica

Histopatológicamente, la gastritis atrófica se define como una pérdida de glándulas especializadas, en el antro o en el cuerpo.<sup>81</sup>

### II.8.3.6 Adenocarcinoma gástrico

Se define por la histopatología, como la presencia de células del estómago poco cohesionadas, con límites escasamente definidos y diseminación preferentemente linfática.<sup>84</sup>

## II.8.4 Procedimientos estadísticos

Los datos se completaron en una base de Access 2010 y se expresaron en frecuencias absolutas y relativas, mediante tablas y gráficos con la ayuda del programa Excel 2010. Para precisar la posible relación de las variables sociodemográficas, clínico-epidemiológicas,

endoscópicas e histopatológicas analizadas, con la presencia de *H. pylori*, se empleó el estadígrafo Chi cuadrado de Pearson con un intervalo de confianza del 95% y un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo. Los cálculos se realizaron con el programa Epidat versión 3.1.

### II.9 Segundo estudio

Para evaluar la eficacia de los métodos diagnósticos utilizados en el primer estudio, se realizó una investigación evaluativa, en la que se determinó la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivo y negativo, así como los valores del área bajo la curva ROC y el índice kappa de cada uno, empleando la histopatología como regla de oro. Se verificó su utilidad en presencia de las enfermedades gastroduodenales (gastritis y úlcera péptica), las lesiones gástricas premalignas (metaplasia intestinal, displasia gástrica y gastritis atrófica) y el cáncer gástrico (adenocarcinoma gástrico difuso).

#### II.9.1 Definición de parámetros de la eficacia diagnóstica de los métodos estudiados

Para la determinación de la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) se tuvo en cuenta la conceptualización de Bravo y colaboradores.<sup>132</sup>

#### II.9.2 Procedimientos estadísticos

Los parámetros de la eficacia de los métodos diagnósticos se calcularon mediante el programa Epidat versión 3.1.

Para estimar la exactitud global de las pruebas, se calcularon las áreas bajo la curva ROC y se compararon a través de la prueba de DeLong.<sup>136</sup> Se tuvo en cuenta un valor de  $p < 0,05$

como estadísticamente significativo. La estimación y comparación de las áreas bajo la curva ROC se realizaron mediante el programa R, versión 3.4.4 (2018-03-15).<sup>146</sup>

El criterio de eficacia del sistema diagnóstico a evaluar según el valor de área bajo la curva, tuvo en cuenta los parámetros descritos por DeLong y colaboradores,<sup>136</sup> en el que 1 es perfecta, de 0,97 a 0,99 es excelente, de 0,90 a 0,96 es muy buena, de 0,75 a 0,89 es buena, de 0,60 a 0,74 es regular y menor de 0,6 es mala.

Se determinó de igual manera el índice kappa con un intervalo de confianza del 95% y un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo. El cálculo del índice de kappa se realizó a través del programa Epidat versión 3.1. Se consideró el criterio de fuerza de concordancia según el valor kappa donde si el valor de k estaba entre 0,81 y 1,00 se consideró la fuerza de la concordancia muy buena, entre 0,61 y 0,80 buena, entre 0,41 y 0,60 moderada, entre 0,21 y 0,40 débil y si era menor de 0,20 pobre.

### II.10 Tercer estudio

Se realizó un estudio de corte transversal. Para ello se aplicó una encuesta (Anexo 4) a distintos académicos (50) médicos auxiliares, titulares, master o doctores en ciencia de las especialidades de medicina general integral, de microbiología, de gastroenterología, de medicina interna y de anatomía patológica (10 de cada uno) pertenecientes a distintas instituciones de los diferentes niveles de salud: Policlínicos 19 de Abril, Puentes Grandes y Plaza de la Revolución; Hospitales Calixto García, Manuel Fajardo, Hermanos Ameijeiras y Freyre de Andrade (Hospital Emergencia) y los Institutos de Gastroenterología y el IPK. Se tuvo en cuenta la antigüedad laboral de los encuestados (entre 16 y 30 años de experiencia laboral), la docencia universitaria y la disposición a participar.

La validación de la fiabilidad del cuestionario, se llevó a cabo con la utilización del cálculo del Alfa de Cronbach. Se consideró una excelente consistencia interna del cuestionario si el Alfa de Cronbach era mayor o igual que 0,9, buena si se encontraba entre 0,80 y 0,89, aceptable entre 0,70 y 0,79, dudosa entre 0,60 y 0,69, pobre entre 0,50 y 0,59 e inaceptable por debajo de 0,50.

Las variables se calcularon con el empleo del programa SPSS versión 21.0.

### II.11 Definición de las principales variables de cada estudio y su operacionalización

En el Anexo 5, se muestran las principales variables empleadas en cada estudio, así como la clasificación, la descripción y los parámetros estadísticos empleados.

### II.12 Algoritmo diagnóstico

Para diseñar un algoritmo diagnóstico para la infección por *H. pylori* en adultos con síntomas digestivos, se tuvieron en cuenta los resultados de los tres estudios anteriores, así como la revisión de la literatura concerniente a los juicios reflejados en los consensos internacionales sobre el tema.

### II.13 Consideraciones éticas

La investigación se realizó según las normas de Helsinki y cumplió con los principios éticos de la no maleficencia, la justicia y el respeto a la autonomía del paciente.

Las comisiones científicas y de ética del Policlínico 19 de Abril (CEI-Policlínico 19 de Abril 02-17), del Hospital Manuel Fajardo (CEI-Hospital Fajardo 012-18) y del IPK (CEI-IPK 07-13, 08-14) aprobaron el proyecto.

Cada paciente firmó un modelo de consentimiento informado donde se le explicó de manera general, las características de la investigación y en qué consistiría la participación de los

mismos en el estudio, así como se les brindaron todas las garantías de que recibirían los resultados de la investigación en el transcurso de la misma y de manera personal.

La información recopilada en esta investigación, se trasladó a un formato electrónico, en forma de base de datos y se garantizó la confidencialidad de la misma y su utilización solo con fines científicos.

Para el trabajo en el laboratorio, se tuvieron en cuenta las prácticas, los procedimientos y los equipos de seguridad que corresponden al nivel de seguridad biológica II, según establecen las Resoluciones 38 y 103 del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (Citma).<sup>147,148</sup>

### II.14 Limitaciones del estudio

Una de las principales brechas, se enmarcó en la no exploración del nivel socioeconómico de los pacientes estudiados. La falta de disponibilidad de los métodos diagnósticos empleados durante el estudio, constituyó otra de las restricciones, por lo que no se pudieron aplicar a la totalidad de los pacientes estudiados.

No disponer en el arsenal diagnóstico de las pruebas de detección de antígenos de *H. pylori* en heces y la PUE fue otra limitación de la investigación.

El hecho de haber utilizado en la investigación solo una biopsia gástrica para el diagnóstico histopatológico, representó otra limitante si se tiene en cuenta la distribución parcheada de *H. pylori* en la mucosa gástrica.

## CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



### CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la actualidad las instituciones cubanas con servicios de endoscopia digestiva, realizan el diagnóstico de este microorganismo mediante pruebas invasivas como la histopatología y la PRU, que requieren la obtención de fragmentos de biopsias del estómago. Otras pruebas invasivas usadas con menor frecuencia son el cultivo y la RCP, cuya disponibilidad está limitada por la falta de recursos, de pericia técnica o del equipamiento. Debido a la repercusión clínica de las patologías producidas por *H. pylori*, resulta de gran interés contar con diferentes pruebas de laboratorio para establecer el diagnóstico de esta infección.

La heterogénea distribución parcheada de *H. pylori* en el estómago, compromete la sensibilidad de estas pruebas, lo que unido al carácter invasivo de las mismas, hace que muchos pacientes permanezcan sin diagnosticar, lo que pudiera propiciar el empeoramiento de su estado de salud.<sup>3,132</sup> Por otra parte, las pruebas no invasivas, altamente recomendadas para establecer el diagnóstico de la infección por *H. pylori* no están disponibles en la APS.

#### **III.1 Análisis y discusión del primer estudio. Caracterización de los pacientes estudiados según variables demográficas, clínicas, epidemiológicas, endoscópicas e histopatológicas seleccionadas y la presencia de *Helicobacter pylori***

La tabla 1 muestra la frecuencia de la infección por *H. pylori* en los pacientes objeto de estudio. Como se observa, se evidencia que el 53% de estos pacientes, resultan positivos a *H. pylori*.

Tabla 1. Frecuencia de infección de *Helicobacter pylori* en los pacientes con síntomas digestivos estudiados, policlínico 19 de Abril. 2012-2017.

Presencia de <i>H. pylori</i>	#	%
Positiva	253	53,0
Negativa	224	47,0
Total	477	100,0

Fuente: MPRD

Las investigaciones nacionales que estudian la prevalencia por *H. pylori* son escasas y poco representativas del comportamiento e impacto de este agente etiológico en las distintas regiones del país. Se estima que con el empleo de los métodos de diagnóstico invasivos, la histopatología, el cultivo y la PRU, la prevalencia se encuentra en un rango entre 50-70%.<sup>22,149</sup>

Los resultados obtenidos se encuentran dentro del rango informado por investigaciones precedentes en el país. Sin embargo, otros estudios informan cifras inquietantes de prevalencia de la infección por *H. pylori*. Portal y colaboradores en la provincia de Ciego de Ávila, así como Alonso y colaboradores en La Habana, obtienen un 61% de frecuencia de la infección, mientras Martínez y colaboradores La Habana, por su parte muestran un 83,3%.<sup>149-151</sup>

El panorama en América Latina muestra que en México, la prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes con dispepsia funcional varía entre 30-70%.<sup>152</sup> En Europa, un estudio realizado por Morrilla en España en 3426 pacientes, identificó la presencia de *H. pylori* en 46,8% de ellos.<sup>153</sup> En Asia, aunque Indonesia muestra cifras bajas (22,1%) de la infección por esta bacteria, se conoce que en los países de dicha región, la prevalencia es la más alta a nivel mundial.<sup>154</sup> En los países en desarrollo, los datos de prevalencia de esta infección constituyen un reto, debido a la falta de un sistema de salud que compile los resultados en los registros de la población. De ahí que las tasas de prevalencia estén probablemente subestimadas en estos países. Esto puede explicar porque la prevalencia de *H. pylori* permanece estable en partes de Asia, Latinoamérica y el Caribe, cuando se compara con áreas desarrolladas en Europa,

Norteamérica, y Oceanía. En estos últimos, la existencia de un consenso para detectar y tratar la infección con la inclusión de métodos diagnósticos no invasivos, incide en una disminución real de la prevalencia de la bacteria.<sup>46,155</sup>

En opinión del autor, las diferencias en las prevalencias, pudieran obedecer a los distintos criterios para el diagnóstico de la bacteria (reglas de oro empleadas) asumidos en los estudios, así como a las características sociodemográficas de las poblaciones objeto de investigación. La colonización por *H. pylori* depende de diversos factores como son la virulencia del microorganismo, la susceptibilidad del hospedero, las condicionantes ambientales y el nivel socioeconómico. El hacinamiento, la contaminación de las aguas de consumo, la ausencia de alcantarillado y los antecedentes familiares de gastritis, úlcera o cáncer de estómago, son factores de riesgo para la adquisición de la infección por *H. pylori*.<sup>156</sup>

Al investigar las variables demográficas, clínicas y epidemiológicas en los pacientes estudiados en relación con la presencia o ausencia de *H. pylori*, (Tabla 2) se observó un predominio del sexo femenino y las edades entre 40 y 50 años fueron las más representadas.

Tabla 2. Variables demográficas, clínicas y epidemiológicas de importancia en los pacientes con síntomas digestivos según la presencia de *Helicobacter pylori*, (n=477), policlínico 19 de Abril, 2012-2017.

Variables Generales	Infección por <i>Helicobacter pylori</i> **						Valor de p
	Positivos n=253		Negativos n=22		Total n=477		
	#	%	#	%	#	%	
Sexo masculino	101	39,9	75	33,4	176	36,9	0,1740
Sexo femenino	152	60,1	149	66,6	301	63,1	
40-49 años	58	22,9	59	26,3	117	24,5	0,4482
50-59 años	63	24,9	45	20,1	208	22,6	0,2528
Piel blanca	137	54,2	144	64,3	281	58,9	0,0314*
Escolaridad media	125	49,4	105	46,9	230	48,2	0,6451
Dolor epigástrico	178	70,4	134	59,8	312	65,4	0,0205*
Plenitud postprandial	165	65,2	121	54,0	286	60,0	0,0165*
Acidez	149	58,9	107	47,8	256	53,7	0,0193*
Vómitos	28	11,1	40	17,9	68	14,3	0,0471*
Cubiertos colectivos	149	58,9	117	52,2	266	55,8	0,1708
No hierve el agua	107	42,3	99	44,2	206	43,2	0,7442
Mascotas en el hogar	89	35,2	72	32,1	161	33,8	0,5468

\* Estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ). Fuentes: Encuesta Clínico Epidemiológica (Anexo 2) y MPRD (Anexo 3). \*\* Se consideró *H. pylori*

positivo todo aquel paciente con al menos las pruebas de histopatología y PRU positivas.

El color de piel blanca fue el que prevaleció y mostró una asociación significativa con los pacientes negativos a *H. pylori*. La escolaridad media predominó en ambos grupos de pacientes. Los síntomas y signos como el dolor epigástrico, la plenitud postprandial y la acidez,

mostraron asociación significativa con la infección, mientras que la ocurrencia de vómitos, se asoció a los pacientes sin la misma. El uso compartido de cubiertos, la calidad del agua y la presencia de animales domésticos, no tuvieron diferencias entre ambos grupos de estudio.

En relación al sexo, diferentes autores cubanos informan un predominio del sexo masculino dentro de los pacientes infectados por *H. pylori*,<sup>157,158</sup> resultados que coinciden con los de una revisión sistemática de Ibrahim y colaboradores en Portugal.<sup>159</sup> En cambio Galbán y colaboradores, en Cuba, encuentran un predominio de pacientes del sexo femenino,<sup>25</sup> datos que coinciden con los de esta investigación, aunque no se demuestran diferencias significativas. En un estudio realizado en Perú por Pareja y colaboradores, igualmente se describe una mayoría femenina dentro de los pacientes infectados por *H. pylori*.<sup>160</sup> El predominio del sexo femenino que se encuentra en esta investigación, pudiera deberse a una mayor preocupación de las mujeres por su estado salud y a una mayor disposición para realizarse procedimientos invasivos como la endoscopia.

Un estudio mexicano conducido por Rodríguez y colaboradores informa la más alta prevalencia de la infección entre los 30 y los 59 años,<sup>161</sup> mientras que en Perú se describen pacientes infectados con más frecuencia entre los 21 y los 60 años.<sup>160</sup> Investigaciones en Cuba, informan que la infección es más frecuente entre los 30 y los 64 años.<sup>25,157,162,163</sup> A pesar de que la infección por *H. pylori*, por lo general, se adquiere desde la infancia,<sup>62</sup> en la adultez se hacen más notorios los síntomas que motivan la asistencia al médico debido al estrés, prácticas de hábitos tóxicos y malos hábitos higiénico-sanitarios y alimentarios.

El nivel de escolaridad es una de las variables que se asocia con la transmisión de *H. pylori*, pues se relaciona con las condiciones de pobreza e insalubridad.<sup>62</sup> Portillo y colaboradores en Honduras informa que en una población rural, el 76% de los pacientes diagnosticados positivos a *H. pylori* a través de la PUE, habían cursado algún grado de escolaridad primaria y el 5%

eran analfabetos.<sup>164</sup> En Cuba, la escolaridad no constituye un factor de riesgo, ya que la mayoría de la población está alfabetizada hasta el noveno grado, lo que habla a favor del nivel de instrucción de la población. En la presente investigación esta variable no muestra asociación estadística con la infección por *H. pylori*. Es válido destacar, que aunque no se realizó un estudio de las condiciones socioeconómicas de la población objeto de estudio, lo cual constituyó una limitación de la investigación, se impondrían futuros estudios que analicen con mayor nivel de detalle la asociación entre la escolaridad, la pobreza y la insalubridad con la infección por *H. pylori*.

En estudios realizados en Norteamérica, Europa y Australia, la tasa anual de prevalencia de la dispepsia funcional es de alrededor de un 50%, pero la relación entre esta patología y la presencia de *H. pylori* es un tema controversial entre avezados del tema.<sup>165,166</sup>

Los criterios del consenso de Roma IV, sugieren que existe una mejoría de los pacientes dispépticos, con síndrome de dolor epigástrico (dolor epigástrico o acidez) o síndrome postprandial (de llenura temprana o repletos), luego de la erradicación de la infección por *H. pylori*.<sup>167</sup>

En un estudio en Venezuela, conducido por Montes de Oca y colaboradores, se evidencia que la epigastralgia, la acidez y la flatulencia resultan los síntomas más descritos en los pacientes *H. pylori* positivos y demuestran una asociación con dicha infección.<sup>168</sup> Fernández y colaboradores, en el mismo país, encuentran que los síntomas y signos como: el dolor epigástrico, la plenitud postprandial, las náuseas, la distensión abdominal, la pirosis y los vómitos, son los más frecuentes en pacientes identificados con *H. pylori*.<sup>111</sup>

En México, diferentes estudios resaltan varios síntomas y signos dentro de los pacientes con infección por *H. pylori* (dolor epigástrico, llenura, náuseas, distensión abdominal y pirosis).<sup>161,169</sup>

Dos estudios realizados en Cuba, en la provincia de Pinar del Río, encuentran que la epigastralgia, la acidez y la sensación de pesadez, priman en los pacientes positivos a la infección por *H. pylori* y no hallan relación entre los síntomas y los resultados endoscópicos.<sup>157,158</sup>

Apoyado en los resultados de la investigación, el autor es del criterio de que, con independencia de que algunos síntomas puedan conducir a sospechar la infección por *H. pylori*, estos también pueden encontrarse en pacientes sin la bacteria; por lo que resulta imprescindible contar con métodos fiables para un diagnóstico certero, ya que la mera presencia de estos síntomas no permite inferir la infección.

El estudio de los antecedentes patológicos familiares (APF) es importante ya que se reconoce que el 10% de los casos de cáncer gástrico, muestran algún tipo de agregación familiar. De ellos, solo de 1-3% son síndromes heredados verticalmente, tales como el cáncer gástrico difuso hereditario,<sup>170</sup> el síndrome de Lynch<sup>171</sup> y el síndrome Peutz–Jeghers.<sup>172</sup>

Una investigación en la misión médica cubana en Venezuela, relativa a la epidemiología de la infección por *H. pylori*, muestra que dentro de los pacientes infectados, menos del 10% refieren hervir el agua de consumo y consumir agua potable.<sup>168</sup> Por otra parte, distintos autores en Colombia informan un mayor riesgo de infección por *H. pylori* en personas que habitan en el área rural, donde normalmente los estratos socioeconómicos son bajos, las condiciones sanitarias no son adecuadas y el agua de consumo humano es de baja calidad.<sup>173,174</sup>

Una investigación realizada en China y en Estados Unidos, que se lleva a cabo mediante el cultivo y las pruebas moleculares, confirma la sobrevivencia de *H. pylori* a través de una procesadora terciaria de agua, y encuentra la bacteria viable en todas las muestras estudiadas.<sup>175</sup> En Irán,<sup>176</sup> por su parte, se constatan, mediante el cultivo, ocho muestras positivas de 450 en botellas de agua mineral. Moreno y colaboradores, en España, detectan

células de *H. pylori* dentro de amebas de vida libre y apoyan la hipótesis que estos parásitos pueden jugar un papel importante en la transmisión de *H. pylori* a los humanos.<sup>177</sup>

Una investigación iraní,<sup>178</sup> encuentra que 74 de 550 muestras (13,4%) de comida lista para comer, resultan positivas a *H. pylori*.

Todos los estudios anteriormente descritos abordan el análisis de las variables demográficas, clínicas, epidemiológicas y su influencia de manera directa o indirecta con la infección por *H. pylori* sobre las distintas poblaciones estudiadas. A pesar de que en el presente estudio solo se encuentra asociación de los síntomas y signos del dolor epigástrico, la plenitud postprandial y la acidez con la presencia de *H. pylori*, para evitar la transmisión, siempre es prudente respetar las buenas medidas de salud pública, lavarse las manos minuciosamente, ingerir alimentos correctamente preparados y beber agua de una fuente segura y limpia.

Aunque existen discrepancias sobre los síntomas que desencadena la infección por *H. pylori*, las evidencias indican que solo una minoría de los pacientes los desarrollan.<sup>157,158,161,169</sup> Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en los adultos puede manifestarse la enfermedad décadas después de la adquisición de la infección.<sup>7</sup>

En la Tabla 3 se resumen las principales enfermedades gástricas y duodenales identificadas en los pacientes estudiados y su posible relación con la presencia de la infección por *H. pylori*.



Tabla III.3. Enfermedades gástricas y duodenales y su posible relación con la presencia de *Helicobacter pylori* en los pacientes. Policlínico 19 de Abril. 2012-2017.

Enfermedades duodenales	gástricas	y	Infección por <i>Helicobacter pylori</i> **					Valor de p	
			Positivos n=253		Negativos n=224		Total n=477		
			#	%	#	%	#		%
Gastritis crónica (n=470)			249	53,0	221	47,0	470	98,5	0,8710
Úlcera péptica (n=91)			78	85,7	13	14,3	91	19,1	0,0000*
Lesiones gástricas (n=69)			28	40,6	41	59,4	68	14,3	0,0000*

\* Estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ). Fuente: MPRD (Anexo 3). \*\* Se consideró *H. pylori* positivo todo aquel paciente con al menos las pruebas de histopatología y PRU positivas.

El hecho que en el estudio, la gastritis crónica presente el mayor número de casos positivos a *H. pylori*, se corresponde con el comportamiento de la enfermedad a nivel mundial, cuya prevalencia es elevada,<sup>179,180</sup> no obstante, no existieron diferencias en los pacientes con y sin infección. A pesar de que la bacteria es la causa más frecuente de esta forma crónica de la enfermedad,<sup>2,3</sup> *H. pylori* no se reconoce dentro de la clasificación internacional de enfermedades (CIE) y los problemas de salud, sección K29 sobre la gastritis. La 11<sup>na</sup> clasificación internacional ya incluye a *H. pylori* como principal causa de gastritis, pero esta clasificación aún no está autorizada por la OMS.<sup>15</sup>

La úlcera péptica muestra una asociación significativa con la infección por *H. pylori*, mientras que para las lesiones gástricas, se corrobora la asociación con los pacientes que no estaban infectados con *H. pylori*.

A pesar de que los estudios nacionales precedentes,<sup>111,163</sup> refieren una baja frecuencia de úlceras pépticas, los datos de la presente investigación reflejan una frecuencia elevada. Esto evidencia la importancia del diagnóstico temprano de la infección por *H. pylori* debido a que la aparición de lesiones como la úlcera gástrica y la úlcera duodenal pueden conllevar al

desarrollo de cáncer gástrico, cuya tasa de incidencia a nivel nacional aumentó en los últimos cinco años.<sup>26</sup>

Algunos estudios revelan la presencia de la infección por *H. pylori* en 95-100% de las úlceras duodenales y en 85-95% de las úlceras gástricas; sin embargo, otras investigaciones informan una menor frecuencia de dicho microorganismo en estas enfermedades, lo que sugiere que un estilo de vida más sano, unos hábitos higiénicos dietéticos más adecuados y la utilización de terapias antimicrobianas pueden contribuir a una mejoría de la condición clínica de los pacientes.<sup>181,182</sup>

Kim y colaboradores en Estados Unidos examinan la proporción de pacientes con úlceras sangrantes y el diagnóstico positivo a *H. pylori*, y concluyen que deben incrementarse los esfuerzos para la búsqueda de dicho microorganismo en pacientes con este padecimiento.<sup>183</sup> En un estudio realizado en Venezuela por Montes de Oca y colaboradores, se identifican elevados porcentajes de *H. pylori* en pacientes con úlcera gástrica (83,3%) y úlcera duodenal (93,5%).<sup>168</sup> Una investigación realizada en Cuba, en la provincia Santiago, describe el 67,5% de pacientes positivos a la infección por *H. pylori* con gastritis y un 4,4% con úlcera péptica.<sup>111</sup> Otro estudio en la misma provincia, informa un 0,6% de gastritis atrófica y un 0,5% de adenocarcinoma gástrico.<sup>163</sup> Un estudio en 214 pacientes mexicanos con cáncer gástrico, encuentra en un 46,3% de los casos la presencia de la bacteria con el empleo de la histopatología como prueba de diagnóstico.<sup>184</sup>

La ausencia de *H. pylori* en pacientes con presencia de lesiones gástricas premalignas, apunta a que los métodos invasivos para el diagnóstico de la infección 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 de forma parcheada en el estómago.<sup>185</sup> En estos casos,

los métodos invasivos basados en la toma de biopsias pueden resultar imprecisos por errores de muestreo.

Zhang y colaboradores en China demuestran la presencia de *H. pylori* en el 50,7% de los pacientes con gastritis atrófica y en el 34,1% de aquellos con metaplasia intestinal, y resumen que todos los pacientes con estas lesiones premalignas han estado infectados con *H. pylori*, independientemente de que fueran diagnosticados o no con los métodos de diagnósticos invasivos empleados.<sup>186</sup> Según la opinión del autor, esta problemática puede ocurrir por su distribución heterogénea en la mucosa gástrica, que en ocasiones, aunque se encuentre presente la bacteria se puede tomar una muestra de biopsia que no la contenga. En consecuencia, los últimos consensos internacionales sugieren tomar hasta cinco ponches de biopsias en distintas localizaciones gástricas para disminuir los errores de muestreo por esta causa.<sup>3,20</sup>

### Conclusiones parciales del primer estudio

El dolor epigástrico, la plenitud postprandial, la acidez y la úlcera péptica se asociaron de manera significativa a los pacientes positivos a *H. pylori*, mientras que el color de piel blanca, los vómitos y la presencia de lesiones gástricas en la histopatología mostraron asociación con los pacientes sin la infección. No se encontraron diferencias significativas en las variables epidemiológicas entre los pacientes positivos y negativos a la bacteria.

### III.2. Análisis y discusión del segundo estudio. Evaluación de la eficacia de los métodos diagnósticos estudiados

La evidencia de factores de riesgo que propician la transmisión y la prevalencia elevada de la infección, exigen el desarrollo de estrategias de salud pública, siempre y cuando los recursos

lo permitan, para diagnosticar y tratar la infección por *H. pylori* en aquellos individuos con riesgo de desarrollar úlcera péptica o cáncer gástrico, así como para aquellos con dispepsia refractaria a tratamiento.

El empleo de pruebas no invasivas de diagnóstico de *H. pylori* en individuos con enfermedades gastroduodenales, ha demostrado que son herramientas de fácil uso, reproducibles, económicas y ampliamente empleadas en estudios epidemiológicos.<sup>46</sup>

Antes de comenzar la evaluación de los métodos diagnósticos estudiados, el autor considera necesario describir los grupos en los que se dividió la muestra teniendo en cuenta la disponibilidad de dichos métodos:

Grupo 1: 50 pacientes a los que se le realizó la endoscopia, la histopatología, la PRU, el cultivo, la serología ELISA, la serología Western Blot (WB) y la RCP.

Grupo 2: 42 pacientes sometidos a la endoscopia, la histopatología, la PRU, el cultivo y la serología ELISA.

Grupo 3: 81 pacientes a los que se le realizó la endoscopia, la histopatología, la PRU y el cultivo.

Grupo 4: 304 pacientes que se les tuvo en cuenta la endoscopia, la histopatología y la PRU.

En la Tabla 4 se observan los distintos parámetros de eficacia de los métodos diagnósticos estudiados en las enfermedades anteriormente descritas.

Tabla 4. Parámetros de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo de los métodos de diagnóstico para la detección de *Helicobacter pylori* en pacientes con patologías gástricas y duodenales, policlínico 19 de Abril, 2012-2017.

Parámetros*	Gastritis		Úlcera péptica		Lesiones gástricas	
	%	IC	%	IC	%	IC
Prueba rápida de ureasa*						
Sensibilidad	92,0	91,8-92,3	98,6	97,9-99,3	81,3	78,0-84,5
Especificidad	80,7	80,5-81,0	31,6	28,8-34,3	86,8	85,8-87,8
VPP	81,6	81,3-81,8	84,5	83,9-85,2	65,0	62,4-67,6
VPN	91,6	91,4-91,9	85,7	78,4-93,0	93,9	92,8-94,9
Cultivo*						
Sensibilidad	33,8	33,1-34,5	34,6	32,6-36,7	50,0	37,2-62,8
Especificidad	94,4	93,9-95,0	69,2	65,2-73,2	100,0	97,5-100,0
VPP	83,9	82,2-85,6	69,2	65,2-73,2	100,0	75,0-100,0
VPN	62,5	62,1-62,9	34,6	32,6-36,7	90,9	88,6-93,3
Serología ELISA*						
Sensibilidad	93,5	92,4-94,6	92,9	89,2-96,5	66,7	49,7-83,7
Especificidad	73,2	71,9-74,5	60,0	49,7-70,3	75,0	71,8-78,3
VPP	79,6	78,6-80,6	86,7	83,2-90,1	33,3	24,8-41,9
VPN	90,9	89,3-92,5	75,0	62,2-87,8	92,3	88,4-96,2
Serología Western Blot*						
Sensibilidad	95,4	94,2-96,6	100,0	96,4-100,0	100,0	83,3-100,0
Especificidad	25,0	21,8-28,3	100,0	50,0-100,0	14,3	10,6-18,0
VPP	77,4	76,4-78,4	100,0	96,4-100,0	20,0	16,5-23,5
VPN	66,6	58,1-75,2	100,0	50,0-100,0	100,0	75,0-100,0
Reacción en cadena de la polimerasa*						
Sensibilidad	100,0	98,6-100,0	100,0	95,0-100,0	100,0	83,3-100,0
Especificidad	14,3	10,6-18,0	50,0	24,6-75,4	18,80	15,5-22,0
VPP	74,5	73,3-75,6	90,9	86,3-95,6	18,80	15,5-22,0
VPN	100,0	75,0-100,0	100,0	50,0-100,0	100,0	83,3-100,0

Leyenda: VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo. IC: Intervalo de confianza del 95%. \*: La histopatología fue considerada como regla de oro. Fuente: MPRD (Anexo 3).

Los resultados demuestran valores de sensibilidad superiores al 92% para todas las pruebas en los pacientes con las gastritis y las úlceras, excepto el cultivo, que resultó ser la prueba de menor sensibilidad (33,8%). Este parámetro superó el 95% en las pruebas de RCP y la serología por el método de western blot, para las gastritis y las úlceras. La sensibilidad de la PRU, del cultivo y la serología por el método ELISA, se afectó ante las lesiones gástricas

pre malignas y el cáncer gástrico, la cual osciló entre el 50% y el 84,5%, sin embargo la prueba de RCP y la serología WB mostraron una sensibilidad del 100%.

La especificidad de estas pruebas fue variable con tendencia a la disminución en la serología WB y la RCP para el diagnóstico de las gastritis y las lesiones gástricas, así como la PRU para las úlceras. El cultivo, sin embargo, mostró los mejores valores de especificidad para las gastritis y las lesiones gástricas, mientras que la PRU y la serología ELISA se mantuvieron entre 71-100%. En el caso de las úlceras, los mejores resultados se obtuvieron al emplear la serología WB.

Las comparaciones en el presente estudio, se realizaron asumiendo el examen histopatológico como regla de oro, que tuvo entre sus limitantes el número de biopsias analizadas, pero la tinción de giemsa permitió identificar con mayor facilidad este microorganismo, y actualmente es una de las tinciones más recomendadas para esta finalidad. Otros aspectos a tener en cuenta para aumentar la sensibilidad del método son la toma de varias muestras (al menos dos) de diferentes localizaciones (antro y cuerpo), así como realizar el procesamiento del tejido con reactivos y tinciones que garanticen la calidad de la prueba.

Lee y colaboradores en Corea del Sur, refieren que en pacientes sin tratamiento una biopsia de la incisura puede tener una sensibilidad superior al 90%. La recomendación actualizada del mapeo de Sydney, sobre todo en los pacientes infectados de forma crónica, con metaplasia intestinal o atrofia, es que se obtengan varias muestras, que se inicien en el antro, y se extiendan por la curvatura menor, aunque no es un buen sitio para investigar *H. pylori*, a diferencia de la curva mayor.<sup>69</sup>

Con respecto a la histopatología, existen diferentes procedimientos para su análisis. Kocsmar y colaboradores en Hungría estudian 2896 biopsias y muestran que las tinciones estándar de giemsa tienen una menor sensibilidad (83,3%) que la IHQ (98,8%) y la hibridación con fluorescencia *in situ*, del término Fluorescence *in situ* hybridation en inglés (98,9%).<sup>114</sup> Esta

última, según Demiray y colaboradores en Turquía, se ha convertido en una técnica confiable para detectar la infección por *H. pylori*, además de que permite conocer la susceptibilidad a la claritromicina.<sup>187</sup> Hartman y colaboradores en Estados Unidos comparan las tinciones de rutina con la IHQ y notan que la sensibilidad de las tinciones habituales es de 62%, mientras que la de la IHQ oscila en un intervalo entre 97- 100%.<sup>188</sup>

Dos estudios realizados en La Habana, utilizan el cultivo como técnica de referencia para el diagnóstico de la infección y muestran parámetros de sensibilidad de la histopatología entre un 70,4% y un 83% y de especificidad de un 74,3% y un 25%.<sup>149,151</sup> Sin embargo, otros estudios en Irán y Nepal, muestran valores superiores de sensibilidad de un 100%, un 95,1% y un 94% y de especificidad de un 90%, un 100% y un 94% respectivamente, para esta misma técnica.<sup>108,115,189</sup>

Las diferencias en los resultados en cada una de las investigaciones pueden obedecer a la prueba prefijada como referencia. Se recomienda el empleo de una combinación de al menos dos métodos, utilizando como referencia la asociación entre la histopatología y la PRU, el cultivo y la PRU o la histopatología y el cultivo.<sup>3,20</sup>

Si bien el número de biopsias analizadas por la histopatología restringe los resultados de la presente investigación, al comparar los métodos empleados con la prueba de referencia se corrobora una sensibilidad aceptable. Esto avala su uso como técnicas alternativas en el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, dejando el cultivo para la confirmación de los casos.

No obstante, se emplearon otros parámetros como el área bajo la curva ROC y el índice kappa para avalar la utilidad de los métodos estudiados.

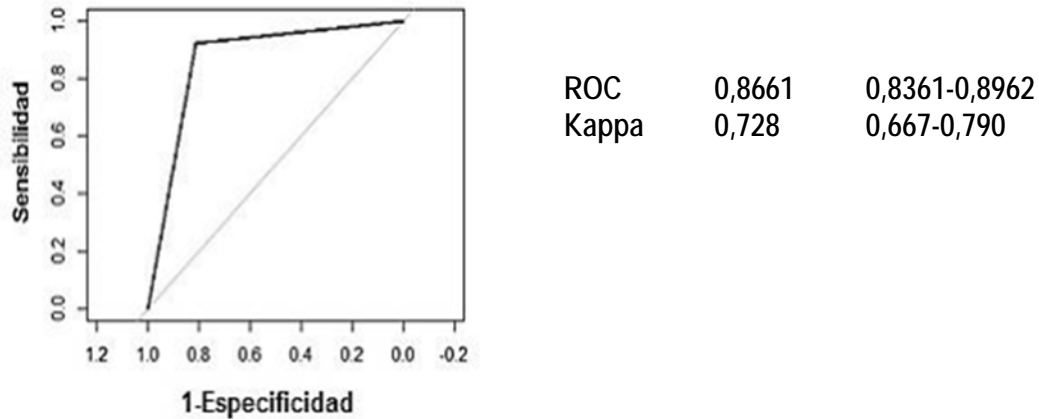
La PRU es una prueba diagnóstica que se destaca por su simplicidad, rapidez y eficacia. La misma ha sido empleada ampliamente,<sup>119</sup> aunque actualmente, en las instituciones cubanas con servicios de endoscopia digestiva, su disponibilidad está limitada. Un estudio realizado en Santiago de Cuba, encuentra un 66,7% de positividad con el empleo de la PRU.<sup>162</sup> Sin

embargo, Pourakbari y colaboradores en Irán informan que esta prueba puede mostrar sensibilidades de un 100%.<sup>108</sup> Dolak y colaboradores, realizan un estudio multicéntrico prospectivo en Austria para evaluar un nuevo ensayo de PRU (preOx-HUT). Sus parámetros de sensibilidad del 85%, de especificidad del 94% y la posibilidad de su empleo aun cuando los pacientes estén recibiendo tratamiento con IBP, muestran que es una prueba diagnóstica de utilidad para su futuro empleo ante la sospecha de la infección por *H. pylori*.<sup>142</sup> Otro estudio conducido por Cho y colaboradores en Corea del Sur, analiza los factores que influyen en la eficiencia diagnóstica de la PRU y compara los resultados de las biopsias de cuerpo y antro gástrico en 310 pacientes *H. pylori* positivos. El análisis multivariado demuestra que en pacientes mayores de 50 años con atrofia gástrica severa, las biopsias de la mucosa del cuerpo gástrico optimizan la eficiencia de la detección de *H. pylori* a través de una reacción más rápida de la PRU.<sup>190</sup>

Las sensibilidades obtenidas en el presente estudio se encuentran en un intervalo entre el 84,6-98,6%. Aunque Choi y colaboradores en Corea del Sur, describen que la sensibilidad de la PRU en las úlceras pépticas sangrantes es baja,<sup>191</sup> en esta investigación la sensibilidad al diagnosticar las úlceras pépticas resultó ser de 98,6% ya que ninguno de los pacientes estudiados presentaba signos de sangrado activo.

En la Figura 1 se muestra la curva ROC de la PRU. Estos resultados se calcularon con los 477 pacientes (grupos 1-4). La prueba mostró un área bajo la curva de 0,8661 (IC: 0,8361-0,8962), con una eficacia que se clasifica como buena. El índice kappa mostró igualmente una fuerza de concordancia buena frente al patrón de oro. A la izquierda se observa la representación de la curva ROC. A la derecha se muestran los valores de área bajo la curva y concordancia (índice kappa).





Fuente: Tabla 4.

Figura 1. Comparación de la eficacia de la prueba rápida de la ureasa con respecto a la histopatología, policlínico 19 de Abril. 2012-2017. (n=477).

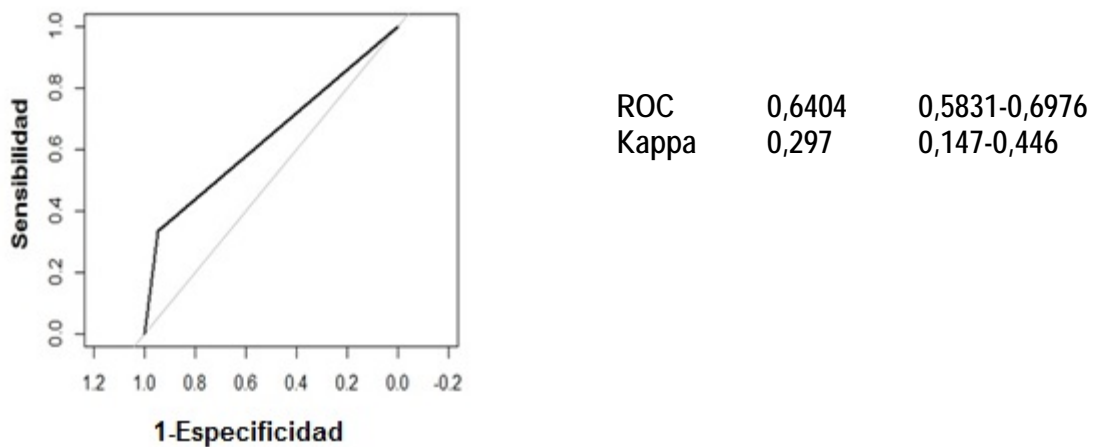
El cultivo, es un método laborioso, de muchos requerimientos y no se encuentra disponible en todos los laboratorios de microbiología. Aporta numerosas ventajas en el estudio de la bacteria, como son el conocimiento de la susceptibilidad a los antimicrobianos y la caracterización de los aislamientos con fines epidemiológicos.<sup>3</sup>

Uribe y colaboradores en Colombia al cultivar muestras de biopsias obtenidas del antro y cuerpo del estómago de 72 pacientes, logran aislar *H. pylori* en 16 de ellos; siete presentan crecimiento en el antro, cuatro en el cuerpo y cinco en el antro y el cuerpo del estómago.<sup>174</sup>

En el presente estudio, la sensibilidad del cultivo fue de 33,8-50%. Siddique y colaboradores en Kuwait describen factores específicos que disminuyen la sensibilidad de esta técnica y de otros métodos de detección directa, como son: la baja densidad del microorganismo y la

desigual distribución de la bacteria en el estómago.<sup>185</sup> Por tales motivos, el cuarto consenso brasileño de *H. pylori* recomienda tomar varias biopsias.<sup>20</sup>

En la Figura 2 se muestran los valores obtenidos del área bajo la curva e índice kappa del cultivo. Estos resultados se calcularon con 173 pacientes (grupos 1-3). La curva ROC exhibió un valor de 0,6404 (IC: 0,5831-0,6976), con una eficacia que se clasifica como regular. El índice kappa mostró igualmente una fuerza de concordancia débil de la prueba frente al patrón de oro. A la izquierda se evidencia la representación de la curva ROC. A la derecha se observan los valores de área bajo la curva y concordancia (índice kappa).



Fuente: Tabla 4.

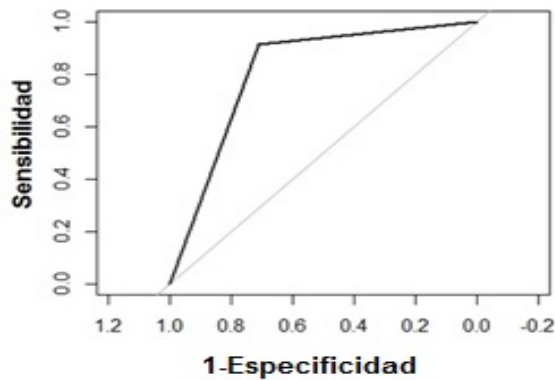
**Figura 2. Comparación de la eficacia del cultivo con respecto a la histopatología, policlínico 19 de Abril, 2012-2017. (n=173).**

A pesar de los resultados anteriores, el cultivo fue la técnica de mayor especificidad diagnóstica, lo que ratifica su utilidad como método confirmatorio. Aunque la sensibilidad de esta prueba varía entre los diferentes laboratorios y depende de diversos factores como los medios de cultivo, suplementos, condiciones de microaerofilia, entre otros, hay que tener en cuenta que posibilita evaluación de la sensibilidad a diferentes antibióticos a través de un

antibiograma. Por su alto costo, no se indica de rutina su realización para diagnóstico de la infección ya que suele ser suficiente con la realización de otras pruebas; tampoco es indispensable para iniciar un tratamiento, pues hoy en día los tratamientos se han estandarizado, en base a estudios múltiples de sensibilidad a los antimicrobianos.<sup>128,130,192</sup>

La detección serológica de la infección por *H. pylori*, constituye uno de los principales métodos de diagnóstico no invasivos que se emplea en estudios epidemiológicos para determinar la prevalencia y la edad de adquisición de la infección en diferentes poblaciones. La técnica permite además, la pesquisa de los pacientes que sufren de dispepsia antes de realizarles la endoscopia y el seguimiento a largo plazo de las terapias de erradicación, cuando se utilizan técnicas serológicas cuantitativas.<sup>110</sup>

Al comparar la serología ELISA con la histopatología, la técnica mostró un área bajo la curva de 0,8130 (IC: 0,7348-0,8912), que la cataloga con una eficacia buena, con un valor de concordancia obtenido de 0,65 (IC: 0,495-0,806) (Figura 3). Estos resultados se calcularon con 92 pacientes (grupos 1 y 2). A la izquierda se evidencia la representación de la curva ROC. A la derecha se muestran los valores de área bajo la curva y concordancia (índice kappa).



ROC	0,8130	0,7348-0,8912
Kappa	0,650	0,495-0,806

Fuente: Tabla 4.

**Figura 3. Comparación de la eficacia de la serología ELISA con respecto a la histopatología, policlínico 19 de Abril, 2012-2017. (n=92).**

En un estudio similar en Japón, se compara la serología con el estudio histológico de la biopsia gástrica y se encuentra un 89,4% de coincidencia entre ambas técnicas. Se demuestra además que la inmunoglobulina contra *H. pylori* para la que se obtiene mejor sensibilidad y especificidad diagnóstica es la IgG.<sup>193</sup>

Piroozmand y colaboradores en Irán, comparan el nivel de anticuerpos de IgG de *H. pylori* por la serología ELISA, en dos fluidos corporales diferentes, el suero y la saliva. El análisis incluye a 123 pacientes, de los cuales el 49,6% son positivos a la infección por *H. pylori*, de acuerdo a los resultados de la histopatología. Sorprendentemente, la detección de IgG en saliva muestra una mayor sensibilidad y especificidad, (85% y 82%), que en el suero, (75% y 79%).<sup>194</sup>

Estudios realizados en Cuba, obtienen una elevada sensibilidad para la serología ELISA como método diagnóstico de la infección por *H. pylori* (88,9% y 98%) respectivamente y una pobre especificidad (60% y 34%), al emplear como prueba de referencia el cultivo microbiológico.<sup>149,151</sup> Sin embargo, Corrales y colaboradores en el IPK, desarrollan un ELISA propio a partir de antígenos autóctonos que muestra un comportamiento satisfactorio al

compararlo con el sistema comercial ELISA-IBL, revelando una sensibilidad y especificidad en el rango de 92,6% y 93,2%, respectivamente.<sup>195</sup>

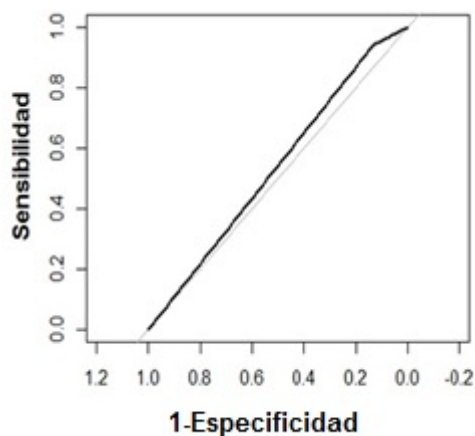
En un estudio iraní, por su parte, el sistema ELISA muestra una sensibilidad del 62% y una especificidad del 80% respectivamente. Cuando se evalúan la IgA y la IgM, estas muestran un desempeño pobre y aun cuando la RCP fue positiva, estos anticuerpos resultan negativos en todos los casos.<sup>108</sup>

A pesar de que la sensibilidad de las pruebas serológicas puede variar entre un 90-97%, y la especificidad entre un 50-96%,<sup>89,119,122</sup> los resultados obtenidos avalan su empleo. Especialmente en individuos discapacitados se prefiere el uso de las pruebas serológicas a otras técnicas invasivas como la endoscopia y la toma de biopsia.<sup>196</sup> Además, este sistema serológico, constituye una opción alternativa para orientar al médico especialista cuando la endoscopia no está disponible o no se justifica por el uso reciente de antibióticos, presencia de sangramiento digestivo, de atrofia o de cáncer gástrico.

Los sistemas comerciales serológicos WB, por su parte, exhiben marcada variabilidad y su exactitud se compara mediante el uso de muestras séricas de referencia. Existen, sin embargo, varios sistemas comerciales validados con una exactitud por encima del 90%.<sup>197</sup>

En una comparación entre tres sistemas diagnósticos serológicos (Helicoblot 2.1 de MP Diagnostics, Santa Ana, CA, EE.UU., Premier *H. pylori* IgG de Meridian BioScience, Cincinnati, OH, EE. UU., y Hexagon *H. pylori* de Human, Wiesbaden, Alemania, en 285 participantes a los que se le aplica el método de detección de antígenos en heces IDEIA™ Hp STAR™ (Oxoid Ltd, Basingstoke, Inglaterra) como referencia, se obtiene una mejor eficacia con el Helicoblot 2.1.<sup>198</sup>

El Helicoblot 2.1 (Genelabs Diagnostics, Singapur) es una herramienta serológica que permite identificar marcadores antigénicos específicos de *H. pylori*, los cuales podrían proporcionar información de utilidad pronóstica, pues su presencia parece asociarse a un riesgo menor de cáncer gástrico (OR = 0,4 95% CI: 0,1–0,9), como es la proteína de bajo peso molecular (35 kDa) o un riesgo elevado (OR = 2,7, 95% CI: 1–7,1), como es el caso de la proteína VacA.<sup>199</sup> En el presente estudio, al emplear la prueba serológica WB, Helicoblot 2.1 de Alemania se mostró un área bajo la curva de 0,5373 (IC: 0,4396-0,6349), con una eficacia mala y una fuerza de concordancia débil frente a la prueba de referencia (Figura 4). Estos resultados se calcularon con 50 pacientes (grupo 1). A la izquierda se observa la representación de la curva ROC y a la derecha los valores de área bajo la curva y concordancia (índice kappa).



ROC	0,5373	0,4396-0,6349
Kappa	0,255	-0,086-0,597

Fuente: Tabla 4.

**Figura 4.** Comparación de la eficacia de la serología western blot para la detección de antígenos específicos a *H. pylori* con respecto a la histopatología. Policlínico 19 de Abril. 2012-2017. (n=50).

Las discrepancias entre la serología por WB y la histología, que se considera como técnica de referencia, se pueden deber al hecho de haber realizado este proceder diagnóstico a solamente 50 pacientes, a expensas de una sola muestra de biopsia gástrica, lo que incide en el aumento

de casos negativos por histopatología y positivos por la serología WB. Por otra parte, el hecho de que los anticuerpos IgG anti-*H. pylori* pueden perdurar durante un largo período de tiempo después de la infección, hacen que el método sea poco confiable. Su principal desventaja radica en no poder diferenciar la infección activa de una exposición previa al microorganismo, lo que pudiera determinar la obtención de falsos positivos.<sup>119,122</sup>

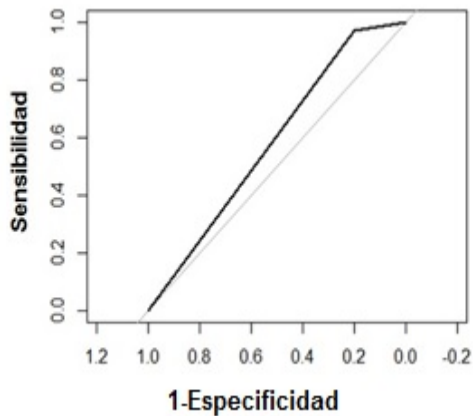
La utilidad del sistema de WB se avala por varios estudios,<sup>198,199</sup> pero es una técnica que requiere de equipamiento especializado y de personal entrenado para su interpretación.

La técnica de RCP, permite detectar material genético procedente de *H. pylori*. De esta forma, se puede interpretar que pequeñísimas cantidades de ADN pueden ser detectadas, produciendo resultados falsos positivos si no son adecuadas la limpieza y la desinfección del endoscopio, las pinzas de biopsia u otro material previamente en contacto con *H. pylori*.

Enzo y colaboradores, refieren que la RCP es más sensible para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* que la histopatología por sí sola, la IHQ o el cultivo, independientemente que la prueba se realice bajo el consumo de IBP.<sup>200</sup> Morilla desarrolla una RCP-TR y analiza su utilidad en comparación con el cultivo y la PRU para la detección de *H. pylori* en biopsias gástricas. De 200 pacientes involucrados en este estudio, 91 resultan *H. pylori* positivos. Esta RCP-TR permite la cuantificación en un menor tiempo de diagnóstico y detecta hasta 10 copias del gen *ureA* de *H. pylori*; con un límite lo suficientemente bajo para proponer su uso ante muestras de calidad pobre. Los resultados son satisfactorios en términos de sensibilidad, de especificidad y de la facilidad del procesamiento, pero no permite la detección de mutaciones en el ADN asociadas con la resistencia antibiótica.<sup>153</sup>

Alonso y colaboradores en La Habana, obtienen una RCP con una sensibilidad del 70,4 %, una especificidad del 88,6%, un VPP del 90,5% y un VPN del 65,9%. Los niveles bajos de eficacia pudieran deberse al hecho de haber asumido el cultivo como regla de oro.<sup>149</sup>

En la presente investigación el área bajo la curva fue de 0,5853 (IC: 0,4766-0,6940) y el índice kappa de 0,259, con una eficacia que se clasifica como mala y una fuerza de concordancia débil (Figura 5). Estos resultados se calcularon con 50 pacientes (grupo 1). A la izquierda se observa la representación de la curva ROC y a la derecha los valores de área bajo la curva y concordancia (índice kappa).



ROC	0,5853	0,4766-0,6940
Kappa	0,259	-0,106-0,625

Fuente: Tabla 4.

Figura 5. Comparación de la eficacia de la RCP para la detección de antígenos específicos a *H. pylori* con respecto a la histopatología, policlínico 19 de Abril, 2012-2017. (n=50).

Si bien el método encuentra tres casos positivos con histopatología negativa, lo que habla a favor de la capacidad de detección de la técnica, la falta de normas consensuadas sobre la metodología empleada, dificulta la comparación de los resultados obtenidos por otros equipos de investigadores. Esta es una técnica de precio elevado, que requiere de un equipo sofisticado y de un personal experimentado. Esta prueba diagnóstica debe considerarse como una nueva



regla de oro para detectar la infección por *H. pylori* en biopsias gástricas y una herramienta clave para refinar la detección del microorganismo en un futuro cercano, ya que ayuda a esclarecer el diagnóstico en casos dudosos y simultáneamente, orientar un régimen terapéutico exitoso.<sup>200</sup>

En la tabla 5 se evidencia la comparación de los diferentes métodos diagnósticos teniendo en cuenta los parámetros del área bajo la curva ROC y el índice kappa.

**Tabla 5. Comparación de los parámetros del área bajo la curva ROC y el índice kappa de los métodos empleados para el diagnóstico de *Helicobacter pylori*, policlínico 19 de Abril, 2012-2017. (n=477).**

Métodos diagnósticos	Comparación de valores área bajo la curva e índice kappa*		Valor de p
Prueba rápida de ureasa/Cultivo	ROC	0,8661/0,6404	0,0000*
	Kappa	0,728/0,297	
Prueba rápida de ureasa/Reacción en cadena de la polimerasa	ROC	0,8661/0,5853	0,0000*
	Kappa	0,728/0,259	0,0129*
Prueba rápida de ureasa/Serología Western Blot	ROC	0,8661/0,5373	0,0000*
	Kappa	0,728/0,255	0,0074*
Serología ELISA/Cultivo	ROC	0,8130/0,6404	0,0005*
	Kappa	0,650/0,297	0,0013*
Serología ELISA/ Reacción en cadena de la polimerasa	ROC	0,8130/0,5853	0,0012*
	Kappa	0,650/0,259	0,0530
Serología ELISA/Serología Western Blot	ROC	0,8130/0,5373	0,0000*
	Kappa	0,650/0,255	0,0387*
Cultivo/ Reacción en cadena de la polimerasa	ROC	0,6404/0,5853	0,0000*
	Kappa	0,297/0,259	0,8500
Cultivo/Serología Western Blot	ROC	0,6404/0,5373	0,0000*
	Kappa	0,297/0,255	0,8249

\*La comparación se realiza entre dos métodos abarcando las combinaciones más relevantes de acuerdo al valor de p obtenido que se consideró significativo cuando p <0,05. Fuente: Tabla 4, figuras 1-5.

Aunque todas las pruebas disponibles ofrecen ciertas ventajas en el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, una sola prueba no es suficiente para realizar el diagnóstico definitivo. Por esta razón, algunos expertos recomiendan como prueba patrón la positividad en al menos dos

pruebas diferentes.<sup>3,15,20</sup> Según los resultados de la comparación de métodos empleados en el estudio, la PRU y la serología ELISA son pruebas que en el entorno evaluado poseen valores de sensibilidad, área bajo la curva e índice kappa con un desempeño bueno y que gozan además de una mayor rapidez y facilidad de empleo. Por lo anteriormente expuesto estas pruebas, siempre que estén disponibles, pueden considerarse elegibles para que sean aplicadas en la APS.

Un estudio realizado en adultos con síntomas dispépticos, en un policlínico de la APS, municipio Guanajay, Artemisa, muestra una eficacia adecuada del sistema ELISA en el diagnóstico, con una coincidencia alta entre los porcentajes de positividad de anticuerpos IgG anti-*H. pylori* y la histología (79-86%), la PRU y la detección del antígeno fecal (93-95%).<sup>195</sup>

Es importante considerar que en las pruebas que dependen de la toma de biopsia gástrica, la sensibilidad puede afectarse principalmente por el número de bacterias presentes en la biopsia; por lo que deberá llegarse a un consenso sobre de la localización y el número de biopsias necesarias para un diagnóstico correcto.

### **Conclusiones parciales del segundo estudio**

La prueba rápida de ureasa y la serología ELISA mostraron los mejores parámetros de eficacia, área bajo la curva e índice Kappa, lo que sugiere su empleo en la APS. La serología Western Blot y la reacción en cadena de la polimerasa a pesar de mostrar buena sensibilidad, se obtuvieron valores inferiores de área bajo la curva e índice de Kappa. El cultivo ostentó resultados intermedios de área bajo la curva e índice de Kappa.

### III.3. Análisis y discusión del tercer estudio. Exploración del conocimiento de un grupo de expertos sobre el empleo de los métodos diagnósticos para la infección por *Helicobacter pylori* en adultos con síntomas digestivos en los distintos niveles de atención

Con la finalidad de obtener elementos para la propuesta de un algoritmo para el diagnóstico de *H. pylori* en adultos con sintomatología digestiva, se presentan los resultados de un cuestionario aplicado a expertos que participaron como jueces en la validación de contenido y expusieron sus opiniones y experiencias sobre diferentes tópicos relacionados con los métodos para la detección de *H. pylori*.

La tabla 6 muestra el coeficiente alfa de Cronbach obtenido en el estudio.

**Tabla 6. Estadístico de fiabilidad de cuestionario aplicado a los expertos encuestados.**

Alfa de Cronbach*	Alfa de Cronbach basada en los elementos tipificados	N de elementos
0.827	0.872	50

\* Fuente: Anexo 4.

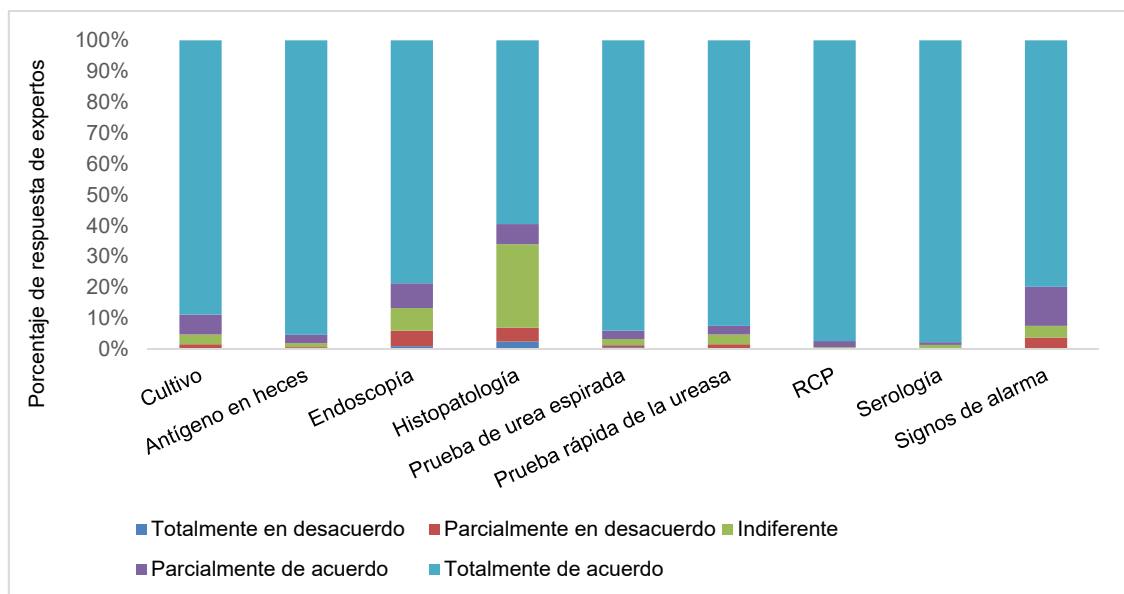
El instrumento muestra un valor de  $\alpha = 0,827$ , superior al mínimo aceptable que es  $0,7$ ,<sup>201</sup> lo que indica una buena consistencia interna. El número de elementos corresponde al número de preguntas consideradas en dicho instrumento. Esta evaluación constituye un indicador de validez de contenido del instrumento de recogida de datos o de información; de ahí que resulte de gran utilidad en la valoración de aspectos de orden radicalmente cualitativo.<sup>139</sup>

Galicia y colaboradores en México, describen las ventajas que ofrece la validación del contenido de instrumentos de investigación a través de la técnica del juicio de expertos y concluyen que el uso de estas herramientas facilita la organización de la información en aspectos por dimensiones, así como el registro de la opinión de los jueces por las diferentes

categorías.<sup>202</sup> Cabero y colaboradores, definen al juicio de expertos como una estrategia con múltiples ventajas entre las que se encuentran la calidad teórica de la respuesta, el nivel de profundización de la valoración que se ofrece, su facilidad de puesta en acción, la no exigencia de muchos requisitos técnicos y humanos para su ejecución.<sup>140</sup>

La recogida de información pormenorizada sobre el tema sometido a estudio es de gran utilidad para determinar el conocimiento sobre temáticas difíciles, técnicas no invasivas que han sido poco aplicadas en el contexto cubano, así como la visión sobre nuevas estrategias para alcanzar consenso en los temas más controversiales.

La Figura 6 muestra los resultados obtenidos en lo concerniente al criterio de los expertos participantes sobre tópicos relacionados con los métodos de diagnóstico de la infección por *H. pylori*.



Fuente: Anexo 4

Figura 6. Comportamiento de la opinión de los expertos de los tres niveles de salud sobre temas relacionados con los métodos empleados para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* (n=50).

La mayoría de los expertos encuestados (60-100%) plantearon su acuerdo con los aspectos evaluados; lo que indica que los profesionales participantes poseen una amplia experiencia y conocimiento de las diferentes técnicas empleadas en el diagnóstico de las afecciones causadas por *H. pylori*. Se observó acuerdo entre los expertos en los temas relacionados con la PRU, el cultivo, la serología, la PUE, la RCP, la detección de antígenos en heces y los signos de alarma, mostrándose cierto grado de disconformidad con las cuestiones planteadas sobre la histopatología y el método endoscópico, principalmente en lo que respecta a la edad a partir de la cual un paciente con signos, síntomas y antecedentes familiares debe realizarse una endoscopia, el número de biopsias a tomar y su localización, así como el empleo de tinciones especiales y la utilidad de la IHQ (Anexo 4).

La escala de Likert de cinco puntos basada en el acuerdo/desacuerdo total o parcial, así como la indiferencia ante las cuestiones planteadas y el cálculo del alfa de Cronbach, permitieron cuantificar la correlación existente entre los ítems que componen el cuestionario como una forma sencilla y confiable para la validación del mismo.<sup>203</sup>

La solución para los desacuerdos debe encaminarse a promover el intercambio con los especialistas involucrados en las temáticas abordadas, a buscar el consenso entre los expertos y a elaborar las guías de práctica clínica.

El manejo de la infección por *H. pylori* en algunas regiones del planeta ha alcanzado un desarrollo significativo, atribuible al grupo de estudio europeo de *H. pylori*, que tomó su primera iniciativa en 1996 en Maastricht de reunir expertos en la temática. Estos profesionales hicieron recomendaciones para el manejo clínico y el diagnóstico de la infección que se mantienen hasta el día de hoy.<sup>204</sup> Desde entonces, estas convenciones de Maastricht se repiten cada 4-5 años, con la finalidad de actualizar los consensos, el último fue el quinto y se celebró en el 2017.<sup>3</sup> Diferentes intentos en Alemania e Italia para estandarizar el diagnóstico y el tratamiento de la

infección por *H. pylori* se llevan a varias guías nacionales.<sup>205</sup> Una atención notable se le brinda a los diferentes métodos diagnósticos disponibles para su detección, lo cual incluye la revisión extensiva de las ventajas y limitaciones de cada técnica y su utilidad en diferentes situaciones.<sup>3,205-207</sup>

La PUE y la detección de antígenos en heces resultan promisorias para su empleo en el diagnóstico de la infección. Estas pruebas no se evaluaron en el presente estudio porque no estaban disponibles. No obstante, resulta interesante constatar un 96% de acuerdo entre los expertos sobre la inclusión y la aplicabilidad de dichas técnicas.

Pita y colaboradores en la Habana, conducen una investigación en 391 mujeres en edad reproductiva para tratar de encontrar una posible asociación entre la anemia y la infección por *H. pylori*. Se encuentra un 47,1% de pacientes con la infección y se usó para ello la PUE marcada con carbono 13 (Wagner Analysen Technik GmbH, Germany). Los autores no encuentran asociación entre la presencia de *H. pylori* y la anemia, o el déficit de hierro en las mujeres estudiadas.<sup>208</sup> Este estudio es el único que se encuentra en la revisión de la literatura que avala el uso de la PUE en el contexto cubano, por lo que se imponen más investigaciones que aborden la eficacia de este método diagnóstico a nivel nacional.

Un consenso sobre el manejo de la infección por *H. pylori* en América Latina publicado en el 2014, describe el uso de la PUE con excelentes resultados en distintas situaciones clínicas cuyas sensibilidades y especificidades oscilan entre 88-95% y 95-100%, usando los métodos invasivos como reglas de oro.<sup>209</sup>

Los diferentes consensos de Maastricht presentan datos sobre la utilidad de la PUE en situaciones clínicas específicas.<sup>3,204</sup> El uso y las limitaciones de la PUE se discuten exhaustivamente por la sociedad italiana de gastroenterología y de endoscopía y confirman que la PUE es el mejor método para el diagnóstico no invasivo de la infección por *H. pylori*, con

una sensibilidad del 96% y una especificidad del 93%.<sup>16</sup> Otros consensos y guías que apoyan este criterio,<sup>19, 210</sup> reconocen que la disponibilidad del método es limitada<sup>20</sup> y coinciden en la utilidad de la prueba para verificar la erradicación del microorganismo, al menos cuatro semanas después de finalizado el tratamiento erradicador.<sup>3, 19-21, 211, 212</sup>

En cuanto a la detección de antígenos en heces, los expertos cubanos encuestados muestran un total de acuerdo (96%) con la introducción de este método diagnóstico en el ámbito nacional.

En Cuba, investigadores del IPK, evalúan el desempeño de dos pruebas para la detección de antígenos de *H. pylori* en heces: los sistemas comerciales ELISA SD y el SD BIOLINE en 101 pacientes cubanos con sintomatología digestiva, a los que se le realiza además, la histopatología y la PRU, pruebas que se consideraron como métodos de referencia y sirvieron para notificar un diagnóstico positivo de la infección por *H. pylori*. En el estudio, la sensibilidad fue de un 85,3% para la prueba ELISA SD y de un 75,4% para la prueba SD BIOLINE y ambos sistemas comerciales muestran una especificidad de 92,5%. Los autores plantean además, que el empleo futuro de estas pruebas en la detección de la infección por *H. pylori*, pudiera ser de utilidad, en especial en el ámbito de la APS.<sup>213</sup>

Un estudio en Turquía informa una variabilidad en la sensibilidad de los sistemas de detección de antígenos de *H. pylori* en heces, que varía del 82-95% para el sistema ELISA y del 71-91% para el método inmunocromatográfico,<sup>214</sup> mientras que otro artículo canadiense describe una especificidad fluctúa entre 91-100%.<sup>215</sup> De manera unánime, la prueba de detección de antígenos de *H. pylori* en heces, con anticuerpos monoclonales, se considera como una alternativa en el diagnóstico primario, así como para la evaluación de la terapia de erradicación de *H. pylori*.<sup>3,16,19-21, 211,212</sup>

Existen dos tipos de pruebas de detección de antígenos en heces; uno basado en el sistema ELISA y el otro basado en la inmunocromatografía.<sup>206,207</sup> Estas pruebas no requieren reactivos

químicos caros o equipos específicos, por lo que son menos costosas que la PUE. En especial, los métodos basados en la inmunocromatografía son sencillos y rápidos, no requieren un equipamiento especializado, ni de personal calificado para su realización y por lo tanto son adecuados en situaciones con bajos recursos.<sup>3,204</sup> La eficacia de este método es menor cuando las muestras de heces son diarreicas o líquidas, ya que la especificidad de los antígenos de *H. pylori* se diluye en tales muestras. La temperatura ambiente y el intervalo entre la colección de la muestra y el análisis de la misma también afectan los resultados de la prueba.<sup>3,16,204-207</sup>

En lugares con recursos limitados, la introducción de una prueba validada de detección de antígenos de *H. pylori* en heces es aceptable y cuando están ubicados en los lugares adecuados minimizan el impacto del almacenamiento y el transporte de las muestras sobre la eficacia del estuche diagnóstico.<sup>216</sup>

La serología es otro de los métodos diagnósticos no invasivos para la infección por *H. pylori* sobre la cual los expertos encuestados muestran un 97,4% de total acuerdo con su uso y aplicación en Cuba.

El más reciente consenso de Maastricht considera que, si bien las pruebas serológicas pueden llegar a tener alta sensibilidad y especificidad, la positividad va a depender de la prevalencia de la enfermedad, de la composición antigénica de las cepas circulantes y de las características del hospedero.<sup>3</sup> Por tales razones, las pruebas serológicas tienen una utilidad clínica limitada, e incluso no se sugiere su realización de forma rutinaria.<sup>3</sup> Coelho y colaboradores en el cuarto consenso brasileño sobre el tema, recomiendan la serología para los estudios de pesquiasaje poblacional, especialmente cuando hay presencia de sangramiento gastrointestinal, de gastritis atrófica, de linfoma tipo MALT y de cáncer gástrico.<sup>20</sup>

Por su parte, El-Serag y colaboradores en el último consenso de Houston en el que coinciden expertos de todo Estados Unidos, recomiendan que la serología no se use para la detección



de la infección activa de *H. pylori*.<sup>217</sup> Para ello se basan en varios estudios realizados previamente en su mismo país que demuestran que la serología es la prueba más común para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*,<sup>218</sup> y se usa en el 70% de las 515 700 pruebas que se emplean entre el 2010 y el 2013. De ellas solo 4,2% resultan positivas.<sup>219</sup> Finalmente, y a pesar de la necesidad de confirmar el resultado de las pruebas serológicas en poblaciones con baja prevalencia de la infección,<sup>220</sup> solo se realizó esta confirmación en una minoría de los pacientes (PUE en 16% y detección de antígenos en heces en 11%).<sup>217</sup> Tomando en consideración estos estudios, desde el 2015, varias compañías de seguro americanas consideran la serología, como innecesaria para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*.<sup>219</sup>

El autor se adhiere a lo planteado por los consensos de Maastricht<sup>3</sup> y de Brasil,<sup>20</sup> al reconocer las ventajas de dicho método siempre y cuando se conozcan todas sus limitaciones. En cuanto a la técnica serológica basada en western blot, el autor considera que aunque es una técnica sensible, requiere de equipamiento especializado y personal entrenado para su interpretación, por lo que su uso se hace difícil para el procesamiento de un gran número de muestras, al igual que su extensión a los laboratorios de la APS.

La endoscopia es el proceder diagnóstico que permite la realización de las pruebas invasivas para la detección de la infección por *H. pylori* (histopatología, PRU, cultivo y RCP). La mayoría de los expertos encuestados refieren total acuerdo con lo planteado sobre este método (83,3%) (Anexo 4).

La decisión de realizar una endoscopia debe basarse en el contexto clínico del paciente con síntomas dispépticos<sup>19,211</sup>. En países como China, el costo de la endoscopia es bajo y la misma se aplica ampliamente como primera opción o como una alternativa, lo que está sujeto a la voluntad del paciente.<sup>221</sup> Sin embargo, el cuarto consenso de Maastricht indica, el uso de

la endoscopia para aquellos pacientes mayores de 40 años de edad con síntomas de alarma como pérdida de peso, anemia, disfagia, masas viscerales o abdominales, entre otros.<sup>2</sup>

En los últimos años se han abordado en los consensos de Kyoto y China las bondades de la endoscopia con imagen aumentada. Dicho proceder permite la identificación en la mucosa de los cambios que puedan llevar a un mayor riesgo de neoplasia gástrica. Con el desarrollo de estas técnicas, es posible detectar la infección por *H. pylori*, sin embargo, las mismas requieren instrumentos especiales y un endoscopista con experiencia, porque su precisión y especificidad es variable para el diagnóstico de dicha infección. Por lo tanto, ambos consensos concluyen que, en la actualidad, este método no está recomendado como un método convencional para detectar la infección causada por esta bacteria.<sup>15,21</sup>

De preferencia, prevalece el criterio de evitar la endoscopia y emplear los métodos no invasivos como primera opción,<sup>2,3,16</sup> basándose en el hecho que la invasividad del método de obtención de la biopsia gástrica hace que el paciente decline a la realización de la endoscopia, permaneciendo sin diagnóstico por algún tiempo, lo que pudiera conllevar al desarrollo de formas clínicas severas y complicaciones.<sup>71</sup>

Existen otras limitantes, ya que los pacientes necesitan de preparación para realizar este proceder (dieta blanda sin proteínas la tarde anterior y luego deben mantenerse en ayunas durante varias horas después del proceder) y existe un riesgo elevado de contaminación por algunos virus como el virus de inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis C.<sup>22</sup> Además, el uso de IBP, de antibióticos y de bismuto debe suspenderse de dos a cuatro semanas antes de practicarse cualquier prueba diagnóstica para la infección por *H. pylori*, excepto para la serología.<sup>3,19,20</sup> A pesar que en instituciones de salud se dispone de servicios de endoscopia digestiva alta, sería interesante que basado en la experiencia cubana se determinaran los factores o aspectos a tener en cuenta para recomendar la endoscopia.

Con respecto a la histopatología, método diagnóstico invasivo para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, se muestra la mayor discordancia en las respuestas de los expertos encuestados (60% de acuerdo) (Anexo 4), resultados que coinciden con los de un consenso donde participaron 26 expertos de nueve países del sudeste asiático en los que la histopatología se emplea de manera diferente entre los países y entre las regiones de un mismo país.<sup>223</sup>

En la actualidad, los consensos de Kyoto (2015) y Brasil (2018) recomiendan clasificar la gastritis inducida por *H. pylori* de acuerdo a los sitios gástricos y a los resultados de la histología, ya que los patrones de gastritis, su extensión y la severidad de la inflamación, preconizan los riesgos de padecer de úlcera péptica y de cáncer gástrico. Resaltan además los sistemas de OLGA y OLGIM, como útiles para la estratificación de riesgo de cáncer gástrico, de atrofia o de metaplasia intestinal<sup>15,20</sup> y la clasificación de Sydney modificada para evaluar adecuadamente la gastritis por *H. pylori*.<sup>3,19,212</sup>

El quinto consenso de Maastricht, el cuarto consenso brasileño y el último consenso de Houston, recomiendan para el estudio de la gastritis por *H. pylori* la cantidad mínima estándar de biopsias: dos del antro (curvaturas mayor y menor, 3 cm proximal a la región pilórica), dos del cuerpo y una adicional de la incisura gástrica.<sup>3,20,217</sup>

Con respecto a las tinciones a utilizar, el quinto consenso de Maastricht afirma que la mayoría de los casos de infección por *H. pylori* pueden diagnosticarse a través de las biopsias gástricas, empleando solamente la tinción con histoquímica (HE y giemsa) y que en casos de gastritis crónica activa, de biopsias post tratamiento de linfomas MALT, de formas cocoides y de otros microorganismos que no se puedan identificar con certeza, es recomendable emplear la IHQ.<sup>3</sup> En este sentido, el autor considera que se deben aunar esfuerzos para homogenizar el empleo

del número de biopsias recomendables, así como facilitar la tinción de giemsa como método de coloración sencillo y eficaz para la detección de *H. pylori*.

La PRU fue otro de los métodos diagnósticos de la infección por *H. pylori* que obtuvo excelentes resultados entre los expertos encuestados con un 93,6% de respuestas en total acuerdo (Anexo 4). En Cuba, esta prueba aún no está disponible en todas las instituciones que prestan servicio de endoscopía, por lo que sería recomendable su generalización a partir de la experiencia de profesionales del LNR-IPK, los cuales proveen de una PRU validada a algunos policlínicos y hospitales.

Esta prueba diagnóstica es de primera línea para investigar la infección por *H. pylori*.<sup>21,212</sup> De acuerdo con el cuarto consenso mexicano, durante el procedimiento endoscópico se debe practicar la PRU siempre y cuando no haya contraindicación para realizar la biopsia.<sup>19</sup> Por su parte, el cuarto consenso brasileño recomienda, para una prueba exitosa de PRU, tomar una biopsia del antro y otra del cuerpo gástrico.<sup>20</sup> Sin embargo, no sugiere la PRU para la detección de *H. pylori* después de la terapia de erradicación,<sup>3,20</sup> ya que la densidad de *H. pylori* disminuye y se altera su distribución en el estómago, lo que puede llevar a resultados falsos negativos de la prueba. Estos resultados coinciden con los del consenso asiático de Quach y colaboradores en el que esta prueba fue la más utilizada antes del tratamiento erradicador.<sup>223</sup>

Las respuestas correspondientes al cultivo como método diagnóstico invasivo de la infección por *H. pylori* muestran un 92% de total acuerdo entre los expertos (Anexo 4).

El cultivo, aunque es una prueba onerosa, aún en manos experimentadas, es la antesala de los estudios de resistencia antibiótica para *H. pylori*. Además, el éxito de esta prueba se complica por el uso reciente de IBP o de antibióticos. Por estas razones, es una prueba que no está disponible en la mayoría de los centros médicos.<sup>130</sup>

No obstante, los consensos internacionales consideran que, la realización del cultivo y las pruebas de susceptibilidad son indispensables ante la opción de una segunda línea de tratamiento o de falla del mismo para ajustar la terapia y mejorar la tasa de erradicación de la bacteria.<sup>2,3,16,18,21,29</sup> En este sentido, los expertos encuestados concuerdan que el cultivo es una técnica que debe emplearse en los pacientes con fallas al tratamiento erradicador. En Cuba se ha evidenciado la resistencia a ciertos antimicrobianos empleados en el tratamiento de esta afección<sup>143</sup> y según el criterio del autor, se deben crear las condiciones en algunas instituciones de salud de segundo nivel para implementar el cultivo como prueba confirmatoria y evaluación del tratamiento, principalmente para pacientes adultos.

Las respuestas de los expertos encuestados acerca de la importancia de la RCP en el diagnóstico de la infección por *H. pylori* arroja un total acuerdo sobre el tema (98%) (Anexo 4).

Las pruebas moleculares, como la RCP, aportan una ayuda, no solamente en el campo del diagnóstico de la infección, sino en la tipificación bacteriana, en la detección de los factores genéticos responsables de la virulencia y en la resistencia a los antibióticos, sobre todo después del segundo o tercer fallo de tratamiento.<sup>3,16,20,21</sup> Es un método muy sensible y específico, que permite obtener resultados rápidos y no requiere de un medio especial para el transporte de las muestras. Presenta como ventajas la identificación de *H. pylori* en tejidos embebidos en parafina, en mucosa gástrica fresca o congelada, en heces o en jugo gástrico.<sup>20</sup> En el presente trabajo, si bien los resultados son alentadores, pues introducir esta técnica tendría un valor diagnóstico añadido, se deben probar un número mayor de muestras y amplificar otras regiones conservadas del ADN de *H. pylori*.

Los resultados anteriores permiten integrar las opiniones de los expertos nacionales e internacionales con la evidencia científica en el tema y, de ese modo, generar recomendaciones para la implementación en Cuba de las diversas técnicas de diagnóstico en los diferentes

niveles del Sistema Nacional de Salud. El aval emitido por el equipo de expertos cubanos permitió identificar necesidades, diseñar estrategias y desarrollar previsiones, y es un método que deberá extenderse a todo el país para alcanzar acuerdos entre los especialistas involucrados y reducir en lo posible las incertidumbres y prácticas inadecuadas para llegar al diagnóstico certero de la enfermedad.

### Conclusiones parciales del tercer estudio

El cuestionario sobre métodos diagnósticos de la infección por *H. pylori* aplicado a los expertos seleccionados en los tres niveles de atención, mostró una buena consistencia interna y permitió reconocer como válidos los criterios emanados de los mismos. La PUE y la detección de antígenos en heces, a pesar de que no están disponibles, son de utilidad para el diagnóstico de la infección y para verificar su erradicación. Existieron discrepancias entre los expertos encuestados en cuanto al empleo de la histopatología y la endoscopia, lo que sugiere una actualización de los profesionales de la salud involucrados en estas temáticas.

### III.4 Propuesta del algoritmo diagnóstico

En general, no existe ningún consenso definitivo en cuanto a la definición formal de algoritmo. La mayoría de las definiciones revisadas por el autor, corresponden al campo de la matemática y la programación. No obstante, Joyanes enfatiza que el algoritmo es una secuencia de instrucciones, gracias a la cual pueden llevarse a cabo ciertos procesos y darse respuestas a determinadas necesidades o decisiones.<sup>224</sup>

Varios son los algoritmos en la literatura que se refieren al diagnóstico de *H. pylori*, todos sustentados en el empleo de técnicas disponibles y evaluadas, así como en los elementos importantes relacionados con la gestión del conocimiento y las necesidades de cada región, lo que permite realizar análisis basados en evidencias que faciliten la toma de decisiones.<sup>17,19</sup>

En Cuba, el desarrollo alcanzado por el sistema de salud demanda la necesidad de introducir un algoritmo para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* que abarque todos los niveles de salud, de manera que los profesionales implicados cuenten con las herramientas para la toma de decisiones, a favor de un desempeño exitoso y una visión integral de este fenómeno desde la APS.

Para direccionar las acciones encaminadas a conformar una estructura organizacional que permita realizar el diagnóstico de la infección por *H. pylori* según los niveles de complejidad en la atención de la salud, es importante tener en cuenta algunos aspectos relacionados con la situación en Cuba de las enfermedades relacionadas con este agente.

El nivel de APS lo integran los consultorios de los médicos y la enfermera de la familia que tributan a los policlínicos.

El primer aspecto a tener en cuenta con el paciente que acude al consultorio del médico y la enfermera de la familia con síntomas digestivos y que se sospeche una infección por *H. pylori*, es si el paciente es tributario de un método de diagnóstico invasivo o no. Para dar respuesta a esta interrogante hay que tener en cuenta la edad del paciente y su sintomatología.

McNulty, en una guía de referencia para el manejo de la infección por *H. pylori* en la atención primaria en Inglaterra, refiere que los pacientes mayores de 55 años, con reciente debut de dispepsia inexplicada y persistente de más de cuatro a seis semanas, deben remitirse con urgencia para una endoscopia para excluir el cáncer gástrico.<sup>225</sup> Para Zagari y colaboradores en el último consenso de Italia sobre el tema, la estrategia diagnóstica de *H. pylori* de pesquisar y tratar se aplica a los pacientes menores de 50 años sin síntomas de alarma.<sup>16</sup> El cuarto y quinto consenso de Maastricht establecen el rango de edad a 45 años,<sup>2,3</sup> mientras que un consenso más reciente en Brasil, disminuye el rango de edad a los 40 años.<sup>20</sup> El autor de esta

investigación, al analizar la incidencia de cáncer gástrico en la población cubana durante los años 2009 al 2015, coincide con este último rango de edad, ya que se constatan los mayores registros de esta neoplasia a partir de los 40 años de edad, con predominio en el sexo masculino.<sup>26-32,226</sup> Teniendo en cuenta este análisis con respecto al cuadro clínico de los pacientes estudiados (Tabla 2), los signos de alarma identificados por los expertos encuestados (Anexo 4) y el conocimiento plasmado en los consensos internacionales más actualizados,<sup>3,16,20</sup> el autor propone un algoritmo para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en adultos con síntomas digestivos que acuden a la APS (Figura 7).

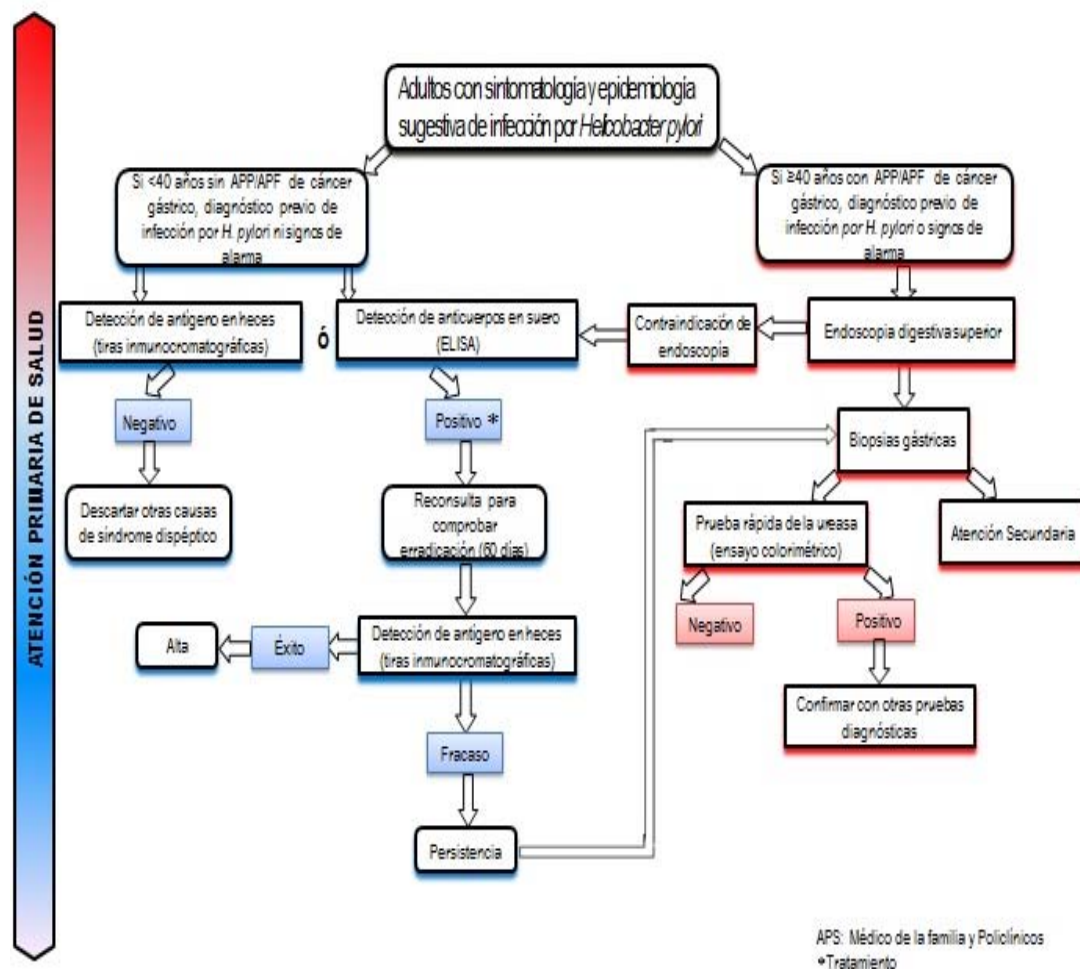


Figura 7. Propuesta de algoritmo para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en adultos en la Atención Primaria de Salud en Cuba.



En este algoritmo se recomienda el empleo de métodos invasivos de diagnóstico de la infección por *H. pylori* en individuos con dispepsia, con 40 años o más, con antecedentes personales o familiares de cáncer gástrico y que presenten signos de alarma de pérdida de peso, la disfagia, la anemia, los vómitos, la hemorragia digestiva o la masa abdominal.

La endoscopia se impone entonces para este grupo de pacientes que se pueden beneficiar de este método diagnóstico en los departamentos respectivos de los policlínicos que cuentan con dicho servicio.

El desempeño obtenido para la PRU en esta investigación y en otra realizada en Cuba,<sup>162</sup> avala su uso en el departamento de endoscopia de los policlínicos como el lugar ideal para su realización. Se impone la generalización de esta prueba a todos los servicios de salud, una vez que se asuma la elaboración de este producto a nivel nacional.

Para aquellos pacientes menores de 40 años, sin antecedentes personales ni familiares de cáncer gástrico, con sintomatología digestiva pero sin síntomas de alarma, el autor propone en primera instancia se evalúe la posibilidad de la introducción de las pruebas rápidas de detección de antígenos en heces, al considerar promisorio su empleo en la APS, tanto para la pesquisa activa de pacientes con sintomatología digestiva, como para la comprobación de la erradicación de la infección, al menos ocho semanas después de terminado el tratamiento; así como la serología ELISA en segundo orden, como alternativa para el diagnóstico de la infección, principalmente para aquellos pacientes tributarios de endoscopia, pero que exista contraindicación absoluta para el uso de la misma. Es importante tener en cuenta, que esta prueba no se recomienda para verificar la erradicación de *H. pylori*, ya que puede continuar positiva hasta un año después de la desaparición de la infección.

La ASS está representada en Cuba por los hospitales, específicamente por los departamentos de anatomía patológica y de microbiología, donde se recomienda procesar las biopsias

gástricas recibidas de los policlínicos para la histopatología y el cultivo respectivamente (Figura 8).

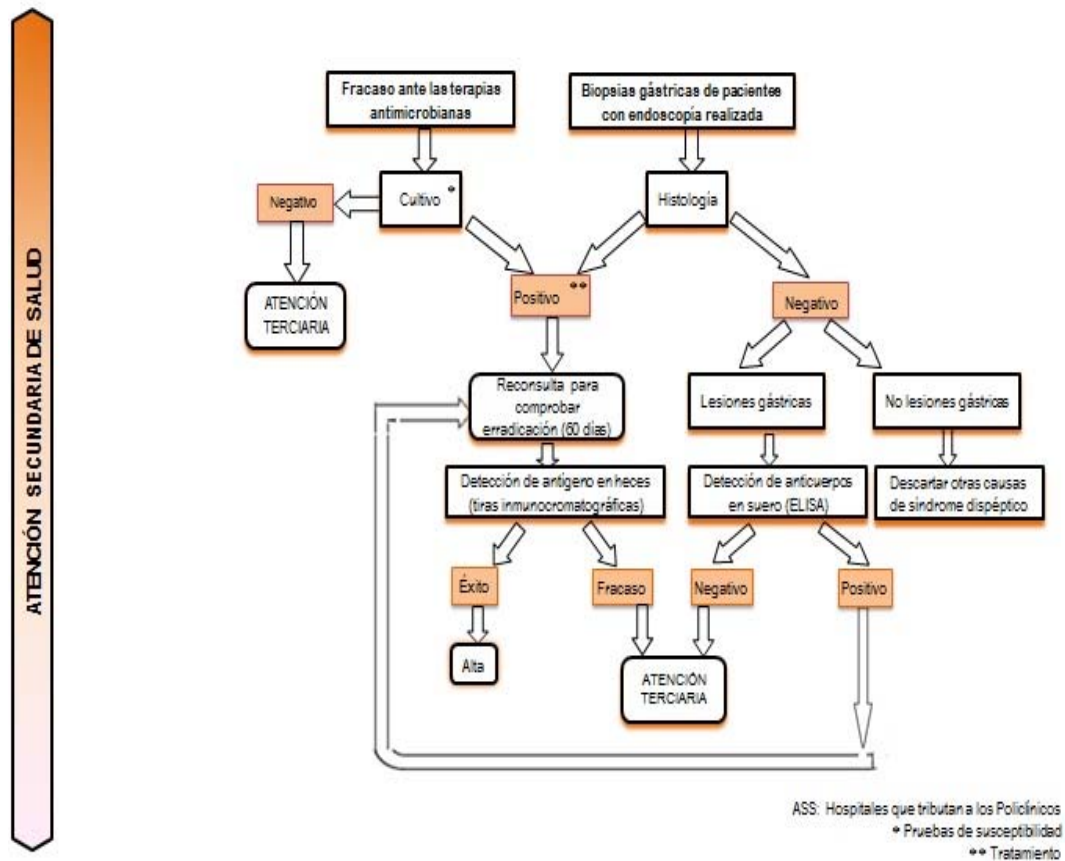


Figura 8. Propuesta de algoritmo para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en adultos en la Atención Secundaria de Salud en Cuba.

La histopatología es un proceder que puede realizarse en todos los departamentos de anatomía patológica de los hospitales a los que tributan los diferentes policlínicos con departamentos de endoscopia. En este tópico se debe trabajar intencionalmente, para lograr un acuerdo entre los patólogos con respecto al empleo de las escalas de clasificación y el manejo de las lesiones gástricas premalignas.

El cultivo es el otro método diagnóstico que se puede realizar en la ASS y varios tratamientos erradicadores previos. A pesar de los requerimientos técnicos, debido a que *H. pylori* es un

microorganismo fastidioso, el presente estudio propone que los laboratorios de microbiología de los hospitales (ASS), sean el escenario ideal para realizar este diagnóstico. Para ello, deben crearse las condiciones que exige el cultivo de este microorganismo, lo cual permitiría realizar las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos, en los casos de recidiva o fallas de tratamiento.

La ATS en Cuba está formada por los institutos de investigación y los hospitales terciarios. En estas instituciones de salud se recomienda valorar el uso de la PUE para comprobar la erradicación de *H. pylori*, tras varios tratamientos erradicadores fallidos, debido a su elevada especificidad, sensibilidad, complejidad técnica y a la excelencia profesional que requiere dicho método diagnóstico (Figura 9).

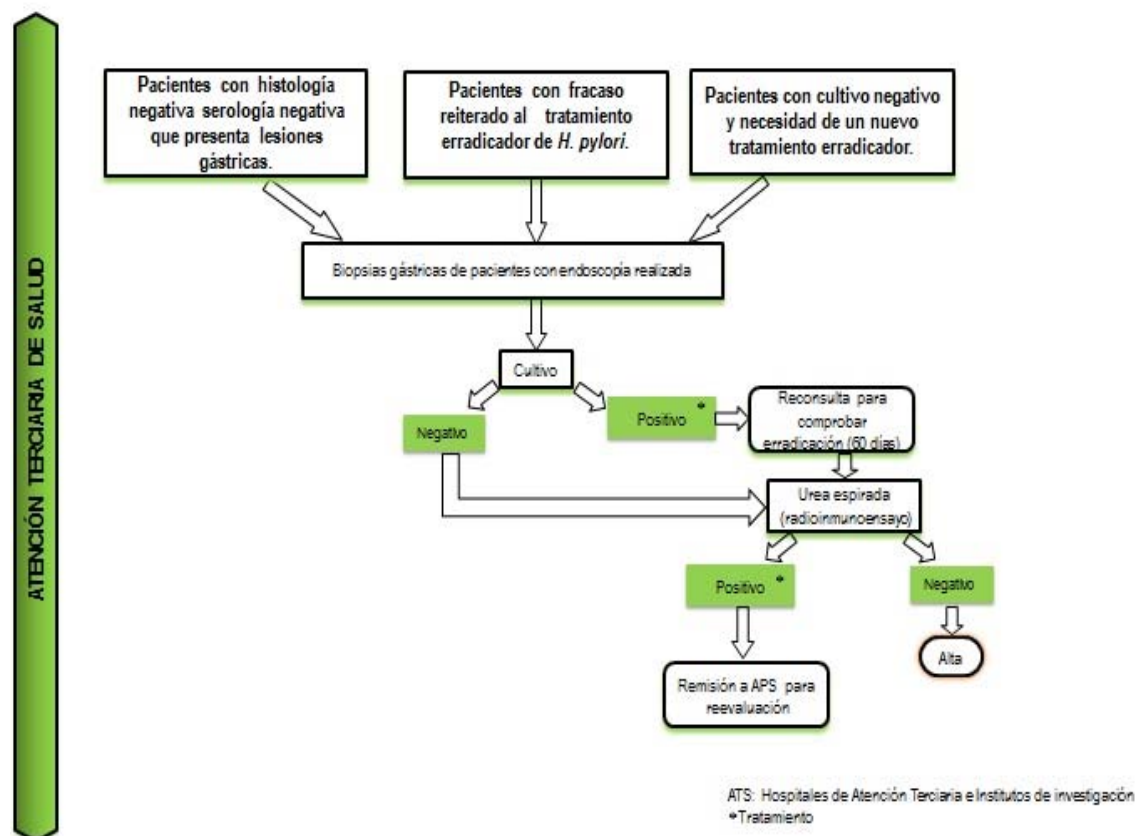


Figura 9. Propuesta de algoritmo para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en adultos en la Atención Terciaria de Salud en Cuba.

En este nivel de atención pueden implementarse otras pruebas moleculares como la RCP para el diagnóstico y la evaluación de la resistencia, así como la detección de marcadores antigénicos específicos a través de la serología WB, una vez que se haya validado la eficacia de estos métodos en un mayor número de pacientes adultos que provengan de diferentes APS. Debido a que la identificación precisa de la infección por *H. pylori* entre individuos asintomáticos y sintomáticos continua siendo un desafío,<sup>119</sup> la implementación de acciones dirigidas a evaluar las técnicas de diagnóstico que permitan obtener nuevas evidencias científicas, su contextualización, así como la optimización de los recursos disponibles, impacta directamente en la calidad de vida de los pacientes y de otros grupos vulnerables.

En el presente estudio se propone un algoritmo para el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de la infección por *H. pylori* donde se interrelacionan los diferentes niveles de atención de salud, teniendo en cuenta la eficacia de los métodos de diagnóstico evaluados, el criterio de los expertos, la evidencia científica de las revisiones sistemáticas, los consensos y las guías internacionales, así como las características de la población cubana en estudio (Figura 10).

La interrelación entre los tres niveles de atención se evidencia en la propuesta de algoritmo diagnóstico para la infección por *H. pylori* en adultos. A partir de la endoscopia (APS) en aquellos pacientes sintomáticos que presentan factores de riesgo se deben tomar varias biopsias gástricas. Una de estas muestras se utiliza para la PRU (APS), otra para la histopatología (ASS) y si existe fallo terapéutico se destina otra muestra para el cultivo (ASS). En el caso que la histopatología demuestre la presencia de lesiones gástricas premalignas o malignas, pero no evidencie la presencia de *H. pylori*, entonces se indicará la serología ELISA (APS). Si el resultado de esta última es negativa, el paciente debe remitirse a la ATS para una PUE.

Como se ha mencionado con anterioridad, el cultivo (ASS) estaría indicado en caso de falla a varios tratamientos erradicadores previos. Una vez impuesto el tratamiento erradicador al

paciente, que se espere el tiempo requerido para la comprobación (6-8 semanas), se indicará la PUE (ATS) para dicha verificación. Si el resultado de esta PUE (ATS) es negativo, se le daría el alta médica al paciente y si el resultado es positivo, se remitiría nuevamente a la APS para una reevaluación, cerrando de esta manera el ciclo del algoritmo diagnóstico propuesto (Figura 10).

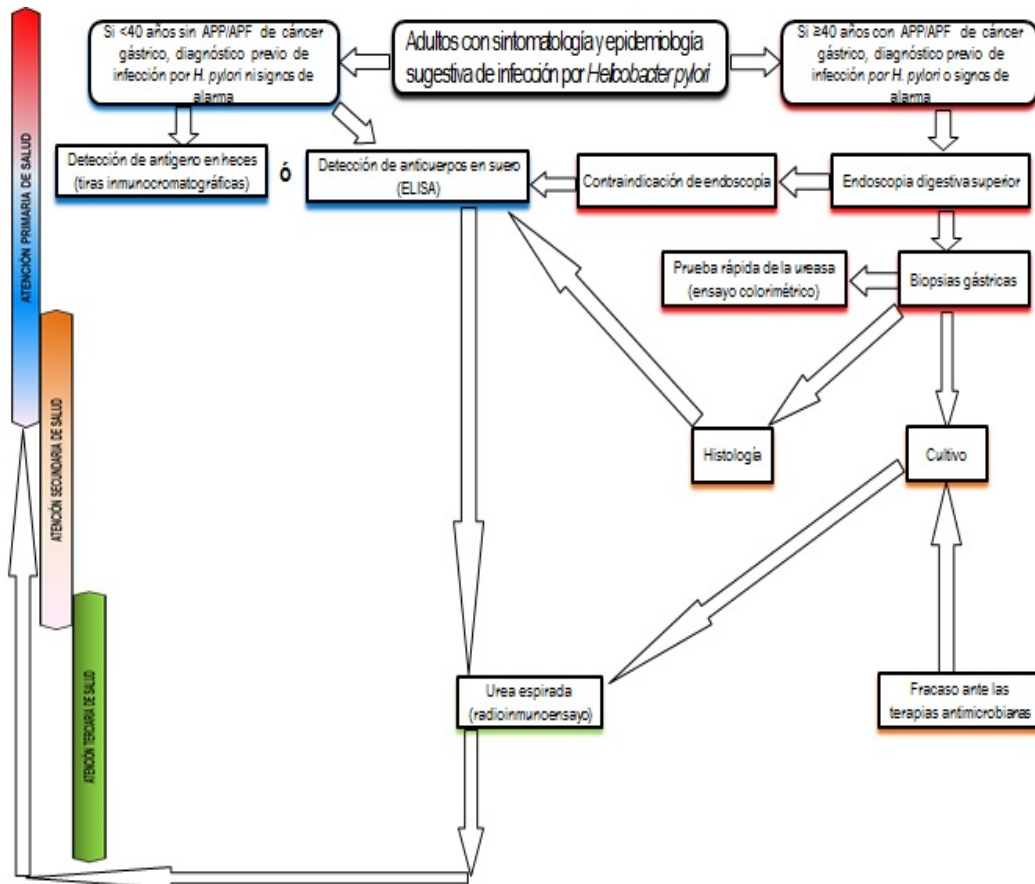


Figura 10. Propuesta de algoritmo para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en adultos en los tres niveles de atención de salud en Cuba.

El algoritmo diseñado pretende dar una visión integral de la infección por *H. pylori* desde la APS, y promover el uso más eficiente de los recursos en los diferentes niveles de salud. Su aplicación permitirá contar con una herramienta para el diagnóstico temprano de la infección por *H. pylori* que pueda aplicarse en diferentes áreas de salud, y ofrece la ventaja de su extensión a todas las instituciones de salud que realizan este diagnóstico. Para alcanzar el

éxito se impone una interrelación estrecha entre todos los niveles de atención en lo que respecta a la conservación y transportación de las muestras, así como en la entrega de los resultados.

### III.5. Discusión general.

El diagnóstico de la infección por *H. pylori* es difícil de optimizar con los métodos diagnósticos de rutina, debido a las características propias del microorganismo y su microentorno. Sin embargo, el empleo sinérgico de métodos invasivos y no invasivos para su diagnóstico y los recientes avances tecnológicos, pueden ayudar a mejorar las guías clínicas que abordan el manejo de esta infección.

Se sugieren dos estrategias básicas para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*. En la primera, se realiza el diagnóstico con una técnica no invasiva y si esta resulta positiva entonces se realiza la endoscopia y la toma de biopsia para confirmar el diagnóstico con un método directo antes de prescribir un tratamiento. Para esta estrategia, es imprescindible que la técnica no invasiva posea alta sensibilidad; sin embargo, su especificidad puede estar comprometida, ya que posteriormente se confirmará el diagnóstico por un método directo.<sup>3</sup>

La segunda estrategia consiste en la detección de la infección por *H. pylori* empleando un método no invasivo y si el resultado es positivo, entonces se prescribe un tratamiento. En este caso, la especificidad de la técnica que se emplee debe ser muy alta, de forma que se aplique el tratamiento solo a pacientes que estén realmente infectados. Esto se recomienda sobre todo en personas jóvenes con síntomas epigástricos, ya que tienen grandes probabilidades de estar infectados por este agente.<sup>17</sup>

En Cuba, la endoscopia digestiva superior es un proceder diagnóstico invasivo que puede realizarse en todos los departamentos de endoscopia de los policlínicos en la APS, pero no hay consenso en cuanto a la toma de muestra. Se recomienda tomar al menos cinco biopsias

del estómago, dos del antro y dos del cuerpo para la histología y una para el cultivo, la PRU o la RCP. El quinto consenso de Maastricht sugiere además, la toma de otra biopsia de la incisura angular para la detección de lesiones premalignas.<sup>3</sup> En cuanto a las muestras, se deben rotular con los datos generales de cada paciente, la zona gástrica biopsiada y aquellas para el estudio histopatológico se colocan en frascos ámbar con 2 mL de solución de formol tamponada. Las muestras para cultivo o RCP se deben colocar en frasco transparente de 2 mL con medio de transporte adecuado y validado para ambos métodos. Las muestras conservadas a temperatura ambiente tienen su destino final en los departamentos de anatomía patológica y de microbiología de las instituciones de la ASS y ATS.

Si bien la endoscopia es una técnica ampliamente utilizada en el país para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, se debe promover el diseño de estrategias que faciliten la toma de decisiones para la práctica asistencial diaria, pues aún existen desacuerdos en el tema.<sup>149,151</sup> Es aconsejable el empleo de un reactivo de ureasa de fabricación nacional o comercial, previamente validado. La fabricación de este reactivo, con cobertura nacional, se convierte en una alternativa valiosa para la detección temprana de *H. pylori*. El reactivo se debe mantener en refrigeración a 20°C hasta el momento de su utilización. Asimismo, los consensos internacionales aconsejan que al menos una de las muestras para esta prueba se tome del cuerpo gástrico. Las úlceras pépticas sangrantes, las lesiones gástricas premalignas o malignas son posibles causas de falsos negativos de dicho proceder diagnóstico.<sup>2,3,19,20</sup>

Para la detección de antígenos de *H. pylori* en heces en la APS, se recomienda el uso de las tiras rápidas inmunocromatográficas por su sencillez, fácil aplicación e interpretación para ambas finalidades, sin dejar de tener en cuenta que el sangramiento digestivo alto y el consumo de antibióticos y de IBP pueden limitar sus resultados.

La serología ELISA, según la experiencia del autor, es un método no invasivo novedoso que debe emplearse con el total conocimiento de todas sus limitaciones. Las tiras reactivas rápidas, basadas en anticuerpos monoclonales, validados en Cuba, pudieran tenerse en cuenta con previo entrenamiento del personal técnico, aunque es criterio del autor que se necesitan estudios nacionales que apoyen lo anteriormente mencionado.

La factibilidad del cultivo como método diagnóstico a realizarse en la ASS va a depender de la existencia de los recursos necesarios como son los medios de cultivo: agar Columbia, agar de Wilkins Chalgren, agar cerebro corazón y agar Brucella; los medios de transporte; los suplementos como sangre de carnero; las vitaminas, los antimicrobianos; las jarras de microaerofilia, los reactivos de tinción de gram, de ureasa, de oxidasa, de catalasa, entre otros; por lo que resultaría importante fortalecer la infraestructura diagnóstica de los laboratorios de microbiología de la ASS.

Para la realización de la histopatología en los laboratorios de anatomía patológica de la ASS, se debe garantizar la presencia de otras tinciones además de la HE y la giemsa, como es el caso de la tinción de Wharthin- Starry para la visualización de las formas cocoides del microorganismo y la IHQ para las situaciones en que la bacteria no se pueda identificar con facilidad.

El uso de la RCP en el contexto cubano, teniendo en cuenta su laboriosidad y necesidad de equipamiento altamente especializado, se recomienda de igual manera para la ATS; específicamente para aquellos casos con al menos dos tratamientos erradicadores fallidos, que continúan dando positivos a la infección por *H. pylori* tras el tratamiento erradicador y para aquellas muestras en que no se logran resultados exitosos en el cultivo. Otra utilidad de la RCP es la confirmación en aquellos pacientes con histopatología negativa a *H. pylori* y que presentan lesiones gástricas premalignas o malignas y una serología ELISA negativa.



La serología WB, si bien permite detectar presencia de proteínas específicas de la bacteria, que pueden mostrar relación con patologías gástricas o duodenales, requiere para su uso de equipamiento especializado y personal entrenado para su interpretación.

Independientemente que la RCP y la serología WB estarían indicadas para la ATS, resultaron métodos diagnósticos que se pudieron evaluar solamente en 50 pacientes del estudio (Ver limitaciones) y la eficacia obtenida de los mismos no fue buena, por lo que el autor es del criterio de no incluir dichas pruebas en el algoritmo diagnóstico propuesto.

Es un hecho que la comunidad médica internacional está evaluando una larga lista de pruebas moleculares y no moleculares, pero el desafío está aún por diseñar una prueba exacta que optimice y brinde información de la presencia de la infección y el perfil de la susceptibilidad antibiótica.

En el contexto cubano, la detección de *H. pylori* adquiere una mayor relevancia en la APS, en primer lugar, por contar con servicios de endoscopia. No obstante se debería respaldar el empleo de los métodos como la PRU, la serología ELISA y la detección de antígenos en heces en este nivel de atención de salud. La ganancia de un arsenal diagnóstico en este nivel de atención, representará un gran salto en lo que a calidad de vida de los pacientes infectados se refiere. Además esto podría beneficiar el ahorro de los tratamientos quirúrgicos y medicamentosos indicados para las diferentes complicaciones derivadas del diagnóstico tardío de la infección.

La implementación de esta propuesta de algoritmo diagnóstico a todos los niveles de atención en Cuba, va a depender de la factibilidad de la existencia de los diferentes métodos propuestos, del entrenamiento del recurso humano y de la correcta interrelación entre los diferentes niveles de atención.

### CONCLUSIONES

- La presencia del dolor epigástrico, la plenitud postprandial, la acidez y la úlcera péptica en los pacientes estudiados, permiten identificar la sospecha diagnóstica de la infección por *Helicobacter pylori* y se corresponden con los estudios nacionales e internacionales.
- El empleo de métodos para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*, como la serología ELISA y la prueba rápida de la ureasa, según su eficacia demostrada, posibilita a los profesionales de la salud, contar con herramientas de utilidad para el manejo oportuno de los pacientes desde la Atención Primaria de Salud.
- La buena consistencia interna del cuestionario aplicado, el elevado nivel de conocimientos demostrado, así como el predominio de las respuestas consensuadas sobre los métodos diagnósticos de la infección por *Helicobacter pylori*, ratifican como válidos los criterios emanados de los expertos encuestados.
- Las características demográficas y clínico-epidemiológicas de la población estudiada, la eficacia demostrada de los métodos diagnósticos evaluados, así como el consenso de expertos nacionales e internacionales, conforman una propuesta de algoritmo diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en los diferentes niveles de salud en Cuba.

## RECOMENDACIONES

- Poner a disposición de las autoridades del MINSAP, los resultados de esta investigación, con el objetivo de mejorar el diagnóstico de esta infección.
- Realizar estudios sobre las determinantes sociales que profundicen en las causas de la infección por *Helicobacter pylori*.
- Fortalecer la infraestructura diagnóstica en todos los niveles de atención.
- Evaluar la eficacia de la detección de antígenos en heces y de la prueba de urea espirada en el contexto cubano.
- Implementar y extender el algoritmo diagnóstico propuesto, a otras áreas de salud de la atención primaria.
- Realizar estudios de costo beneficio de los métodos diagnósticos de la infección por *Helicobacter pylori* con mayor cantidad de pacientes en otras áreas de salud.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. Am J Gastroenterol. 2017 [citado 12 Ago 2019];112(2):[aprox. 28p.]. Disponible en <http://doi: 10.1038/ajg.2016.563>.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection-the maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. 2012 [citado 12 Ago 2019];61:[aprox. 19p.] . Disponible en <http://doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084>.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection- the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017 [citado 02 Ago 2018];66(1):[aprox. 25p.]. Disponible en <http://doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288>.
4. Domínguez R, Huanca A. Prevalencia de infección por *H. pylori* en una población de nivel socioeconómico medio y alto. Rev. Méd. La Paz. 2013 [citado 02 Ago 2018];19(1):[aprox. 5p.]. Disponible en <http://www.scielo.org.bo/pdf/rmcmlp/v19n1/v19n1a06.pdf>.
5. Guevara AA, Criollo A, Suárez JJ, Bohórquez ME, Echeverry MM. Coevolución genética Homo sapiens-*Helicobacter pylori* y sus implicaciones en el desarrollo del cáncer gástrico: una revisión sistemática. Rev Col Gastroenterol. 2016 [citado 15 Jun 2018];31(4):[aprox. 15p.]. Disponible en <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v31n4/v31n4a08.pdf>.
6. Lawson A. *Helicobacter* en: Jorgensen J, Pfaller M, Carroll K, Funke G, Landry M, Richter S, Warnock D, eds. Manual of Clinical Microbiology. 11<sup>th</sup> ed. Washington DC: ASM Press;2015.1013-27.
7. Tsukamoto T, Nakagawa M, Kiriya Y, Toyoda T, Cao X. Prevention of gastric cancer: Eradication of *Helicobacter pylori* and beyond. Int J Mol Sci. 2017 [citado 20 Jun 2018];8:[aprox. 17p.]. Disponible en <http://doi.org/10.3390/ijms18081699>.

8. Li H, Zhang B, Hu X, Dong Y, Fan Q, Guo F, *et al.* Serum *Helicobacter pylori* FliD antibody and the risk of gastric cancer. *Oncotarget*. 2016 [citado 24 Jul 2017];7:[aprox. 11p.]. Disponible en <http://www.impactjournals.com/oncotarget/>.
9. Bezmin Abadi ATI, Enzo, Yeong Yeh L. Why do we still have *Helicobacter pylori* in our stomachs? *Malays J Med Sci*. 2015 [citado 05 Ene 2019];22(5):[aprox. 6p.]. Disponible en <https://www.mjms.usm.my>.
10. Krueger W, Hilborn E, Converse R, Wade T. Environmental risk factors associated with *Helicobacter pylori* seroprevalence in the United States: a cross-sectional analysis of NHANES data. *Epidemiology & Infection*. 2015[citado 15 Feb 2019];143(12):[aprox. 12p.].  
Disponible en <http://doi:10.1017/S0950268814003938>.
11. Kanna S, Maradey Romero C, Fass R. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Endosc News*. 2013;11(special edition):51-8.
12. Frías Ordoñez JS, Otero Regino W. Aspectos prácticos en métodos diagnósticos para la infección por *Helicobacter pylori*: una revisión narrativa. *Rev Gastroenterol Perú*. 2017;37(3):246-53.
13. Garza González E, Pérez Pérez GI, Maldonado Garza HJ, Bosques Padilla FJ. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World J Gastroenterol*. 2014 [citado 12 Mar 2018];20(6): [aprox. 11p.]. Disponible en <http://doi:10.3748/wjg.v20.i6.1438>.
14. Ghanaei M, Joukar F, Soati F. Knowledge and practice of general practitioners and internists about *Helicobacter pylori* infection in Guilan, Iran. *Middle East J Dig Dis*. 2011 [citado 27 May 2018];3:[aprox. 7p.]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4154915/pdf/MEJDD-3-119.pdf>.
15. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, *et al.* Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015 [citado 07 Mar 2017];64:[aprox. 15p.]. Disponible en <http://doi:10.1136/gutjnl-2015-309252>.
16. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, Stockbrugger R, Gullini S, Annibale B, *et al.* Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: the III Working Group Consensus Report 2015. *Digestive and Liver Disease*. 2015 [citado 07 Mar 2017];47(11):[aprox. 10p.]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.06.010>.
17. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, *et al.* IV conferencia española de consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter*

- pylori*. Gastroenterol Hepatol. 2016 [citado 07 Mar 2017];39(10): [aprox. 26p.]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.05.003>.
18. The Toronto *Helicobacter pylori* Consensus in context. Gastroenterology. 2016 [citado 09 Abr 2018];151:[aprox. 4p.]. Disponible en <http://doi:10.1053/j.gastro.2016.05.009>.
  19. Bosques Padilla FJ, Remes Troche JM, González Huezo MS, Pérez Pérez G, Torres López J, Abdo Francis JM, *et al*. IV consenso mexicano sobre *Helicobacter pylori*. Revista de Gastroenterología de México. 2018 [citado 11 Ago 2019];83(3):[aprox. 17p.]. Disponible en <http://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.05.003>.
  20. Coelho Gonzaga L, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos Friche MC, Zaterka S, *et al*. IVth Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. Arq Gastroenterol. 2018 [citado 14 Ene 2019];55(2):[aprox. 24p.]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-20>.
  21. Liu WZ, Xie Y, Lu H, Cheng H, Zeng ZR, Zhou LY, *et al*. Fifth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2018[citado 15 Ene 2019];23(2):[aprox. 16p.]. Disponible en <http://doi:10.1111/hel.1247>.
  22. Llanes R, Milla LM, Escobar MP, Gala A, Capo V, Feliciano O, *et al*. Low prevalence of *Helicobacter pylori* among symptomatic children from a hospital in Havana, Cuba. J Trop Ped. 2011[citado 02 Sept 2017];80:[aprox. 4p.]. Disponible en <http://doi:10.1093/tropej/fmr060>.
  23. de Armas DLM. Prevalencia de *Helicobacter pylori* según el resultado de la prueba de ureasa rápida y su asociación con alteraciones de la mucosa gástrica en pacientes que asistieron a realizarse endoscopia en cuatro consultorios médicos de Valledupar durante el año 2007 [Tesis para optar por el título de Master en Salud Pública]. Universidad Nacional de Colombia. Colombia; 2011.
  24. Morgan DR, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. Chap 51. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016.
  25. Galbán E, Arús E, Periles U. Hallazgos endoscópicos y factores de riesgo asociados en facilidades de Atención Primaria de Salud en La Habana, Cuba. MEDICC Review. 2012 Jan;14(1):5-9.

26. Anuario Estadístico de Salud. República de Cuba. 2018. Disponible en <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba>.
27. Anuario Estadístico de Salud. República de Cuba. 2012. Disponible en <http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
28. Anuario Estadístico de Salud. República de Cuba. 2013. Disponible en <http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
29. Anuario Estadístico de Salud. República de Cuba. 2014. Disponible en <http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
30. Anuario Estadístico de Salud. República de Cuba. 2015. Disponible en <http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
31. Anuario Estadístico de Salud. República de Cuba. 2016. Disponible en <http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
32. Anuario Estadístico de Salud. República de Cuba. 2017. Disponible en <http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
33. Actualización de los lineamientos de la política económica y social del partido y la revolución para el período 2016-2021 aprobados en el 7mo congreso del partido en abril de 2016 y por la asamblea nacional del poder popular en julio de 2016. República de Cuba. 2016. Disponible en <http://www.granma.cu/file/pdf/gaceta/.pdf>.
34. Constitución de La República de Cuba. 2019. Disponible en <http://www.granma.cu/file/pdf/gaceta/.pdf>.
35. Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2014 [citado 12 Ago 2019];20:[aprox. 27p.]. Disponible en <http://doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12781>.
36. Warren JR, Marshall BJ, Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;321:1273-5.
37. Hellstrom PM. This year's Nobel Prize to gastroenterology: Robin Warren and Barry Marshall awarded for their discovery of *Helicobacter pylori* as pathogen in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*. 2006 [citado 20 Oct 2017];12(19):[aprox. 2p.]. Disponible en <http://doi: 10.3748/wjg.v12.i19.3126>.
38. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J*. 2016 [citado 12 Ago 2018];39(1):[aprox. 10p.]. Disponible en <http://doi: 10.1016/j.bj.2015.06.002>.

39. Wang YH, LV ZF, Zhong Y, Liu DS, Chen SP, Xie Y. The internalization of *Helicobacter pylori* plays a role in the failure of *H. pylori* eradication. *Helicobacter*. 2017 [citado 07 Feb 2018];22(1):[aprox. 2p.]. Disponible en [http://doi: 10.1111/hel.12324](http://doi:10.1111/hel.12324).
40. Chung TH, Kim HD, Lee YS, Hwang CY. Determination of the prevalence of *Helicobacter heilmanni*-like organisms type 2 (HHLO-2) infection in human and dogs using non-invasive genus/species-specific PCR in Korea. *J Vet Med Sci*. 2014 [citado 26 Ene 2018];76(1):[aprox. 7p.]. Disponible en <http://doi:10.1292/jvms.13-0223>.
41. Go M, Kapur V, Graham D, Musser JM. Population genetic analysis of *Helicobacter pylori* by multilocus enzyme electrophoresis: extensive allelic diversity and recombinational population structure. *J Bacteriol*. 1996;178:3934–8.
42. Blaser MJ, Berg DE. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease. *J Clin Invest*. 2001;107:767–73.
43. Kuipers EJ, Israel DA, Kusters JG, Gerrits MM, Weel J, van der Ende A, *et al*. Quasispecies development of *Helicobacter pylori* observed in paired isolates obtained years apart from the same host. *J Infect Dis* 2000 [citado 19 Mar 2019];181:[aprox. 10p.]. Disponible en <http://doi:10.1086/315173>.
44. Ianiro G, Molina-Infante J, Gasbarrini A. Gastric microbiota. *Helicobacter*. 2015 [citado 24 Ene 2018];20(1):[aprox. 4p.]. Disponible en [http://doi: 10.1111/hel.12260](http://doi:10.1111/hel.12260).
45. Llorca L, Pérez-Pérez G, Urruzuno P, Martínez MJ, Izumi T, Gao Z, *et al*. Characterization of the gastric microbiota in a pediatric population according to *Helicobacter pylori* status. In press. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 [citado 01 Oct 2019];36:[aprox. 6p.]. Disponible en <http://doi:10.1097/inf.0000000000001383>.
46. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, *et al*. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017 [citado 04 Oct 2019];53(2):[aprox. 10p.]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>.
47. Yonezawa H, Osaki T, Kamiya S. Biofilm formation by *Helicobacter pylori* and its involvement for antibiotic resistance. *Biomed Res Int*. 2015 [citado 03 Feb 2018];15:[aprox. 83p.]. Disponible en <http://doi:10.1155/2015/914791>.
48. Sarem M, Corti R. Rol de las formas cocoides de *Helicobacter pylori* en la infección y la recrudescencia. *Gastroenterología y hepatología*. 2016 [citado 19 Ago 2018];39(1):[aprox. 8p.]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.04.0090210-5705/>.



49. Schulz C, Schütte K, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and other gastric microbiota in gastroduodenal pathologies. *Dig Dis*. 2016 [citado 09 Feb 2018];34(3):[aprox. 7p.]. Disponible en [http://doi: 10.1159/000443353](http://doi:10.1159/000443353).
50. Naumann M, Sokolova O, Tegtmeyer N, Backert S. *Helicobacter pylori*. A paradigm pathogen for subverting host cell signal transmission. *Trends Microbiol*. 2017 [citado 27 Ago 2019];25(4):[aprox. 13p.]. Disponible en <http://doi:10.1016/j.tim.2016.12.004>.
51. Lee AY, Kao CY, Wang YK. Inactivation of ferric uptake regulator (Fur) attenuates *Helicobacter pylori* J99 motility by disturbing the flagellar motor switch and autoinducer-2 production. *Helicobacter*. 2017 [citado 19 Ago 2018];22(4):[aprox. 9p.]. Disponible en <http://doi:10.1111/hel.12388>.
52. Matsuo Y, Kido Y, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* outer membrane protein-related pathogenesis. *Toxins*. 2017 [citado 25 Ago 2018];9:[aprox. 9p.]. Disponible en <http://doi:10.3390/toxins9030101>.
53. Samuel L, Palframan SL, Kwok T, Gabriel K. Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Front Cell Infec Microbiol*. 2016 [citado 25 Ago 2018];22(6):[aprox. 9p.]. Disponible en <http://doi:10.3389/fcimb.2012.00092>.
54. Gong M, Ling SS, Lui SY, Yeoh KG, Ho B. *Helicobacter pylori* gamma-glutamyl transpeptidase is a pathogenic factor in the development of peptic ulcer disease. *Gastroenterology*. 2010 [citado 14 Ago 2017];139:[aprox. 10p.]. Disponible en [http://doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.050](http://doi:10.1053/j.gastro.2010.03.050).
55. Kim D, Park J, Franchi L, Backert S, Núñez G: The Cag pathogenicity island and interaction between TLR2/NOD2 and NLRP3 regulate IL-1 $\beta$  production in *Helicobacter pylori* infected dendritic cells. *Eur J Immunol*. 2013 [citado 14 Ago 2017];43:[aprox. 9p.]. Disponible en <http://doi:10.1002/eji.201243281>.
56. Hu HQ, Johnson RC, Merrell DS. Nickel ligation of the N-terminal amine of HypA is required for urease maturation in *Helicobacter pylori*. *Biochemistry*. 2017 [citado 19 Ago 2018];56: [aprox. 12p.]. Disponible en <http://doi:10.1021/acs.biochem.6b00912>.
57. Mulet Pérez AM, Rodríguez Castro Y, Gámez Escalona MM, Rodríguez González L, Rodríguez Diéguez M, Matos Pérez MJ. Gastritis crónica antral por *Helicobacter pylori* en pacientes con y sin reflujo duodenogástrico. *CCM*. 2014;18(1):1-14.
58. Farzi N, Malekian T, Alebouyeh M, Vaziri F, Zali MR. Genotype diversity and quasispecies development of *Helicobacter pylori* in a single host. *Jpn J Infect Dis*. 2015

- [citado 12 Ago 2017];68(3):[aprox. 5p.]. Disponible en <http://doi:10.7883/yoken.JJID.2014.165>.
59. Aziz RK, Khalifa MM, Sharaf RR. Contaminated water as a source of *Helicobacter pylori* infection: a review. J Adv Res. 2015 [citado 11 Mar 2018];6:[aprox. 9p.]. Disponible en <http://doi:10.1016/j.jare.2013.07.007>.
  60. Lerardi E, Goni E, Losurdo G, Di Mario F. *Helicobacter pylori* and nonmalignant diseases. Helicobacter. 2014 [citado 20 Mar 2017];19(1):[aprox. 5p.]. Disponible en <http://doi:10.1111/hel.12157>.
  61. Mamishi S, Eshaghi H, Mahmoudi S, Bahador A, Sadeghi RH, Najafi M. Intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori*: genotyping of faecal samples. Br J Biomed Sci. 2016 [citado 20 Mar 2017];73:[aprox. 6p.]. Disponible en <http://doi.org/10.1080/09674845.2016.1150666>.
  62. Kienesberger S, Pérez-Pérez GI, Olivares AZ, Bardhan P, Sarker SA, Hasan KZ, *et al.* When is *Helicobacter pylori* acquired in populations in developing countries? A birth-cohort study in Bangladeshi children. Gut Microbes. 2018 [citado 02 Mar 2019];29(1):[aprox. 8p.]. Disponible en <http://doi:10.1080/19490976.2017.1421887>.
  63. Hanafi MI, Mohamed AM. *Helicobacter pylori* infection: seroprevalence and predictors among healthy individuals in Al Madinah, Saudi Arabia. J Egypt Public Health Assoc. 2013 [citado 16 Ene 2017];88:[aprox. 6p.]. Disponible en <http://doi:10.1097/01.EPX.0000427043.99834.a4>.
  64. Lim SH, Kwon JW, Kim N. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Korea: nationwide multicenter study over 13 years. BMC Gastroenterol. 2013 [citado 12 Ene 2017];13:[aprox. 1p.]. Disponible en <http://doi:10.1186/1471-230X-13-104>.
  65. Powers Fletcher MV, Couturier MR. Non-*Helicobacter* species associated with human disease: a primer for the clinical microbiology laboratory. Clinical Microbiology Newsletter. 2015 [citado 13 Ene 2017];37(12):[aprox. 9p.]. Disponible en <http://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2015.05.004>.
  66. Overby A, Murayama SY, Michimae H, Suzuki H, Suzuki M, Serizawa H, *et al.* Prevalence of gastric non-*Helicobacter pylori* in japanese patients with gastric disease. Digestion. 2017 [citado 12 Feb 2019];95(1):[aprox. 6p.]. Disponible en <http://doi:10.1159/000452400>.

67. Sitaraman R. Allergies, *Helicobacter pylori* and the continental enigmas. Front Microbiol. 2015 [citado 19 Abr 2017];6:[aprox. 5p.]. Disponible en <http://doi:10.3389/fmicb.2015.00578>.
68. Contreras M, Fernández Delgado M, Reyes N, García Amado MA, Rojas H, Michelangeli F. *Helicobacter pylori* infection in rural and urban dyspeptic patients from Venezuela. Am J Trop Med Hyg. 2015 [citado 19 Abr 2017]; 93(4):[aprox. 3p.]. Disponible en <http://doi:10.4269/ajtmh.15-0021>.
69. Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. Ann Transl Med. 2015 [citado 19 Abr 2017];3:[aprox. 8p.]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.03>.
70. Du LJ, Chen BR, Kim JJ, Kim S, Shen JH, Dai N. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. World Journal of Gastroenterology. 2016 [citado 19 Abr 2017];22(12):[aprox. 10p.]. Disponible en <http://doi:10.3748/wjg.v22.i12.348>.
71. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC. 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 [citado 13 Ago 2017];44:[aprox. 21p.]. Disponible en <http://doi:10.1055/s-0031-1291491>.
72. Mirbagheri SA, Khajavirad N, Rakhshani N, Ostovaneh MR, Hoseini SM, Hoseini V. Impact of *Helicobacter pylori* infection and microscopic duodenal histopathological changes on clinical symptoms of patients with functional dyspepsia. Dig Dis Sci. 2012 [citado 13 Ago 2017];57(4):[aprox. 6p.]. Disponible en <http://doi:10.1007/s10620-011-1960-z>.
73. Miranda Moles Z, Mulet Pérez AM, Gámez Escalona MM, Escobar Bernal A, Rodríguez Diéguez M, López Almaguer G. Gastritis crónica antral por *Helicobacter pylori* en pacientes con y sin consumo de antiinflamatorios no esteroideos. CCM. 2015 [citado 13 Ago 2017];19(1):[aprox. 13p.]. Disponible en <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v19n1/ccm07115.pdf>.
74. Vakil N. Peptic ulcer disease. En: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis and management. 9<sup>na</sup> ed. Madrid: Editorial Saunders-Elsevier; 2010.

75. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, Andriani A, De Francesco V, Lerardi E, *et al.* Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 [citado 13 Ago 2017];8:[aprox. 6p.]. Disponible en <http://doi:10.1016/j.cgh.2009.07.017>.
76. Ruskoné-Fourmesttraux A, Fischbach W, Aleman BM, Boot H, Du MQ, Megraud F, *et al.* EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut.* 2011 [citado 13 Ago 2017];60:[aprox. 12p.]. Disponible en <http://doi:10.1136/gut.2010.224949>.
77. Lim JH, Kim N, Lee HS. Correlation between endoscopic and histological diagnosis of gastric intestinal metaplasia. *Gut Liver.* 2013 [citado 15 Ago 2017];7:[aprox. 10p.]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.5009/gnl.2013.7.1.41>.
78. Adamu MA, Weck MN, Gao L, Brenner H. Incidence of chronic atrophic gastritis: systematic review and meta-analysis of follow-up studies. *Eur J Epidemiol.* 2010 [citado 20 Ago 2017];25:[aprox. 10p.]. Disponible en <http://doi:10.1007/s10654-010-9482-0>.
79. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, *et al.* The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 2010 [citado 20 Ago 2017];71:[aprox. 9p.]. Disponible en <http://doi:10.1016/j.gie.2009.12.029>.
80. Wang J, Xu L, Shi R, Huang X, Li SW, Huang Z, *et al.* Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion.* 2011 [citado 20 Ago 2017];83:[aprox. 8p.]. Disponible en <http://doi:10.1159/000280318>.
81. Zhang S, Moss S. Cell recruitment in gastric carcinogenesis. *AGING (Albany NY).* 2017;9:1-2.
82. Moss SF. The clinical evidence linking *Helicobacter pylori* to gastric cancer. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology.* 2017 [citado 12 Ago 2019];3(2):[aprox.9p.]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.12.00>.
83. Hayakawa Y, Sethi N, Sepulveda AR, Bass AJ, Wang TC: Oesophageal adenocarcinoma and gastric cancer: Should we mind the gap? *Nat Rev Cancer.* 2016 [citado 19 Mar 2018]; 16(5):[aprox. 14p.]. Disponible en <http://doi:10.1038/nrc.2016.24>.
84. Noto JM, Khizanishvili T, Chaturvedi R, Piazuelo MB, Romero-Gallo J, Delgado AG, *et al.* *Helicobacter pylori* promotes the expression of Krüppel-Like Factor 5, a mediator of carcinogenesis, in vitro and in vivo. *PLoS ONE.* 2013 [citado 19 Ago 2017];8(1):[aprox.13p.]. Disponible en <http://doi:10.1371/journal.pone.0054344>.

85. Jang S, Jones KR, Olsen CH. Epidemiological link between gastric disease and polymorphisms in VacA and CagA. *J Clin Microbiol.* 2010 [citado 24 Ago 2017];48:[aprox.9p.]. Disponible en <http://doi:10.1128/JCM.01501-09>.
86. Pinto-Ribeiro I, Ferreira RM, Batalha S, Hlaing T, Wong SI, Carneiro F, *et al.* *Helicobacter pylori vacA* genotypes in chronic gastritis and gastric carcinoma patients from Macau, China. *Toxins.* 2016 [citado 24 Ago 2017];8:[aprox.10p.]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4885057/pdf/toxins-08-00142.pdf>.
87. Román-Román A, Martínez-Carrillo DN, Atrisco-Morales J, Azúcar-Heziquio JC, Cuevas-Caballero AS, Castanón-Sánchez CA, *et al.* *Helicobacter pylori vacA s1m1* genotype but not *cagA* or *babA2* increase the risk of ulcer and gastric cancer in patients from Southern Mexico. *Gut Pathog.* 2017 [citado 24 Ago 2019];9:[aprox.12p.]. Disponible en <https://doi.org/10.1186/s13099-017-0167-z>.
88. Chen HN, Wang Z, Li X, Zhou ZG. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2016 [citado 25 Jun 2018];19(1):[aprox.10p.]. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0462-7>.
89. Lee YC, Chiang TH, Liou JM, Chen HH, Wu MS, Graham DY. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to prevent gastric cancer: Theoretical and practical considerations. *Gut Liv.* 2016 [citado 25 Jun 2018];10:[aprox.15p.]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4694730/pdf/gnl-10-012.pdf>.
90. Dadashzadeh K, Peppelenbosch MP, Adamu AI. *Helicobacter pylori* pathogenicity factors related to gastric cancer. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2017 [citado 3 Jun 2019];2017:[aprox.47p.]. Disponible en <https://doi.org/10.1155/2017/7942489>.
91. Franceschi F, Tortora A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter.* 2014 [citado 8 Jul 2017];19(1):[aprox.7p.]. Disponible en <https://doi.org/10.1111/hel.12159>.
92. Boylan MR, Khalili H, Huang ES, Michaud DS, Izzard J, Joshipura KJ, *et al.* A prospective study of periodontal disease and risk of gastric and duodenal ulcer in male health professionals. *Clin Transl Gastroenterol.* 2014 [citado 8 Jun 2018];5:[aprox.7p.]. Disponible en <https://doi.org/10.1038/ctg.2013.14>.
93. Cecchini MP, Pellegrini C, Bassetto MA, Osculati F, Sbarbati A, Marcolini L, *et al.* Might *Helicobacter pylori* infection be associated with distortion on taste perception? *Med*

- Hypotheses. 2013 [citado 8 Jul 2017];81:[aprox.4p.]. Disponible en <http://doi:10.1016/j.mehy.2013.06.018>.
94. Shi WJ, Liu W, Zhou XY, Ye F, Zhang GX. Associations of *Helicobacter pylori* infection and cytotoxin-associated gene A status with autoimmune thyroid diseases: A meta-analysis. THYROID. 2013 [citado 8 Jul 2017];23(10):[aprox.7p.]. Disponible en <http://doi:10.1089/thy.2012.0630>.
95. Nam JH, Hong CW, Kim BC, Shin A, Ryu KH, Park BJ, *et al.* *Helicobacter pylori* infection is an independent risk factor for colonic adenomatous neoplasms. Cancer Causes Control. 2017 [citado 9 May 2018];28(2):[aprox.9p.]. Disponible en <http://doi:10.1007/s10552-016-0839-x>.
96. Rabelo-Gonçalves EM, Sgardiolli IC, Lopes-Cendes I, Escanhoela CA, Almeida JR, Zeitune JM. Improved detection of *Helicobacter pylori* DNA in formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue of patients with hepatocellular carcinoma using laser capture microdissection (LCM). Helicobacter. 2013 [citado 9 Mar 2017];18:[aprox.2p.]. Disponible en <http://doi:10.1111/hel.12040>.
97. Wang Y, Zhang FC, Wang YJ. *Helicobacter pylori* and pancreatic cancer risk: a meta-analysis based on 2,049 cases and 2,861 controls. Asian Pac J Cancer Prev. 2014 [citado 9 Mar 2017];15:[aprox.6p.]. Disponible en <http://doi:10.7314/apjcp.2014.15.11.4449>.
98. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*. perspectives and time trends. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 [citado 9 Mar 2017];11:[aprox.11p.]. Disponible en <http://doi:10.1038/nrgastro.2014.99>.
99. Jafarzadeh A, Esmaeeli-Nadimi A, Nematí M, Tahmasbi M, Ahmadi P. Serum concentrations of *Helicobacter pylori* IgG and the virulence factor CagA in patients with ischaemic heart disease. East Mediterr Health J. 2010 [citado 9 Mar 2017];16:[aprox.6p.]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2122419>.
100. Yuan W, Yumin L, Kehu Y, Bin M, Quanlin G, Wang D, *et al.* Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. Scand J Gastroenterol. 2010 [citado 7 Mar 2017];45:[aprox.11p.]. Disponible en <http://doi:10.3109/00365521003663670>.
101. Papagiannakis P, Michalopoulos C, Papalexi F, Dalampoura D, Diamantidis MD. The role of *Helicobacter pylori* infection in hematological disorders. Eur J Intern

- Med. 2013 [citado 8 Mar 2017];24(8):[aprox.6p.]. Disponible en <http://doi:10.1016/j.ejim.2013.02.011>.
102. Rokkas T, Gisbert JP, Niv Y, O'Morain C. The association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease based on meta-analysis. United European Gastroenterol J. 2015 [citado 8 Mar 2017];3(6):[aprox.12p.]. Disponible en <http://doi:10.1177/2050640615580889>.
103. Hojsak I, Kolacek S. Is *Helicobacter pylori* always a “bad guy”? Curr Pharm Des. 2014 [citado 16 Mar 2018];20:[aprox.4p.]. Disponible en <http://doi:10.2174/13816128113196660725>.
104. Whiteman DC, Parmar P, Fahey P, Moore SP, Stark M, Zhao ZZ, *et al*. Association of *Helicobacter pylori* infection with reduced risk for esophageal cancer is independent of environmental and genetic modifiers. Gastroenterology. 2010 [citado 15 Feb 2017];139(1):[aprox.11p.]. Disponible en <http://doi:10.1053/j.gastro.2010.04.009>.
105. Zhou X, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* and asthma: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013 [citado 15 Feb 2017];25(4):[aprox.9p.]. Disponible en <http://doi:10.1097/MEG.0b013e32835c280a>.
106. Vo HD, Goli S, Gill R, Anderson V, Stefanov DG, Xu J, *et al*. Inverse correlation between *Helicobacter pylori* colonization and obesity in a cohort of inner city children. Helicobacter. 2015 [citado 15 Feb 2017];20(1):[aprox.5p.]. Disponible en <http://doi:10.1111/hel.12154>.
107. Otero W, Gómez M, Otero L, Trespalacios A. *Helicobacter pylori*. ¿cómo se trata en el 2018? Rev Gastroenterol Perú. 2018 [citado 22 Mar 2019];38(1):[aprox.10p.]. Disponible en [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292018000100009&script=sci\\_abstract](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292018000100009&script=sci_abstract).
108. Pourakbari B, Ghazi M, Mahmoudi S, Mamishi S, Azdarkosh H, Najafi M, *et al*. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by invasive and noninvasive tests. Braz. J. Microbiol. 2013 [citado 20 Feb 2017];15:[aprox.7p.]. Disponible en <http://www.scielo.br/pdf/bjm/v44n3/5480.pdf>.
109. Castillo Montoya V, Ruiz Bustos E, Valencia Juillerat M, Álvarez Hernández G, Sotelo Cruz N. Detección de *Helicobacter pylori* en niños y adolescentes mediante coproantígeno monoclonal y su asociación con gastropatías. Cirugía y Cirujanos. 2017

- [citado 24 Mar 2018];85(19):[aprox.7p.]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2016.05.0080009-7411>.
110. Miftahussurur M, Yamaoka Y. Diagnostic methods of *Helicobacter pylori* infection for epidemiological studies: critical importance of indirect test validation. *Biomed Res Int*. 2016 [citado 27 May 2018];16:[aprox. 62p.]. Disponible en <http://doi:10.1155/2016/4819423>.
111. Fernández Duharte J, Tacher Romano V, García Céspedes ME, Caro Fernández MT, Álvarez Guerra OM. Caracterización de los pacientes infectados por *Helicobacter pylori* durante un trienio. *MEDISAN*. 2014 [citado 24 Mar 2017];18(7):[aprox.9p.]. Disponible en <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v18n7/san07714.pdf>.
112. Yao K. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Ann Gastroenterol*. 2013 [citado 24 Mar 2017];26:[aprox.12p.]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959505/pdf/AnnGastroenterol-26-11.pdf>.
113. Panarelli NC, Ross DS, Bernheim OE, Lanzberg ZB, Schuetz AN, Jenkins SG. Utility of ancillary stains for *Helicobacter pylori* in near- normal gastric biopsies. *Hum Pathol*. 2015 [citado 24 Mar 2017];46:[aprox.7p.]. Disponible en <http://doi:10.1016/j.humpath.2014.11.014>.
114. Kocsmar E, Szirtes I, Kramer Z, Szijártó A, Bene L, Buzás GM, *et al*. Sensitivity of *Helicobacter pylori* detection by giemsa staining is poor in comparison with immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization and strongly depends on inflammatory activity. *Helicobacter*. 2017 [citado 22 Ene 2018];22(4):[aprox.9p.]. Disponible en <http://doi:10.1111/hel.12387>.
115. Shrestha R, Batajoo K, Koirala K, Shiv Raj K. *Helicobacter pylori* infection among patients with upper gastrointestinal symptoms: prevalence and relation to endoscopy diagnosis and histopathology. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2014 [citado 22 Ene 2018];3(2):[aprox.5p.]. Disponible en <http://doi:10.4103/2249-4863.137663>.
116. Glickman JN, Noffsinger A, Nevin DT, Ray M, Lash RH, Genta RM. *Helicobacter* infections with rare bacteria or minimal gastritis: Expecting the unexpected. *Dig Liver Dis*. 2015 [citado 20 May 2017];47:[aprox.7p.]. Disponible en <http://doi:10.1016/j.dld.2015.04.005>.



117. Abdeljawad K, Wehbeh A, Qayed E. Low prevalence of clinically significant endoscopic findings in outpatients with dyspepsia. *Gastroenterology Res Pract*. 2017 [citado 20 May 2017];2017:[aprox.15p.]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1155/2017/3543681>.
118. Uotani T, Graham DY. Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test. *Ann Transl Med*. 2015 [citado 24 May 2017];3(1):[aprox.7p.]. Disponible en <http://doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2014.12.04>.
119. Atkinson NS, Braden B. *Helicobacter pylori* infection: diagnostic strategies in primary diagnosis and after therapy. *Dig Dis Sci*. 2016 [citado 24 May 2017];61:[aprox.6p.]. Disponible en <http://doi:10.1007/s10620-015-3877-4>.
120. Siavoshi F, Saniee P, Khalili-samani S. Evaluation of methods for *H. pylori* detection in PPI consumption using culture, rapid urease test and smear examination. *Ann Transl Med*. 2015 [citado 28 May 2017];3(1):[aprox.9p.]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.16>.
121. Vilaichone RK, Prapitpaiboon H, Gamnarai P, Namtanee J, Wongcha-um A, Chaithongrat S, *et al*. Seven-day bismuth-based quadruple therapy as an initial treatment for *Helicobacter pylori* Infection in a high metronidazole resistant area. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015 [citado 28 May 2017];16(14):[aprox.4p.]. Disponible en <http://doi:10.7314/apjcp.2015.16.14.6089>.
122. Liu WZ, Xie Y, Cheng H, Lu NH, Hu FL, Zhang WD, *et al*. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Dig Dis*. 2013 [citado 28 May 2017];14:[aprox.11p.]. Disponible en <http://doi:10.1111/1751-2980.12034>.
123. Pandya HB, Patel JS, Agravat HH, Singh NK. Non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori*. Evaluation of two enzyme immunoassays, testing serum IgG and IgA response in the Anand district of central Gujarat, India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014 [citado 29 May 2017];8(6):[aprox.4p.]. Disponible en <http://doi:10.7860/JCDR/2014/7578.4480>.
124. Matta de García V, Lange KJ, Hornquist NI, Camó MJ, Benito MA, Maldonado EA, *et al*. Identificación de las pruebas más sensibles y específicas para el diagnóstico de *Helicobacter pylori* pre y post tratamiento en pacientes dispépticos. *Revista Científica de Guatemala.IIQB*.2015 [citado 29 May 2017];25(2):[aprox.13p.]. Disponible en <http://dialnet.uniroja.es>.

125. Uндler GK, Ozgur GT, Gokturk HS, Durukan E, Erhamamnci S. Does the urea breath test predict eradication of *Helicobacter pylori* infection? *Acta Gastroenterol Belg.* 2016 [citado 29 May 2017];79:[aprox.5p.]. Disponible en <http://europepmc.org/article/med/26852756>.
126. Patel KA, Howden CW. Update on the diagnosis and management of *Helicobacter pylori* infection in adults. *J Clin Gastroenterol.* 2015 [citado 29 May 2017];49:[aprox.8p.]. Disponible en <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000318>.
127. Farivar TN, Pahlevan A, Johari P, Safdarian F, Mehr MA, Najafipour R, *et al.* Assessment of *Helicobacter pylori* prevalence by scorpion real-time PCR in chronic tonsillitis patients. *J Glob Infect Dis.* 2012 [citado 12 Ene 2017];4(1):[aprox.5p.]. Disponible en <http://www.jgid.org/text.asp?2012/4/1/38/93760>.
128. Kuo CH, Liu CJ, Yang CC. A rapid and accurate method to evaluate *Helicobacter pylori* infection, clarithromycin resistance, and CYP2C19 genotypes simultaneously from gastric juice. *Medicine (Baltimore).* 2016 [citado 12 Ene 2017];95(21):[aprox.7p.]. Disponible en <http://doi:10.1097/MD.00000000000003458>.
129. Salimzadeh L, Bagheri N, Zamanzad B, Azadegan-Dehkordi F, Rahimian G, Hashemzadeh-Chaleshtori M, *et al.* Frequency of virulence factors in *Helicobacter pylori* infected with gastritis. *Microb Pathog.* 2015 [citado 12 Ene 2017];80:[aprox.6p.]. Disponible en <http://doi:10.1016/j.micpath.2015.01.008>.
130. Smith SM, O'Morain C, McNamara D. Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* in times of increasing antibiotic resistance. *World J Gastroenterol.* 2014 [citado 12 Ene 2017];20:[aprox.10p.]. Disponible en <http://doi:10.3748/wjg.v20.i29.9912>.
131. Knottnerus JA, Muris JW. Assessment of the accuracy of diagnostic tests: the cross-sectional study. *J Clin Epidemiol.* 2003 [citado 22 Ene 2017];56:[aprox.11p.]. Disponible en [http://doi:10.1016/s0895-4356\(03\)00206-3](http://doi:10.1016/s0895-4356(03)00206-3).
132. Bravo Grau S, Cruz JP. Estudios de exactitud diagnóstica: Herramientas para su interpretación. *Revista Chilena de Radiología.* 2015 [citado 22 Ene 2017];21(4):[aprox.7p.]. Disponible en <http://scielo.conicyt.cl/pdf/rchradiol/v21n4/art07.pdf>.

133. Altman DG, Bossuyt PM. Diagnostic (STARD) and prognostic (REMARK) studies. *Med Clin (Barc)*. 2005 [citado 24 Feb 2018];125(1):[aprox.7p.]. Disponible en [http://doi:10.1016/s0025-7753\(05\)72210-7](http://doi:10.1016/s0025-7753(05)72210-7).
134. Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica. Aspectos teórico-prácticos. *Rev Chil Infect*. 2012 [citado 24 Feb 2018];29(2):[aprox.4p.]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000200003>.
135. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*. 1983 [citado 24 Feb 2018];148:[aprox.5p.]. Disponible en <http://doi:10.1148/radiology.148.3.6878708>.
136. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 [citado 24 Feb 2018];44:[aprox.9p.]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3203132>.
137. Skjong R, Wentworth B. Expert Judgement and risk perception. *The Norske Veritas*. 2000 [Citado 28 Jul 2019];1322:[aprox.8p.]. Disponible en <http://research.dnv.com/skj/Papers/SkjWen.pdf>.
138. Martín Arribas MC. Diseño y validación de cuestionarios. En *Matronas Profesión*. 2004 [Citado 28 Jul 2019];5(17):[aprox.7p.]. Disponible en <https://www.federacion-matronas.org/wp-content/uploads/2018/01/vol5n17pag23-29.pdf>.
139. Escobar Pérez J, Cuervo Martínez A. Validez de contenido y juicio de expertos: una aproximación a su utilización. *Avances en Medición*. 2008 [Citado 28 Jul 2019];6(1):[aprox.10p.]. Disponible en [http://www.humanas.unal.edu.co/psicometria/files/7113/8574/5708/Articulo3\\_Juicio\\_de\\_expertos\\_27-36.pdf](http://www.humanas.unal.edu.co/psicometria/files/7113/8574/5708/Articulo3_Juicio_de_expertos_27-36.pdf).
140. Cabero Almenara J, Llorente Cejudo MC. La aplicación del juicio de experto como técnica de evaluación de las tecnologías de la información (TIC). *Eduweb. Revista de Tecnología de Información y Comunicación en Educación*. 2013 [Citado 28 Jul 2019]; 7(2):[aprox.12p.]. Disponible en <http://servicio.bc.uc.edu.ve/educacion/eduweb/v7n2/art01.pdf>.

141. Sim J, Wright C. The Kappa statistic in reliability studies: Use, interpretation, and sample size requirements. *Physical Therapy*. 2005 [Citado 28 Jul 2019];85(3):[aprox. 12p.]. Disponible en <http://doi:10.1093/ptj/85.3.257>.
142. Dolak W, Bilgiler C, Stadlmann A, Leiner J, Püspök A, Plieschnegger W, *et al.* A multicenter prospective study on the diagnostic performance of a new liquid rapid urease test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut Pathog*. 2017 [citado 12 Ago 2019];9:[aprox. 1p.]. Disponible en <http://doi:10.1186/s13099-017-0226-5>.
143. Llanes R, Feliciano O, Gutiérrez O, Gala A, Valdés Alonso L, Capo V, *et al.* Diagnóstico y Resistencia antimicrobiana de *Helicobacter pylori*. *Ann Acad Cienc Cuba*. 2014;4(2):10-14.
144. Veijola L, Oksanen A, Sipponen P, Rautelin H. Evaluation of a commercial immunoblot, Helicoblot 2.1 for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical and vaccine immunolgy*. 2008 [citado 12 Ago 2019];15(11):[aprox. 6p.]. Disponible en <http://doi:10.1128/CVI.00165-08>.
145. Pohl D, Keller PM, Bordier V, Wagner K. Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing. *World J Gastroenterol*. 2019 [citado 12 Ene 2020];25(32):[aprox. 31p.]. Disponible en <http://doi:10.3748/wjg.v25.i32.4629>.
146. R: A language and environment for statistical computing. R foundation for statistical computing, Vienna, Austria. R Core Team. 2018[ Citado 03 May 2019]. Disponible en <http://softlibre.unizar.es/manuales/aplicaciones/r/fullrefman.pdf>.
147. 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 [Citado 29 Jul 2018];56:[aprox. 3p.]. Disponible en <http://www.orasen.cu/wp-content/uploads/2015/03/Resolucion-38-06.pdf>.
148. 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 [Citado 29 Jul 2018]. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/insat/r-103-2000-citma.pdf>.

149. 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):102-10.
150. Portal González Y, Camacho Assef JA, Granados Hernández D, Gutiérrez Pérez D. Resultado de la terapia secuencial en la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*. MEDICIEGO. 2012 [citado 12 Ago 2018];18:[aprox. 9p.]. Disponible en [http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol\\_18noespc\\_2012/articulos/t-31.html](http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol_18noespc_2012/articulos/t-31.html).
151. Martínez Leyva L, Gutiérrez Cowan B, Rodríguez BL, Reyes Zamora O, Varona Linares Y, Páez Suárez D. Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* mediante serología, histología y cultivo. Revista Cubana de Medicina Militar. 2016 [citado 12 Ago 2018];45(3):[aprox. 10p.]. Disponible en <http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v45n3/mil09316.pdf>.
152. Carmona-Sánchez R. ¿Cuál es el papel de la infección por *Helicobacter pylori* en la dispepsia en el 2015? En: Remes-Troche JM, Coss-Adame E, editores. Trastornos funcionales digestivos y enfermedades gastroduodenales. 1.a ed. México: Clave Editorial; 2015. p. 66-74.
153. Morrilla A. Epidemiología, diagnóstico y estudio de resistencias de *Helicobacter pylori* [Tesis para optar por el grado de Doctor]. Universidad de Oviedo:España;2018. Disponible en [http://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/10651/48477/1/TD\\_AnaMorilla.pdf](http://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/10651/48477/1/TD_AnaMorilla.pdf).
154. Miftahussurur M, Shiota S, Suzuki R, Matsuda M, Uchida T, Kido Y, *et al*. Identification of *Helicobacter pylori* infection in symptomatic patients in Surabaya, Indonesia, using five diagnostic tests. Epidemiol Infect. 2015 [citado 12 Ago 2017];143(5):[aprox. 11p.]. Disponible en <http://doi:10.1017/S095026881400154X>.
155. Whalen M, Massidda O. *Helicobacter pylori*. enemy, commensal or, sometimes, friend? J Infect Dev Ctries. 2015 [citado 25 Sep 2018];9(6):[aprox. 5p.]. Disponible en <http://doi:10.3855/jidc.7186>.
156. Grad YH, Lipsitch M, Aiello AE. Secular trends in *Helicobacter pylori* seroprevalence in adults in the United States: evidence for sustained race/ethnic disparities. Am J Epidemiol. 2012 [citado 25 Sep 2017];175:[aprox. 6p.]. Disponible en <http://doi:10.1093/aje/kwr288>.

157. García Capote E, Crespo Ramírez E, Guanche Garcell H. Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes atendidos en consulta de gastroenterología. Rev. Ciencias Médicas. 2014;18(3):453-62.
158. Morera Negre MM, Rodríguez López M. Dispepsia funcional: caracterización clínico-epidemiológica y endoscópica. Rev. Ciencias Médicas. 2014 [citado 25 Sep 2017];18(5):[aprox. 10p.]. Disponible en [http://www.revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/1512/pdf\\_3](http://www.revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/1512/pdf_3).
159. Ibrahim A, Ferro A, Lunet N, Peleteiro B. Sex differences in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in pediatric and adult populations: Systematic review and meta-analysis of 224 studies. Digestive and Liver Disease. 2017 [citado 25 Sep 2018];49(7):[aprox. 8p.]. Disponible en <http://doi:10.1016/j.dld.2017.03.019>.
160. Pareja Cruz A, Navarrete Mejía PJ, Parodi García JF. Seroprevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en población adulta de Lima, Perú 2017. Horiz Med. 2017;17(2):55-58.
161. Rodríguez García JL, Carmona Sánchez R. Dispepsia funcional y dispepsia asociada a infección por *Helicobacter pylori*. ¿son entidades con características clínicas diferentes? Revista de Gastroenterología de México. 2016 [citado 25 Sep 2018];81(3):[aprox. 8p.]. Disponible en <http://doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.02.009>.
162. López Rengifo M, Aties López L, Sánchez Ojeda ET, Mariño Castellanos MC, Duret Gala Y. Gram y ureasa para el diagnóstico de *Helicobacter pylori* en muestras gastroduodenales. Rev. Arch Med Camagüey. 2016;20(5):488-95.
163. Méndez Leyva L, Begué Dalmau N, Tamayo Heal S, Alonso Vázquez A, Frías Chang NV. Infección por *Helicobacter pylori* en el municipio de Palma Soriano durante el período 2008-2014. MEDISAN. 2016;20(11):2339-44.
164. Portillo Ramírez S, Suazo Barahona J, Hernández Portillo I, Chinchilla Portillo J, Lezama Portillo I, Zuñiga Moya J. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en una población rural en el occidente de Honduras. Revista de Gastroenterología de México. 2018 [citado 25 Sep 2018];83(2):[aprox. 60p.]. Disponible en <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-pdf-X0375090618632805>.
165. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, Van Oudenhove L, Martínez C, Keita AV, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. Gut. 2013 [citado 23 Sep 2017];8:[aprox. 5p.]. Disponible en <http://doi:10.1136/gutjnl-2012-303857>.

166. Lacy BE. Tratamiento la Dispepsia Funcional: ¿Cuáles son sus opciones? [Internet]. USA: International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders, Inc; 2014. Disponible en <http://www.iffgd.org/en-espanol/tratamiento-la-dispepsia-funcional-cuales-son-sus-opciones.html>.
167. Stanghellini V, Chan FK, Hasler W. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016 [citado 23 Sep 2017];150:[aprox. 13p.]. Disponible en <http://doi:10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
168. Montes de Oca Megías E, Noa Pedroso GR, Agüero Betancourt CM, Seijas Cabrera O, Pérez Triana F, García Jordá E. Comportamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en la úlcera gastroduodenal en una comunidad venezolana. *AMC*. 2013 [citado 23 Sep 2017];17(3):[aprox. 14p.]. Disponible en <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/1328>.
169. Cano Contreras AD, Rascón O, Amieva Balmori M, Ríos Gálvez S, Maza YJ, Meixuero Daza A, *et al*. El abordaje, las actitudes y el conocimiento acerca de *Helicobacter pylori* en médicos generales es deficiente. Hay mucho que mejorar. *Revista de Gastroenterología de México*. 2017 [citado 22 Oct 2018];390:[aprox. 9p.]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.02.004>.
170. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V, *et al*. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet*. 2010 [citado 12 Nov 2017];47:[aprox. 9p.]. Disponible en <http://doi:10.1136/jmg.2009.074237>.
171. Capelle LG, Van Grieken NC, Lingsma HF, Steverberg EV, Klokman WJ, Bruno MJ, *et al*. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2010 [citado 12 Nov 2017];138:[aprox. 6p.]. Disponible en <http://doi:10.1053/j.gastro.2009.10.051>.
172. van Lier MG, Westerman AM, Wagner A, Looman CW, Wilson JH, de Rooij FW, *et al*. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz–Jeghers syndrome. *Gut*. 2011 [citado 12 Nov 2017];60:[aprox. 7p.]. Disponible en <http://doi:10.1136/gut.2010.223750>.
173. Correa S, Cardona AF, Correa T, Correa LA, García HI, Estrada S. Prevalencia de *Helicobacter pylori* y características histopatológicas en biopsias gástricas de pacientes con síntomas dispépticos en un centro de referencia de Medellín. *Rev Col*

- Gastroenterol. 2016 [citado 22 Nov 2017];31(1):[aprox. 7p.]. Disponible en <http://www.scielo.org.co/scielo.php>.
174. Uribe Echeverry PT, Acosta Cerquera MA, Arturo Arias BL, Jaramillo Arredondo MS, Betancourt Pérez JF, Pérez Agudelo JM. Prevalencia genotípica de *cagA* y *vacA* en aislamientos de *Helicobacter pylori* de pacientes colombianos. *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 2018;70(3):15-22.
  175. Bai X, Xi C, Wu J. Survival of *Helicobacter pylori* in the wastewater treatment process and the receiving river in Michigan, USA. *J Water Health*. 2016 [citado 22 Nov 2017];14:[aprox. 7p.]. Disponible en <http://doi:10.2166/wh.2016.259>.
  176. Ranjbar R, Khamesipour F, Jonaidi-Jafari N, Rahimi E. *Helicobacter pylori* in bottled mineral water: genotyping and antimicrobial resistance properties. *BMC Microbiol*. 2016 [citado 22 Nov 2017];16:[aprox. 10p.]. Disponible en <http://doi:10.1186/s12866-016-0647-1>.
  177. Moreno-Mesonero L, Moreno Y, Alonso JL, Ferrus MA. Detection of viable *Helicobacter pylori* inside free-living amoebae in wastewater and drinking water samples from Eastern Spain. *Environ Microbiol*. 2017 [citado 23 Nov 2018];19:[aprox. 12p.]. Disponible en <http://doi:10.1111/1462-2920.13856>.
  178. Hemmatinezhad B, Momtaz H, Hemmatinezhad RE. *vacA*, *cagA*, *iceA* and *oipA*. Genotypes status and antimicrobial resistance properties of *Helicobacter pylori* isolated from various types of ready to eat foods. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016 [citado 23 Nov 2018];15:[aprox. 1p.]. Disponible en <http://doi:10.1186/s12941-015-0115-z>.
  179. Sugano K. Strategy for peptic ulcer therapy in the era of *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Nippon Rinsho*. 2008 [citado 23 Nov 2018];62(3):[aprox. 6p.]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15038090>.
  180. Mulet Pérez AM, Gámez Escalona MM, Tamayo Ochoa M, Escobar Bernal A, Pozo Allen H, Verdecia Carralero AM. Gastritis crónica antral por *Helicobacter pylori* y Enfermedad por reflujo gastroesofágico. *CCM*. 2012 [citado 23 Nov 2018];16(4):[aprox. 15p.]. Disponible en <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/522>.
  181. Asaka M, Kato M, Takahashi S, Fukuda Y, Sugiyama T, Ota H, *et al*. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter*. 2010 [citado 23 Oct 2017];15(1):[aprox. 20p.]. Disponible en <http://doi:10.1111/j.1523-5378.2009.00738.x>.



182. Montes Teves P, Salazar Ventura S, Monge Salgado E. Características de las úlceras gastroduodenales en pacientes con biopsia negativa para *Helicobacter pylori*. Acta Gastroenterol Latinoam. 2010 [citado 23 Oct 2017];40:[aprox. 6p.]. Disponible en <http://www.redalyc.org/pdf/1993/199314640008.pdf>.
183. Kim JJ, Lee JS, Olafsson S, Laine L. Low Adherence to *Helicobacter pylori* testing in hospitalized patients with bleeding peptic ulcer disease. Helicobacter. 2014 [citado 20 Ago 2017];19:[aprox. 7p.]. Disponible en <http://doi:10.1111/hel.12114>.
184. Escobar Habeica ED. *Helicobacter pylori* en pacientes con cáncer gástrico en el estado de Guerrero, México. 2001-2011 [Tesis presentada en opción al grado de Doctor en Ciencias Médicas]. La Habana: Inst Med Trop “Pedro Kouri”; 2013.
185. Siddique I, Al-Mekhaizeem K, Alateeqi N, Memon A, Hasan F. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: improving the sensitivity of CLOtest by increasing the number of gastric antral biopsies. J Clin Gastroenterol. 2008 [citado 20 Ago 2017];42:[aprox. 5p.]. Disponible en <http://doi:10.1097/MCG.0b013e31802b650d>.
186. Zhang C, Yamada N, Wu YL, Wen M, Matsuhisa T, Matsukura N. *Helicobacter pylori* infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. World J Gastroenterol. 2005 [citado 20 Ago 2017]; 11:[aprox. 6p.]. Disponible en <http://doi:10.3748/wjg.v11.i6.791>.
187. Demiray-Gurbuz E, Yilmaz O, Olivares AZ. Rapid identification of *Helicobacter pylori* and assessment of clarithromycin susceptibility from clinical specimens using FISH. J Pathol Clin Res. 2016 [citado 27 Mar 2018];3:[aprox. 9p.]. Disponible en <http://doi:10.1002/cjp2.57>.
188. Hartman DJ, Owens SR. Are routine ancillary stains required to diagnose *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsy specimens? An institutional quality assurance review. Am J Clin Pathol. 2012 [citado 27 Mar 2018];137:[aprox. 6p.]. Disponible en <http://doi:10.1309/AJCPD8FFBJ5LSLTE>.
189. Fakhriou A, Somi MH, Fattahi E, Koohbanani SS, Shadravan S. Rapid urease test, touchcytology and histopathological assessment in determining infection by *Helicobacter pylori* in outpatient setting. Pak J Biol Sci. 2011 [citado 17 Oct 2017];14(12):[aprox. 5p.]. Disponible en <http://doi:10.3923/pjbs.2011.698.702>.
190. Cho JH, Jeon SR, Kim HG, Jin SY, Park S. Factors for improving the diagnostic efficiency of the rapid urease test from the gastric corpus. Scand J Gastroenterol. 2017

- [citado 17 Oct 2018];52:[aprox. 6p.]. Disponible en <http://doi:10.1080/00365521.2017.1378712>.
191. Choi YJ, Kim N, Lim J, Jo SY, Shin CM, Lee HS, *et al.* Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer bleeding. *Helicobacter*. 2012 [citado 17 Oct 2018];17:[aprox. 9p.]. Disponible en <http://doi:10.1111/j.1523-5378.2011.00915.x>.
  192. Cervantes García E. Diagnóstico y tratamiento de infecciones causadas por *Helicobacter pylori*. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2016 [citado 17 Oct 2018];63(4):[aprox. 11p.]. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2016/pt164c.pdf>.
  193. Yamamichi N, Hirano C, Takahashi Y, Minatsuki C, Nakayama C, Matsuda R, *et al.* Comparative analysis of upper gastrointestinal endoscopy, double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography, and the titer of serum anti-*Helicobacter pylori* IgG focusing on the diagnosis of atrophic gastritis. *Gastric Cancer*. 2016 [citado 17 Oct 2018];19(2):[aprox. 6p.]. Disponible en <http://doi:10.1007/s10120-015-0515-y>.
  194. Piroozmand A, Soltani B, Razavizadeh M, Matini AH, Gilasi RH, Zavareh AN, *et al.* Comparison of the serum and salivary antibodies to detect gastric *Helicobacter pylori* infection in Kashan (Iran). *Electron Physician*. 2017 [citado 17 Oct 2018];9:[aprox. 6p.]. Disponible en <http://doi:http://dx.doi.org/10.19082/6129>.
  195. Corrales R. Ensayo inmunoenzimático para la detección de anticuerpos IgG contra *Helicobacter pylori* [Tesis de Maestría]. La Habana: Inst Med Trop “Pedro Kouri”; 2016.
  196. Ramírez Ramos A, Sánchez Sánchez R. *Helicobacter pylori* 25 años después(1983-2008): Epidemiología, Microbiología, Patogenia, Diagnóstico y Tratamiento. *Rev Gastroenterol Perú*. 2009 [citado 17 Oct 2018];29(2):[aprox. 12p.]. Disponible en <http://www.scielo.org.pe/scielo.php>.
  197. Fauchere RA, Charlier-Bret N, Courillon-Mallet A. Evaluation comparative de 29 troussees commercialises pour le diagnostic serologique de l'infection par *Helicobacter pylori*. etude multicentrique du Groupe d'etude Francais des Helicobacters (GEFH). *Feuillet de Biologie*. 2011;298:25-32.
  198. Biranjia-Hurdoyal SD, Seetulsingh-Goorah SP. Performances of four *Helicobacter pylori* serological detection kits using stool antigen test as gold standard.

- PLoS One. 2016 [citado 17 Oct 2018];11:[aprox. 1p.]. Disponible en <http://doi:10.1371/journal.pone.0163834>.
199. Karami N, Talebkhan Y, Saberi S, Esmaeili M, Oghalaie A, Abdirad A, *et al.* Seroreactivity to *Helicobacter pylori* antigens as a risk indicator of gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013 [citado 14 Ago 2017];14:[aprox. 5p.]. Disponible en <http://doi:10.7314/apjcp.2013.14.3.1813>.
200. Enzo Lerardi E, Giorgio F, Losurdo G, Sorrentino C, Principi MB, Di Leo A. Detection of *Helicobacter pylori* DNA sequences in gastric biopsy samples to refine the diagnosis and therapy. *J Med Microbiol.* 2015 [citado 14 Ago 2017]; 64(7):[aprox. 2p.]. Disponible en <http://doi:10.1099/jmm.0.000075>.
201. Oviedo HC, Campo Arias A. Aproximación al uso del coeficiente alfa de Cronbach; An approach to the use of Cronbach Alfa. *Rev. Colomb. Psiquiatr.* 2005 [citado 12 Feb 2017];34(4):[aprox. 9p.]. Disponible en <http://www.redalyc.org/articulo.oa>.
202. Galicia Alarcón LA, Balderrama Trápaga JA, Navarro RE. Validez de contenido por juicio de expertos: propuesta de una herramienta virtual. *Apertura.* 2017 [citado 12 Ago 2019];9(2):[aprox. 12p.]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.18381/Ap.v9n2.993>.
203. Gadermann AM, Guhn M, Zumbo BD. Estimating ordinal reliability and ordinal ítem response data: A conceptual, empirical and practical guide. *Practical Assessment, Research & Evaluation.* 2012 [citado 12 Feb 2017];17(3):[aprox. 13p.]. Disponible en <http://scholarworks.umass.edu/pare/vol17/iss1/3>.
204. Malfertheiner P, Megraud F and O'Morain C: Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). *Eur J Gastroenterol Hepatol.*1997;9(1):1-2. Pubmed PMID: 90318886.
205. Fritz N, Birkner B, Schusdziarra V. Are guidelines followed in *Helicobacter pylori* diagnosis and therapy? An inquiry among gastroenterologists, referring physicians and patients in Munich. *Z fur Gastroenterol.* 2000 [citado 12 Ago 2017];38(5):[aprox. 7p.]. Disponible en <http://doi:10.1055/s-2000-14876>.
206. Malfertheiner P, Megraud F and O'Morain C: Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infections. The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther.*2002;16(2):167-180 Pubmed PMID: 11860399.

207. Malfertheiner P, Megraud F and O'Morain C: Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*.2007 [citado 12 Ago 2017];56(6):[aprox. 10p.]. Disponible en <http://doi:10.1136/gut.2006.101634>.
208. Pita-Rodríguez GM, Basabe-Tuero B, Díaz Sánchez ME, Gómez Álvarez AM, Campos-Hernández D, Arocha Oriol C, *et al.* Anemia and iron deficiency related to inflammation, *Helicobacter pylori* infection and adiposity in reproductive-age Cuban women. *MEDICC Review*. 2017;19(2-3):10-17.
209. Rollan A, Arab P, Camargo C, Candia R, Harris P, Ferreccio C, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* in Latin America: A Delphi technique-based consensus. *World J Gastroenterol*. 2014 [citado 11 Ago 2018];20(31):[aprox. 24p.]. Disponible en <http://doi:10.3748/wjg.v20.i31.10969>.
210. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajahmed A, Mandani W, Firwana B, Hasan R, *et al.* Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015 [citado 02 Ago 2017];21:[aprox. 10p.]. Disponible en <http://doi:10.3748/wjg.v21.i4.1305>.
211. Mahachai V, Vilaichone RK, Pittayanon R, Rojborwonwitaya J, Leela Kusolvong S, Maneerattanaporn M, *et al.* *Helicobacter pylori* management in ASEAN: The Bangkok Consensus Report. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018 [Citado 28 Jul 2019];33:[aprox.19p.]. Disponible en <http://doi:10.1111/jgh.13911>.
212. Sheu BS, Wu MS, Chiu CT, Lo JC, Wu MS, Liou JM, *et al.* Consensus on the clinical management, screening-to-treat, and surveillance of *Helicobacter pylori* infection to improve gastric cancer control on a nationwide scale. *Helicobacter*. 2017 [Citado 28 Jul 2019];22:[aprox.15p.]. Disponible en <http://doi:10.1111/hel.12368>.
213. Nguyen Thi H, Falcón Márquez R, Vázquez Ramudo S, Almaguer Rodríguez T, Tamayo Brito C, Corrales Sánchez R, *et al.* Evaluación del desempeño de dos pruebas diagnósticas para la detección de antígeno de *Helicobacter pylori* en heces. *Revista cubana de Medicina Tropical*. 2017;69(1):1-7.
214. Calik Z, Karamesea M, Acara O, Karamese SA, Dicle Y, Albayrakd F, *et al.* Investigation of *Helicobacter pylori* antigen in stool samples of patients with upper gastrointestinal complaints. *Braz J Microbiol*. 2016 [citado 12 Feb 2017];47(1):[aprox. 5p.]. Disponible en <http://doi:10.1016/j.bjm.2015.11.022>.

215. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Stool antigen tests for *Helicobacter pylori* infection: A review of clinical and cost-effectiveness and guidelines. 2015 [citado 22 May 2019]. [aprox. 40 p.]. Disponible en: <http://www.cadth.ca/stool-antigen-tests-helicobacter-pylori-infection-reviewclinical-and-cost-effectiveness>.
216. Smith S, Boylec B, Brennana D, Buckleyi M, Crottye P, Doylej M, *et al.* The Irish *Helicobacter pylori* Working Group Consensus for the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection in adult patients in Ireland. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2017 [citado 12 Ago 2019]; 29(5):[aprox. 8p.].Disponible en <http://doi:10.1097/MEG.0000000000000822>.
217. El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, Gilger M, LoVecchio F, Moss SF, *et al.* Houston Consensus Conference on Testing for *Helicobacter pylori* Infection in the United States. *Gastroenterology and Hepatology*. 2018 [citado 12 Ago 2019];16: [aprox. 11p.]. Disponible en <http://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.03.013>.
218. Howden CW, Blume SW, de Lissovoy G. Practice patterns for managing *Helicobacter pylori* infection and upper gastrointestinal symptoms. *Am J Manag Care*. 2007 [citado 15 Mar 2017];13:[aprox. 8p.]. Disponible en <http://www.ajmc.com>.
219. Theel ES, Johnson RD, Plumhoff E, Hanson CA. Use of the Optum Labs Data Warehouse to assess test ordering patterns for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the United States. *J Clin Microbiol*. 2015 [citado 15 Mar 2017];53:[aprox. 3p.]. Disponible en <http://doi:10.1128/JCM.03464-14>.
220. Vecchio TJ. Predictive value of a single diagnostic test in unselected populations. *N Engl J Med*. 1966;274:1171-1173.
221. Jung HK. Systematic review with meta-analysis: prompt endoscopy as the initial management strategy for uninvestigated dyspepsia in Asia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 [citado 12 Feb 2018];41:[aprox. 14p.]. 239-52. Disponible en <http://doi:10.1111/apt.13028>.
222. Sakai E, Higurashi T, Ohkubo H, Hosono K, Ueda A, Matsushashi N, *et al.* Investigation of Small Bowel Abnormalities in HIV-Infected Patients Using Capsule Endoscopy. *Gastroenterology Research and Practice*. 2017 [citado 29 Jul 2019];2017:[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2017/1932647>.
223. Quach DT, Vilaichone RK, Vu KV, Yamaoka Y, Sugano K, Mahachai V. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases in southeast asian

- countries: an expert opinion survey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018 [citado 19 Mar 2019];19(12):[aprox. 5p.]. 3565-9. Disponible en <http://doi:10.31557/APJCP.2018.19.12.3565>.
224. Joyanes Aguilar L. Fundamentos de programación. Algoritmos, estructura de datos y objetivos. 4ta ed;2016. Disponible en <https://www.academia.edu/38087258/>.
225. McNulty C. Test and treat for *Helicobacter pylori* in dyspepsia. Quick reference guide for primary care: For consultation and local adaptation. 2017. Disponible en <http://www.gov.uk/phe>.
226. Anuario de incidencia de cáncer. República de Cuba. 2018. Disponible en <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr.pdf>.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR SOBRE EL TEMA DE LA TESIS

Publicaciones relacionadas con el tema

1. Llanes Caballero R, Feliciano Sarmiento O, Gutiérrez González O, Gala González A, Valdés Alonso L, Capó de Paz V, *et al* (**Duquesne Alderete A**). Nuevos conocimientos sobre el diagnóstico y la resistencia antimicrobiana de *Helicobacter pylori* en Cuba. Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. 2014;4(2):10-14.
2. **Duquesne Alderete A**, Llanes Caballero R, Feliciano Sarmiento O, Falcón Márquez R. Diagnóstico serológico de *Helicobacter pylori* en pacientes con síntomas digestivos. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. 2017;36(4):1-12.
3. **Duquesne Alderete A**, Rodríguez Pérez Y, Orellana Molina A. Caracterización clínico, epidemiológica, endoscópica, anatomopatológica y microbiológica de pacientes con gastritis. Policlínico 19 de Abril. 2012-2016. Revista Panorama Cuba y Salud. 2017;12(3):39-45.
4. **Duquesne Alderete A**, Llanes Caballero R, Feliciano Sarmiento O, Falcón Márquez R, Figueredo Bernal ME, Argudin Cordero M. Correlación entre la presencia de factores de patogenicidad de *Helicobacter pylori* y enfermedades digestivas. 2012-2016. Revista Panorama Cuba y Salud. 2018; 13(2):19-29.
5. **Duquesne Alderete A**, Orellana Molina A, Rodríguez Pérez Y, Alonso Cabezas FE. Caracterización clínico-epidemiológica, endoscópica y microbiológica de pacientes con síntomas digestivos según su status de *Helicobacter pylori*. Revista Cubana de Medicina General integral. 2019;18(2):12-21.

Tesis relacionadas con el tema

1. *Helicobacter pylori*: clínica, epidemiología y diagnóstico en la Atención Primaria de Salud. Policlínico 19 de Abril. Tesis para optar por el título de Especialista de Primer Grado en Microbiología. 2013. Autor.
2. *Helicobacter pylori*: dos sistemas serológicos para su diagnóstico en pacientes con síntomas digestivos. Policlínico 19 de Abril. Tesis para optar por el título de Master en Bacteriología-Micología. 2015. Autor.
3. Caracterización clínico–epidemiológica, endoscópica y microbiológica de pacientes con gastritis. Policlínico 19 de Abril. 2015-2016. Tesis para optar por el título de Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. 2016. Tutor.
4. Caracterización clínico–epidemiológica, endoscópica y microbiológica de pacientes con úlcera péptica gastroduodenal. Policlínico 19 de Abril. 2015-2016. Tesis para optar por el título de Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. 2016. Tutor.
5. Caracterización clínico–epidemiológica, endoscópica y microbiológica de pacientes con hernia hiatal. Policlínico 19 de Abril. 2012-2016. Tesis para optar por el título de Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. 2017. Tutor.
6. Caracterización clínico–epidemiológica, endoscópica y microbiológica de pacientes con gastroduodenitis. Policlínico Plaza de La Revolución. 2017-2018. Tesis para optar por el título de Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. 2019. Tutor.



### Eventos científicos relacionados con el tema

- Diagnóstico microbiológico de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos con síntomas digestivos de un área de salud. **Autor principal.**
  1. Jornada Científica. Policlínico 19 de Abril. 2013.
  2. Jornada Científica de residentes. IPK. 2013.
  3. Fórum de Ciencia y Técnica. IPK. 2013.
  4. Jornada Científica de residentes. Hospital Calixto García. 2013.
- *Helicobacter pylori* en edades pediátricas. **Autor principal.**
  5. Jornada Científica. Policlínico 19 de Abril. 2013.
- *Helicobacter pylori*: dos sistemas serológicos para el diagnóstico en adultos con síntomas digestivos. Policlínico 19 de Abril. Autor principal.
  6. Jornada Científica. Policlínico 19 de Abril. 2014.
  7. I Encuentro Científico de egresados del IPK 2008- 2014. Especialistas en Microbiología. 2014.
  8. Jornada Provincial de Residentes. Hospital Manuel Fajardo. 2014.
  9. Congreso Internacional de Microbiología y Parasitología Médica. 2014.
- Frecuencia de *Helicobacter pylori* en pacientes con Artritis Reumatoide. Hospital Ortopédico Fructuoso Rodríguez. 2016-2017. **Autor principal.**
  10. Jornada Científica. Hospital Ortopédico Docente Fructuoso Rodríguez. 2017.
  11. Congreso Internacional de Microbiología y Parasitología Médica. 2017.
- *Helicobacter pylori*. Interrelación de los tres niveles de asistencia médica en Cuba para su correcto manejo y tratamiento. **Autor principal.**
  12. Taller de Resultados. Facultad Manuel Fajardo. 2017.
  13. Fórum de Ciencia y Técnica. Facultad Fajardo. 2018.
  14. Fórum de Ciencia y Técnica. Municipio Plaza de La Revolución. 2018.
- Utilidad de pruebas no invasivas para el diagnóstico oportuno de la infección por *Helicobacter pylori*. Coautor.
  15. Fórum de Ciencia y Técnica. IPK. 2017.
- Caracterización clínico, epidemiológica, endoscópica, anatomopatológica y microbiológica de pacientes con gastritis. Policlínico 19 de Abril. 2012-2016. **Autor principal.**
  16. Jornada Provincial de Postgrado. 2018.

## Producción científica del autor sobre el tema de la tesis

- Algoritmo diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos con síntomas digestivos. Policlínico 19 de Abril. 2012-2017. **Autor principal.**
  17. Taller de resultados. Facultad Manuel Fajardo. 2019.
  18. Jornada de Postgrado. IPK. 2019.
- *Helicobacter pylori*: Perspectivas del uso de los medios diagnósticos en los distintos niveles de atención. **Autor principal.**
  19. Congreso Internacional de Gastroenterología. Gastrocuba 2019.

### Premios y reconocimientos

1. Nuevos conocimientos sobre el diagnóstico y la resistencia antimicrobiana de *Helicobacter pylori* en Cuba. 2014. Colaborador. **Premio Nacional de la Academia de Ciencias.**
2. Caracterización clínico-epidemiológica-endoscópica-anatomopatológica y microbiológica de pacientes con gastritis. Policlínico 19 de Abril. 2012-2016. Revista Panorama Cuba y Salud. 2017;12(3):39-45. **Mención en instancia provincial. Premio Anual de Salud. Categoría Artículo Científico. 2018. Autor principal.**
3. Correlación entre la presencia de factores de patogenicidad de *Helicobacter pylori* y enfermedades digestivas. 2012-2016. Revista Panorama Cuba y Salud. 2018; 13(2). **Presentado a categoría de artículo Científico. Premio Anual de Salud. 2019. Autor principal.**

## ANEXOS

### Anexo 1. Consentimiento informado

El Dr. Amílcar Duquesne Alderete está realizando una investigación sobre la infección por la bacteria *Helicobacter pylori* en adultos con síntomas digestivos del policlínico 19 de Abril.

Se me informa que, por los trastornos digestivos que presento, seré sometido a una endoscopia superior, para obtener 4 biopsias gástricas, y se me extraerá la cantidad de 10 mL de sangre venosa, con el fin de realizar el diagnóstico de una bacteria patógena conocida como *Helicobacter pylori*. Para evitar molestias se me aplicará anestesia local en la orofaringe, con lidocaína.

Yo, \_\_\_\_\_, estoy de acuerdo que las biopsias gástrica y la sangre se utilicen para el diagnóstico de *H. pylori*.

Por tanto:

a.-se les darán todas las garantías de que recibirían los resultados de la investigación en el transcurso de la misma y de manera personal.

b.- dado que las muestras obtenidas por un profesional, no causará daños para el paciente y que este es un acto necesario para establecer el agente causal de la enfermedad,

c.- el posible beneficio que tendrá el paciente de este estudio es establecer un mejor diagnóstico de la enfermedad, que permita el tratamiento adecuado,

d.- en cualquier momento se podrá retirar del estudio, sin dar razones y sin que ello modifique la calidad de la atención médica que reciba,

e.- la identidad del paciente no podrá ser revelada y los datos clínicos y

microbiológicos permanecerán en forma confidencial, a menos que sean solicitados por ley.

Los resultados de este estudio podrán ser publicados,

f- este consentimiento ha sido firmado voluntariamente sin que haya sido forzado(a) u obligado(a), luego de haberse recibido la adecuada información,

f.- Cualquier consulta que requiera hacerse en relación a la participación del paciente en el estudio, deberá ser formulada al médico tratante.

Fecha y lugar de aceptación:

Nombre y firma del paciente incluido en el estudio.

---

Anexo 2. Encuesta clínico-epidemiológica

Código de la muestra: \_\_ Fecha de toma de muestra: \_\_ Historia clínica: \_\_\_\_\_ Nombre y

Apellidos: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_ Sexo: \_\_ Color de la piel: Blanca  Negra  Mestiza

(marque con x según corresponda)

Escolaridad: Preescolar  primaria  básica  Media  universitaria

Uso individual de utensilios para comer: SI  NO

Mascotas en la casa: SI  NO  Hierve el agua: SI  NO

Síntomas: Dolor epigástrico: SI  NO  Náuseas: SI  NO

Dolor Abdominal Recurrente: SI  NO  Vómitos: SI  NO

Plenitud post-pandrial: SI  NO  Halitosis: SI  NO  Acidez SI  NO

Pirosis: SI  NO  Regurgitaciones: SI  NO  Otro(s) síntoma(s): SI  NO

Antecedentes familiares: Se le diagnosticó a algún miembro del núcleo familiar

alguna de estas enfermedades durante los últimos 6 meses?: Úlcera péptica:

Cáncer gástrico:  Gastritis crónica:  Infección por *H. Pylori*:

Anexo 3. Modelo primario de recolección de datos

Código de la muestra:\_\_\_\_\_ Fecha de toma de muestra:\_\_\_\_\_

Historia clínica:\_\_\_\_\_ Edad:\_\_\_\_\_ Sexo:\_\_\_\_\_ Escolaridad:\_\_\_\_\_

Nombre y Apellidos: \_\_\_\_\_

Informe de Endoscopia: \_\_\_\_\_

Prueba rápida de ureasa: positivo  negativo

Informe de Histopatología: \_\_\_\_\_

Histopatología: Positiva a *H. pylori*  Negativa a *H. pylori*

Cultivo: Positivo  Negativo

Serología ELISA: IgM  IgG  IgA

Serología Westen Blot: CagA  VacA  UreB  Hsp 60  37 kDa

35 kDa  30 kDa  19,5 kDa  IR  Positivo  Negativo

Reacción en cadena de la polimerasa: Positivo  Negativo

Presencia de *H. pylori*: Positiva  Negativa

Anexo 4. Encuesta a profesionales de la salud involucrados en la atención integral de pacientes con infección por *Helicobacter pylori*.

Estimados profesionales. La infección por *Helicobacter pylori* ostenta cifras de prevalencia mundial por encima de 50%, puede llegar a 90% en países en vías de desarrollo y representa una de las infecciones crónicas más importantes en la especie humana. A continuación se pondrá a su valoración un grupo de planteamientos sobre el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. Sus respuestas ayudarán a diseñar un algoritmo diagnóstico de la infección en adultos con síntomas digestivos en los distintos niveles de atención de salud en Cuba. En dependencia de su valoración marque su respuesta:

1: Totalmente en desacuerdo

2: Parcialmente en desacuerdo

3: Indiferente

4: Parcialmente de acuerdo

5: Totalmente de acuerdo

Temas	Preguntas	1	2	3	4	5
Endoscopia	1.1 La endoscopia del tracto digestivo superior es un proceder invasivo que permite la identificación de las características de la mucosa gástrica y duodenal. La APS se recomienda como el nivel ideal para este tipo de proceder, específicamente en los departamentos de endoscopia de los policlínicos.	1	0	4	8	37
	1.2 Según el rango de edades más frecuente de la aparición de cáncer gástrico en la población cubana, los mayores de 40 años y aquellos menores con antecedentes personales o familiares de cáncer gástrico o infección previa por <i>H. pylori</i> son los pacientes tributarios a realizarse la endoscopia digestiva superior para el diagnóstico inicial de la infección.	1	1	2	7	39
	1.3 Las principales contraindicaciones para la realización de dicho proceder diagnóstico son: tratamiento con antimicrobianos tres semanas previo a la endoscopia o inhibidores de la bomba de protones (IBP) en la semana anterior a la toma de las biopsias gástricas, alguna enfermedad asociada, que interfiera en los resultados del estudio, pacientes con dificultades para realizarles la endoscopia como retardo mental, no cooperación, limitación física o alergia al anestésico local (Lidocaína).	0	1	3	1	45
	1.4 Se recomienda un procedimiento estandarizado para mapear todo el estómago y evitar áreas ciegas durante la observación endoscópica. Debido a la distribución parcheada de <i>H. pylori</i> en la mucosa gástrica se requiere tomar por lo menos cinco biopsias del estómago: una de la curvatura mayor del antro, una de la curvatura menor del antro, una de la curvatura mayor del cuerpo, una de la curvatura menor del cuerpo y una de la incisura gástrica.	1	2	1	7	39
	1.5 Todas las muestras se deben rotular con los datos generales de cada paciente y la zona gástrica biopsiada. Las muestras para el estudio histopatológico se colocarán en frascos ámbar de 2 mL con solución de formol tamponada. Las muestras para cultivo o PCR se colocarán en frasco transparente de 2mL con medio de transporte. Ambas muestras se conservarán a temperatura ambiente y se harán llegar cuanto antes a su destino final (Departamento de Anatomía Patológica, Departamento de Microbiología, IPK, Instituto de Gastroenterología). La(s) muestras para la Prueba Rápida de Ureasa se colocará(n) en el vial con el reactivo de ureasa ya previamente preparado.	1	0	3	1	45
	1.6 La endoscopia digestiva alta y todos los métodos de diagnóstico que dependen de la misma no se recomiendan para comprobar erradicación de la bacteria, excepto cuando sea necesaria para evaluar la enfermedad inicial, como úlceras gástricas, linfoma MALT gástrico o cáncer gástrico.	0	1	3	1	45
Endoscopia (300 respuestas)						
Totalmente en desacuerdo: 1,4% Parcialmente en desacuerdo: 1,7% Indiferente: 5,3% Parcialmente de acuerdo: 8,3% Totalmente de acuerdo: 83,3%						
Histopatología	2.1 La histopatología es considerada uno de los métodos invasivos más importantes y juega un papel fundamental, tanto en la detección de <i>H. pylori</i> , como en la información que brinda la misma sobre el grado de inflamación y de patologías asociadas como la gastritis atrófica, la metaplasia intestinal, la displasia gástrica y el cáncer gástrico.	0	1	8	2	39
	2.2 Para disminuir la variabilidad interobservador en el procesamiento de la histopatología, se recomienda la clasificación de Sydney para el estudio de la gastritis y el estadiamiento	0	1	14	14	21



	OLGA/OLGIM para la estratificación y manejo de las lesiones gástricas premalignas y malignas.					
	2.3 Se debe utilizar la tinción de HE como primer paso. El uso de tinciones especiales es apropiado solo cuando las biopsias muestren gastritis crónica sin la presencia de <i>H. pylori</i> a través la coloración de HE.	1	1	11	13	24
	2.4 Si existen neutrófilos y no se detecta <i>H. pylori</i> , se debe complementar con giemsa, o con coloraciones de plata como Warthin-Starry o coloración de Genta o también con inmunohistoquímica. En la práctica se recomiendan mínimo dos métodos de coloración y la HE y giemsa son los preferidos.	0	2	11	15	22
	2.5 La inmunohistoquímica es recomendable cuando las coloraciones con HE o giemsa resulten negativas, pero existan evidencias de inflamación activa, en las biopsias post tratamiento de linfomas MALT y cuando se observen formas cocoides u otros microorganismos que no se puedan identificar con certeza.	0	3	10	17	20
	2.6 Se recomienda procesar al menos tres muestras de las cinco que se obtengan de la endoscopia y dejar al menos dos muestras para la prueba rápida de ureasa, el cultivo o la reacción en cadena de la polimerasa.	0	3	9	1	37
	2.7 Se debe suspender tratamiento con antimicrobianos tres semanas previo a la endoscopia, y/o inhibidores de la bomba de protones (IBP) en la semana anterior a la toma de las biopsias gástricas.	0	2	9	1	38
	2.8 Los departamentos de Anatomía Patológica de la ASS, a los que tributan los diferentes policlínicos, son el escenario para la realización de este método diagnóstico.	0	2	8	1	39
Histopatología (400 respuestas)						
Totalmente en desacuerdo: 0,2% Parcialmente en desacuerdo: 3,8% Indiferente: 20,0% Parcialmente de acuerdo: 16,0% Totalmente de acuerdo: 60,0%						
Prueba rápida de ureasa	3.1 La prueba rápida de ureasa es uno de los métodos diagnósticos invasivos recomendados para detectar <i>H. pylori</i> en la práctica clínica cuando hay una indicación de endoscopia, por su fácil uso, rápido resultado y reproducibilidad. El departamento de endoscopia de los policlínicos es el lugar ideal para su realización (APS).	0	0	0	1	49
	3.2 Se aconseja emplear un reactivo de ureasa de fabricación nacional o comercial, previamente validado. El reactivo se debe mantener en refrigeración a 20°C hasta el momento de su utilización.	0	1	1	3	45
	3.3 En dependencia de la cantidad de muestras de biopsias gástricas que se tenga disponible para la realización de este proceder se prefiere colocar más de una muestra en el mismo vial con el reactivo. Se recomienda asimismo, que al menos una de las muestras sea tomada del cuerpo gástrico.	0	0	0	1	49
	3.4 Se considerará positivo el cambio de coloración del medio de amarillo a fucsia, en el período máximo de una hora después de la introducción del fragmento de biopsia en el reactivo. Un cambio de coloración después de una hora se considerará un falso positivo.	0	0	0	3	47

## Anexos

	3.5 Las úlceras pépticas sangrantes, las lesiones gástricas premalignas o malignas y el consumo previo de antimicrobianos (hasta tres semanas) o de inhibidores (una semana) de la endoscopia, son posibles causas de falsos negativo de este proceder diagnóstico.	0	0	0	6	44
Prueba rápida de ureasa (250 respuestas)						
Totalmente en desacuerdo: 0% Parcialmente en desacuerdo: 0,4% Indiferente: 0,4% Parcialmente de acuerdo: 5,6% Totalmente de acuerdo: 93,6%						
Cultivo	4.1 El cultivo es un método técnicamente exigente que necesita medios de cultivo selectivos, suplementados con sangre de carnero, vitaminas, antimicrobianos y una atmosfera de microaerofilia entre 5-días. La constatación del diagnóstico se debe hacer al menos después de dos pases, con coloración de gram, pruebas oxidasa, catalasa y ureasa positivas.	0	0	0	1	49
	4.2 El cultivo tiene una sensibilidad relativamente baja para detectar <i>H. pylori</i> y por lo tanto no es recomendado para el diagnóstico de rutina de la infección de esta bacteria.	0	0	0	6	44
	4.3 El cultivo debe ser considerado para realizar las pruebas de susceptibilidad ante el fracaso terapéutico o empleo de nuevo tratamiento erradicador como segunda o tercera línea de tratamiento. También puede ser usado para la identificación de factores de virulencia.	0	0	0	3	47
	4.4 Las condiciones técnicas anteriormente mencionadas hacen del cultivo de <i>H. pylori</i> un método a realizarse preferentemente en los laboratorios de microbiología de los hospitales, pero se debe reforzar la infraestructura diagnóstica hospitalaria para lograr la implementación del cultivo de <i>H. pylori</i> a este nivel (ASS).	0	0	0	2	48
	4.5 El éxito del cultivo también estará en relación con factores que dependen del consumo previo por parte del paciente de antimicrobianos o inhibidores de la bomba de protones, la cantidad de muestras cultivadas, la región gástrica de donde se tome la muestra, el tiempo que media entre la toma de la biopsia y el cultivo, entre otros.	0	0	0	8	42
Cultivo (250 respuestas)						
Totalmente en desacuerdo: 0% Parcialmente en desacuerdo: 0% Indiferente: 0% Parcialmente de acuerdo: 8,0% Totalmente de acuerdo: 92,0%						
Serología	5.1 Las pruebas serológicas están recomendadas en estudios epidemiológicos y en situaciones como: uso reciente de antiseoretos o antimicrobianos, sangramiento digestivo, atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia y cáncer gástrico.	0	0	0	2	48
	5.2 La presencia de anticuerpos específicos anti <i>H. pylori</i> pueden ser demostrados además en otros fluidos orgánicos como la orina y la saliva.	0	0	0	1	49
	5.3 La serología ELISA permite cuantificar IgM, IgA e IgG, siendo esta última la más recomendada para el diagnóstico de la infección por <i>H. pylori</i> en adultos.	0	0	0	1	49
	5.4 La serología Western Blot permite detectar presencia de proteínas específicas de la bacteria relacionadas con las patologías gástricas.	0	0	0	2	48
	5.5 Las pruebas serológicas a emplear deben ser validadas de acuerdo con la región geográfica, ya que la composición antigénica de las cepas circulantes es determinante en el desempeño de estas pruebas.	0	0	0	1	49

## Anexos

	5.6 La serología no es recomendada para verificar la erradicación de <i>H. pylori</i> ya que la misma puede seguir siendo positiva hasta 1 año después de la desaparición de la infección.	0	0	0	1	49
	5.7 Su uso e interpretación no debe limitarse a la ASS y ATS, pero se deben crear las condiciones para lograr su generalización en la APS.	0	0	0	1	49
Serología (350 respuestas)						
Totalmente en desacuerdo: 0% Parcialmente en desacuerdo: 0% Indiferente: 0% Parcialmente de acuerdo: 2,6% Totalmente de acuerdo: 97,4%						
PUE	6.1 La prueba con urea marcada con carbono 13 o 14, detecta la infección activa de <i>H. pylori</i> y es recomendado tanto para el diagnóstico inicial como para verificar su erradicación después del tratamiento.	0	0	0	4	46
	6.2 Los resultados falsos negativos pueden ocurrir en pacientes que han consumido bismuto, antibióticos o inhibidores de la bomba de protones durante dos semanas antes de la prueba.	0	0	0	1	49
	6.3 Por su elevada especificidad, sensibilidad y complejidad técnica se recomienda su uso en la ATS para verificar la erradicación del microorganismo tras varios tratamientos previos fallidos.	0	0	0	1	49
Prueba de urea espirada (150 respuestas)						
Totalmente en desacuerdo: 0% Parcialmente en desacuerdo: 0% Indiferente: 0% Parcialmente de acuerdo: 4,0% Totalmente de acuerdo: 96,0%						
Antígenos de <i>H. pylori</i> en heces	7.1 La prueba de detección de antígenos en heces con un anticuerpo monoclonal es el método no invasivo recomendado tanto para la detección de infección activa como para la erradicación en la APS.	0	0	0	1	49
	7.2 Su método sencillo y rápido resultado, a través de tiras inmunocromatográficas, preconizan su uso en adultos menores de 40 años con síntomas digestivos y sin antecedentes personales y/o familiares previos de cáncer gástrico o infección por <i>H. pylori</i> .	0	0	0	4	46
	7.3 El sangramiento digestivo alto, el consumo de antibióticos y de IBP pueden limitar los resultados de esta prueba.	0	0	0	1	49
Detección de antígenos de <i>Helicobacter pylori</i> en heces (150 respuestas)						
Totalmente en desacuerdo: 0% Parcialmente en desacuerdo: 0% Indiferente: 0% Parcialmente de acuerdo: 4,0% Totalmente de acuerdo: 96,0%						
RCP	8.1 Considerada una estrategia atractiva para la detección, caracterización y patrones de resistencia antimicrobiana de <i>H. pylori</i> , ya que combinan en una misma técnica dos importantes aspectos: la rapidez y la sensibilidad.	0	0	0	1	49
	8.2 La RCP pudiera ser una herramienta clave para la detección de <i>H. pylori</i> a partir de muestras de tejidos fijados en formol y embebidos en parafina, mucosa gástrica fresca o congelada, heces o jugo gástrico.	0	0	0	1	49
	8.3 Su uso en el contexto cubano se recomienda para la ATS en aquellos casos con al menos dos fracasos en la terapia erradicadora, y resultados de cultivo negativos en la ASS.	0	0	0	1	49
Reacción en cadena de la polimerasa (150 respuestas)						

## Anexos

Totalmente en desacuerdo: 0% Parcialmente en desacuerdo: 0% Indiferente: 0% Parcialmente de acuerdo: 2,0% Totalmente de acuerdo: 98,0%						
Signos de alarma de la infección	9.1 Pérdida de peso	0	0	0	2	48
	9.2 Disfagia	0	0	0	5	45
	9.3 Anemia	0	0	0	1	49
	9.4 Vómitos	0	0	0	3	47
	9.5 Hemorragia digestiva	0	0	0	1	49
	9.6 Masa abdominal	0	0	0	5	45
	9.7 Dolor abdominal recurrente	0	0	0	8	42
	9.8 Urticaria	0	0	0	13	37
	9.9 Pirosis	0	0	2	17	31
	9.10 Halitosis	0	2	1	11	36
Signos de alarma de la infección (500 respuestas)						
Totalmente en desacuerdo: 0% Parcialmente en desacuerdo: 0,4% Indiferente: 0,6% Parcialmente de acuerdo: 13,2% Totalmente de acuerdo: 85,8%						

## Anexo 5. Operacionalización de las variables.

Variables	Tipo	Escala	Descripción	Indicador
Primer estudio				
Edad (Años)	Cuantitativa continua	<= 20, 21-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70 y más	Intervalos de edades	Frecuencia de <i>H. pylori</i> según intervalos de edades.
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino  Masculino	Según sexo biológico de pertenencia	Distribución de <i>H. pylori</i> según sexo.
Color de la piel	Cualitativa nominal politémica	Blanca, Negra, Mestiza	Según pigmentación de la piel	Frecuencia de <i>H. pylori</i> según el color de la piel
Escolaridad	Cualitativa ordinal politémica	Preescolar, Primaria, Básica, Media, Universitaria	Según grado de escolaridad	Frecuencia de <i>H. pylori</i> según escolaridad
Síntomas	Cualitativa nominal Politémica	Epigastralgia,  Dolor abdominal,  Acidez, Plenitud postprandial, Vómitos, Náuseas,  Pirosis, Halitosis,  Diarreas, Aerogastria, Regurgitaciones	Según síntomas del paciente	Frecuencia de cada síntoma referido
Consumo de agua hervida	Cualitativa nominal dicotómica	Sí  No	Según refiera el paciente	Frecuencia de consumo de agua hervida

## Anexos

Uso individual de utensilios de comer	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según refiera el paciente	Frecuencia de uso individual de utensilios
Presencia de mascotas en el hogar	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según refiera el paciente	Frecuencia de mascotas en el hogar
APF de infección por <i>H. pylori</i> , gastritis, úlcera péptica y cáncer gástrico	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según refiera el paciente	Frecuencia de APF de enfermedades digestivas
PRU	Cualitativa nominal dicotómica	Positiva Negativa	Según resultado de la PRU	Frecuencia de positividad de PRU
Cultivo	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo	Según resultado del cultivo	Frecuencia de positividad de Cultivo
Serología ELISA (IgM, IgG, IgA)	Cualitativa nominal politómica	Positiva, Dudosa Negativa	Según resultado de la serología ELISA	Frecuencia de positividad de Serología ELISA
Serología WB	Cualitativa nominal dicotómica	Positiva, Negativa	Según resultado de la serología Western Blot	Frecuencia de positividad de Serología WB
Histopatología	Cualitativa nominal Politómica	Presencia de <i>H. pylori</i> Gastritis Úlcera duodenal Úlcera gástrica Metaplasia intestinal Gastritis atrófica	Se definirán según la Clasificación de Sydney y de OLGA/OLGIM para histopatología	Frecuencia de positividad de Histopatología

## Anexos

			Displasia del epitelio gástrico  Adenocarcinoma gástrico		
Prueba de Biología Molecular (RCP)	Cualitativa Dicotómica	nominal	Positiva, Negativa	Según aparición o no de fragmento de 267-bp del gen ribosomal 23 S de ARN (ARNr) de <i>H. pylori</i>	Frecuencia de la presencia del gen de <i>H. pylori</i>
Presencia de <i>H. pylori</i>	Cualitativa dicotómica	nominal	Presente, Ausente	Según definición del autor	Frecuencia de presencia de <i>H. pylori</i>
Segundo estudio					
Parámetros de desempeño	Cualitativa Politómica	nominal	Sensibilidad  Especificidad  Valor Predictivo Positivo  Valor Predictivo Negativo	Según resultado de programa EPIDAT, versión 3.1	Porcentaje de desempeño e intervalo de confianza
Área bajo la curva ROC	Cualitativa Politómica	nominal	Mala; Regular; Buena; Muy Buena; Excelente; Perfecta	Según resultado de programa R versión 3.4.4 (2018-03-15)	Valor del área bajo la curva ROC e intervalo de confianza
Índice de Kappa	Cualitativa Politómica	nominal	Pobre; Moderado; Muy Bueno. Débil; Bueno;	Según resultado de programa EPIDAT, versión 3.1	Valor del índice de Kappa e intervalo de confianza
Tercer estudio					
$\alpha$ de Cronbach	Cualitativa Politómica	nominal	Inaceptable ; pobre; dudosa; aceptable; buena; excelente	Según resultado de programa SPSS versión 21.0	Valor del $\alpha$ de Cronbach e intervalo de confianza
Conocimientos sobre los	Cualitativa ordinal		1: Totalmente en desacuerdo	Según los resultados de los expertos encuestados	Conocimientos y experiencias de los expertos sobre los métodos diagnósticos de la infección por <i>H. pylori</i>

métodos diagnósticos		2: Parcialmente en desacuerdo 3: Indiferente 4: Parcialmente de acuerdo 5: Totalmente de acuerdo		
----------------------	--	---	--	--

Fuente :Anexos 3 y 4.