

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA**

BUSTOS – FRAGA, CESAR SANTIAGO

Asociación de genotipos de *Helicobacter pylori* con características clínicas, endoscópicas e histopatológicas de pacientes atendidos en el área de endoscopia digestiva del Hospital General Docente de Calderón de Quito – Ecuador, durante los años 2020 - 2021

Ribeirão Preto

2023

BUSTOS - FRAGA, CESAR SANTIAGO

Asociación de genotipos de *Helicobacter pylori* con características clínicas, endoscópicas e histopatológicas de pacientes atendidos en el área de endoscopia digestiva del Hospital General Docente de Calderón en Quito – Ecuador, durante los años 2020 - 2021

Versión corregida

Tesis presentada a la Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como requisito parcial para la obtención del título de Doctor en Clínica Médica.

Área de Concentración: Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Brandt de Oliveira

Ribeirão Preto

2023

Autorizo la reproducción y divulgación total o parcial de este trabajo por cualquier medio convencional o electrónico para fines de estudio y pesquisa, siempre y cuando se cite la fuente.

Ficha catalográfica

Biblioteca

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Bustos - Fraga, Cesar Santiago

Associação de genótipos de *Helicobacter pylori* com características clínicas, endoscópicas e histopatológicas de pacientes tratados na área de endoscopia digestiva do Hospital General Docente de Calderón em Quito - Equador, durante os anos 2020 - 2021

118 p.

Disertación (Doctorado Directo) - Programa de Clínica Médica, Post-Graduación, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2023

Área de Concentración: Clínica

Orientador: Brandt de Oliveira, Ricardo

Descriptorios: *Helicobacter pylori*, genes bacterianos, gastritis, cáncer gástrico, PCR.

HOJA DE APROBACIÓN

Nombre: Bustos - Fraga, Cesar Santiago

Título: Associação de genótipos de *Helicobacter pylori* com características clínicas, endoscópicas e histopatológicas de pacientes tratados na área de endoscopia digestiva do Hospital General Docente de Calderón em Quito - Equador, durante os anos 2020 – 2021.

Tesis presentada a la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como requisito parcial para obtención del título de Doctor en Clínica Médica.

Aprobado en:

Banca Examinadora

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Este estudio fue desarrollado en la comunidad de la parroquia de Calderón en Quito - Ecuador con la ayuda operacional del Instituto de Biomedicina Dr. Rodrigo Fierro de la Universidad Central del Ecuador, apoyo político y administrativo del Vicerrectorado Académico e Investigación de la UCE en el contexto del acuerdo entre Universidade de São Paulo - Brasil y Universidad Central del Ecuador para el programa de Doctorado y la asistencia de la Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Agencia Estatal Brasileña de Política Científica y Tecnológica.

RECONOCIMIENTOS

Para:

Ricardo Brandt de Oliveira, Eduardo A. Donadi, Lucy Baldeón Rojas, Marco Salinas Pinta, Yosselin Vicuña Almeida, Alberto Narváez y Edson Zangiacomi por compartir sus conocimientos, su decidida atención y permanente apoyo para la concepción y elaboración de la presente investigación científica.

Faculdade de Medicina Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo y Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador por el apoyo en el desafío para guiar al método científico como acertada respuesta a las necesidades de salud y bienestar de la población del Ecuador y Latinoamérica.

Pacientes de la parroquia de Calderón Quito - Ecuador por su valiosa voluntad de participar y colaborar con nuestro estudio.

Autoridades y personal técnico - administrativo del Hospital General Docente de Calderón del Ministerio de Salud Pública del Ecuador por su apoyo durante del desarrollo del estudio de investigación.

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Agencia Estatal Brasileña de Política Científica y Tecnológica (CAPES) por impulsar la investigación científica y su integración con la enseñanza (Finance Code 001).

Resumo.-

Título: Associação de genótipos de *Helicobacter pylori* com características clínicas, endoscópicas e histopatológicas de pacientes tratados na área de endoscopia digestiva do Hospital General Docente de Calderón em Quito - Equador, durante os anos 2020 – 2021.

Justificativa/Objetivos: Considerando que: i) *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é o principal fator de risco para desenvolvimento de gastrite crônica, úlcera péptica e câncer gástrico, ii) existe associação entre a infecção por *H. pylori* e seus diferentes genótipos com os resultados clínicos, endoscópicos e histopatológicos, iii) resultado clínico depende dos componentes bacterianos, da resposta imune e da influência do ambiente, iv) existem variações na prevalência de genótipos de *H. pylori*, este estudo visa associar o genótipo bacteriano com achados clínicos, endoscópicos e histopatológicos de gastrite aguda, gastrite folicular, gastrite crônica, gastrite atrófica, metaplasia intestinal, úlcera péptica e câncer gástrico em uma amostra de pacientes de Quito - Equador.

Métodos: Foi realizado um estudo observacional analítico e transversal em 225 pacientes (111 homens) com média de idade de $50,3 \pm 18,9$ anos. Os pacientes foram submetidos a estudo endoscópico com biópsias gástricas mais estudo histopatológico e determinação do genótipo bacteriano, utilizando PCR para tipificar os genes *cagA*, *vacA m1*, *vacA s1*, *iceA1*, *oipA*, *babA2* e *dupA* de *H. pylori*. A frequência absoluta e a porcentagem foram utilizadas como medidas sumárias para variáveis qualitativas. A associação entre as variáveis qualitativas foi calculada com o teste χ^2 (Qui quadrado). Foi aceito um nível de significância estatística $p \leq 0,05$. Para examinar a relação entre as variáveis dicotômicas, foi utilizado o odds ratio (OR) com nível de confiança de 95% (IC 95%).

Resultados: A prevalência de infecção por *H. pylori* foi de 62,7%. Úlcera péptica foi observada em 22,2% e 3,6% apresentavam lesões malignas ou pré-malignas. Uma associação positiva foi encontrada entre *H. pylori* e inflamação aguda (OR=4,76 IC 95%: 2,51–9,03; $p < 0,05$) e folículos linfóides gástricos (OR=2,45 IC 95%: 1,3–4,6, $p < 0,05$). Os genes mais observados foram: i) *oipA* (93,6%), ii) *babA2* (70,2%), iii) *vacA s1m1* (41,8%) e iv) *cagA* (31,9%). Foi identificada associação entre inflamação aguda e os genes *cagA* (OR=4,96 IC 95%: 1,1–22,41) e *babA2* (OR=2,78 IC 95%: 1,06–7,3). A hiperplasia folicular foi associada a *iceA1* (OR=3,13 IC 95%: 1,2–8,16), *babA2* (OR= 2,56 IC 95%: 1,14–5,77) e *cagA* (OR= 2,19, IC 95%: 1,06–4,52). A metaplasia intestinal gástrica foi associada aos genes *vacA m1* (OR= 2,71 IC 95%: 1,17–6,29) e *vacA s1m1* (OR= 2,33 IC 95%: 1,03–5,24). Nenhuma associação foi encontrada entre genes específicos de *H. pylori* e a presença de atrofia, úlcera péptica ou câncer gástrico.

Conclusões: É o primeiro estudo no Equador que relaciona genes de *H. pylori* com características clínicas, endoscópicas e histológicas. Os genes *cagA*, *babA2*, *iceA1*, *vacAm1*; e as combinações dos genes *vacA s1m1* do *H. pylori* estão associadas à presença histológica de inflamação gástrica aguda, hiperplasia folicular e metaplasia intestinal. A combinação *cagA/vacA s1m1* foi associada com úlcera duodenal.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*, genes bacterianos, gastrite, câncer de estômago, PCR.

Summary.-

Title: Association of *Helicobacter pylori* genotypes with clinical, endoscopic and histopathological characteristics of patients treated in the digestive endoscopy area of the Hospital General Docente de Calderón in Quito - Ecuador, during the years 2020 – 2021.

Background / Objectives: Considering that: i) *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is the main risk factor for the development of chronic gastritis, peptic ulcer and gastric cancer, ii) there is an association between *H. pylori* infection and its different genotypes with the clinical, endoscopic and histopathological results, iii) the clinical result depends on bacterial components, the immune response and the influence of the environment, iv) there are variations in the prevalence of *H. pylori* genotypes, this study aims to associate the bacterial genotype with clinical, endoscopic and histopathological findings of acute gastritis, follicular gastritis, chronic gastritis, atrophic gastritis, intestinal metaplasia, peptic ulcer and gastric cancer in a sample of patients from Quito - Ecuador.

Methods: An analytical and cross-sectional observational study was carried out in 225 patients (111 men) with a mean age of 50.3 ± 18.9 years. The patients underwent an endoscopic study with gastric biopsies plus histopathological study and determination of the bacterial genotype, using PCR to typify the *cagA*, *vacA m1*, *vacA s1*, *iceA1*, *oipA*, *babA2* and *dupA* genes of *H. pylori*. Absolute frequency and percentage were used as summary measures for qualitative variables. The association between qualitative variables was calculated with the Chi² test (Chi square). A level of statistical significance $p \leq 0.05$ was accepted. To examine the relationship between dichotomous variables, the odds ratio (OR) with a 95% confidence level (95%CI) was used.

Results: The prevalence of *H. pylori* infection was 62.7%. Peptic ulcer was observed in 22.2% and 3.6% had malignant or premalignant lesions. A positive association was found between *H. pylori* and acute inflammation (OR=4.76 95% CI: 2.51–9.03; $p < 0.05$) and gastric lymphoid follicles (OR=2.45 95% CI: 1.3–4.6, $p < 0.05$). The most frequently observed genes were: i) *oipA* (93.6%), ii) *babA2* (70.2%), iii) *vacAs1m1* (41.8%) and iv) *cagA* (31.9%). An association was identified between acute inflammation and the genes *cagA* (OR=4.96 95% CI: 1.1–22.41) and *babA2* (OR=2.78 95% CI: 1.06–7.3). Follicular hyperplasia was associated with genes *iceA1* (OR=3.13 95% CI: 1.2–8.16), *babA2* (OR= 2.56 95% CI: 1.14–5.77) and *cagA* (OR= 2.19, 95% CI: 1.06–4.52). Gastric intestinal metaplasia was associated with the genes *vacA m1* (OR= 2.71 95% CI: 1.17–6.29) and *vacA s1m1* (OR= 2.33 95% CI: 1.03–5.24). No association was found between *H. pylori*-specific genes and the presence of atrophy, peptic ulcer or gastric cancer.

Conclusions: It is the first study in Ecuador that relates *H. pylori* genes with clinical, endoscopic and histological characteristics. The genes *cagA*, *babA2*, *iceA1*, *vacAm1*; combinations of the genes *vacA s1m1* of *H. pylori* are associated with the histological presence of acute gastric inflammation, follicular hyperplasia and intestinal metaplasia. The combination of *cagA/vacA s1m1* was associated with duodenal ulcer.

Keywords: *Helicobacter pylori*, bacterial genes, gastritis, gastric cancer, PCR.

Resumen.-

Título: Asociación de genotipos de *Helicobacter pylori* con características clínicas, endoscópicas e histopatológicas de pacientes atendidos en el área de endoscopia digestiva del Hospital General Docente de Calderón en Quito - Ecuador, durante los años 2020 – 2021.

Antecedentes / Objetivos: Considerando que: i) *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es el principal factor de riesgo para el desarrollo de gastritis crónica, úlcera péptica y cáncer gástrico, ii) existe asociación entre la infección por *H. pylori* y sus diferentes genotipos con los resultados clínicos, endoscópicos e histopatológicos, iii) el resultado clínico depende de componentes bacterianos, la respuesta inmune y la influencia del medio ambiente, iv) existen variaciones en la frecuencia de genotipos de *H. pylori*; este estudio tiene como objetivo asociar el genotipo bacteriano con hallazgos clínicos, endoscópicos e histopatológicos de gastritis aguda, gastritis folicular, gastritis crónica, gastritis atrófica, metaplasia intestinal, úlcera péptica y cáncer gástrico en una muestra de pacientes de Quito - Ecuador.

Métodos: Se realizó un estudio de tipo observacional analítico y transversal en 225 pacientes (111 hombres) con un promedio de edad de $50,3 \pm 18,9$ años. Los pacientes fueron sometidos a estudio endoscópico más estudio histopatológico de biopsias gástricas y determinación del genotipo bacteriano, utilizando PCR para tipificación de genes *cagA*, *vacA m1*, *vacA s1*, *iceA1*, *babA2*, *oipA* y *dupA* de *H. pylori*. Se emplearon como medidas de resumen para variables cualitativas la frecuencia absoluta y porcentaje. La asociación entre variables cualitativas se calculó con el test Chi² (Chi cuadrado). Se aceptó un nivel de significación estadística $p \leq 0,05$. Para examinar la relación entre variables dicotómicas se utilizó odds ratio (OR) con nivel de confianza de 95% (IC95%).

Resultados: La frecuencia de infección por *H. pylori* fue del 62,7%. Se observó úlcera péptica en el 22,2 % y el 3,6% presentaban lesiones malignas o premalignas. Se encontró asociación positiva entre *H. pylori* e inflamación aguda (OR=4,76 IC 95%: 2,51-9,03; $p < 0,05$) y folículos linfoides gástricos (OR=2,45 IC 95%: 1,3-4,6; $p < 0,05$). Los genes más frecuentemente observados fueron: i) *oipA* (93,6%), ii) *babA2* (70,2%), iii) *vacAs1m1* (41,8%) y iv) *cagA* (31,9%). Se identificó asociación entre inflamación aguda y los genes *cagA* (OR=4,96 IC 95%: 1,1-22,41) y *babA2* (OR=2,78 IC 95%: 1,06-7,3). La hiperplasia folicular se asoció con *iceA1* (OR=3,13 IC 95%: 1,2–8,16), *babA2* (OR= 2,56 IC 95 %: 1,14-5,77) y *cagA* (OR=2,19; IC 95%: 1,06-4,52). La metaplasia intestinal gástrica se asoció con los genes *vacA m1* (OR= 2,71 IC 95%: 1,17-6,29) y *vacA s1m1* (OR= 2,33 IC 95%: 1,03-5,24). No se encontró asociación entre los genes de *H. pylori* estudiados y la presencia de atrofia, úlcera péptica o cáncer gástrico.

Conclusiones: Es el primer estudio en Ecuador que relaciona genes de *H. pylori* con características clínicas, endoscópicas e histológicas. Los genes *cagA*, *babA2*, *iceA1*, *vacAm1*; y combinaciones *vacA s1m1* de *H. pylori* se asocian con inflamación aguda gástrica, hiperplasia folicular y metaplasia intestinal. La combinación de *cagA/vacA s1m1* se asoció con úlcera duodenal.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, genes bacterianos, gastritis, cáncer gástrico. PCR.

Índice general

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	21
Objetivo General.....	21
Objetivos Específicos	21
MATERIALES Y MÉTODOS	22
Diseño del Estudio	22
Población y Muestra	22
Cálculo Muestral.....	23
Consideraciones Éticas	24
Criterios de Inclusión.....	25
Criterios de Exclusión.....	26
Definición de Variables	28
Operacionalización de Variables	29
a) Dependiente	29
b) Independientes	29
c) Intervinientes.....	29
Características Demográficas	29
Documentación Variables Demográficas, Clínicas y Endoscópicas	34
Genotipificación por <i>PCR</i>	35
Análisis Estadístico.....	38
RESULTADOS	41
Características Socio Demográficas	41
Características Clínicas.....	43
Características Endoscópicas	43
Características Histológicas	46
Características Genotípicas de <i>H. pylori</i>	53
Asociación de Genes <i>H. pylori</i> con Hallazgos Clínicos e Histológicos	57

DISCUSION	64
CONCLUSIONES	80
REFERENCIAS	81
APÉNDICE A - Formulario de consentimiento informado	96
APÉNDICE B - Instrumento de colecta de datos	104
APÉNDICE C - Mapa perceptual de presencia y ausencia de hallazgos endoscópicos e histológicos.....	109
APÉNDICE D - Mapa perceptual de presencia y ausencia de hallazgos endoscópicos e histológicos según sexo	110
APÉNDICE E - Mapa perceptual de presencia y ausencia de hallazgos endoscópicos e histológicos según grupo etario.....	111
APÉNDICE F - Mapa perceptual de presencia y ausencia de los genes de <i>H. pylori</i>	112
APÉNDICE G - Mapa perceptual de presencia y ausencia de los genes de <i>H. pylori</i> según sexo.....	113
APÉNDICE H - Mapa perceptual de presencia y ausencia de los genes de <i>H. pylori</i> según grupo etario	114
APÉNDICE I - Número de pacientes portadores de los diferentes genes y combinaciones de genes de <i>H. pylori</i>	115
ANEXO A - Criterios de alarma en para sospecha de cáncer gástrico y/o esofágico de acuerdo a NICE ^a	116
ANEXO B - Clasificación del cáncer gástrico según Borrmann.....	117
ANEXO C - Cascada de eventos en la patogenia del cáncer gástrico	118

Índice de Tablas

Tabla 1 - Descripción de métodos diagnósticos de infección por <i>H. pylori</i>	4
Tabla 2 - Principales genes de virulencia de <i>H. pylori</i> , proteínas patogénicas y principales funciones	8
Tabla 3 - Resumen estadístico GLOBOCAN, cáncer en Ecuador, año 2020.....	18
Tabla 4 - Operacionalización de variables.....	30
Tabla 5 - Secuencia de <i>Primers</i>	37
Tabla 6 - Parámetros usados para amplificación de <i>PCR</i>	37
Tabla 7 - Características sociodemográficas de los pacientes estudiados según sexo	41
Tabla 8 - Características clínicas y endoscópicas de los pacientes estudiados según sexo	44
Tabla 9 - Características histológicas de los pacientes estudiados según sexo	46
Tabla 10 - Hallazgos endoscópicos e histopatológicos de los pacientes estudiados según corte de edad a 40 años, conforme propuesto por Uehara et al., 2007.....	48
Tabla 11 - Hallazgos endoscópicos e histopatológicos de los pacientes estudiados según corte de edad a 50 años, conforme propuesto por Hamashima et al., 2008	49
Tabla 12 - Hallazgos histológicos de los pacientes estudiados según corte de edad a 60 años, conforme propuesto por Moayyedi et al., 2017	49
Tabla 13 - Características histopatológicas de los pacientes estudiados según topografía gástrica	51
Tabla 14 - Asociación entre hallazgos clínicos e histopatológicos según infección por <i>H. pylori</i>	53
Tabla 15 - Características sociodemográficas de los pacientes según infección por <i>H. pylori</i> diagnosticada por biología molecular	54
Tabla 16 - Frecuencia de los genes de <i>H. pylori</i> en los pacientes estudiados estratificados según sexo	55
Tabla 17 - Asociación entre inflamación aguda gástrica en los pacientes estudiados y genes de <i>H. pylori</i>	59
Tabla 18 - Asociación entre gastritis folicular (hiperplasia folicular) de los pacientes estudiados y genes de <i>H. pylori</i>	60
Tabla 19 - Asociación entre metaplasia intestinal gástrica de los pacientes estudiados y genes de <i>H. pylori</i>	60
Tabla 20 - Asociación entre atrofia gástrica de los pacientes estudiados y genes de <i>H. pylori</i>	61
Tabla 21 - Asociación entre úlcera duodenal de los pacientes estudiados y genes de <i>H. pylori</i>	61
Tabla 22 - Asociación entre úlcera gástrica de los pacientes estudiados y genes de <i>H. pylori</i>	62
Tabla 23 - Asociación entre inflamación crónica gástrica de los pacientes estudiados y genes de <i>H. pylori</i>	62
Tabla 24 - Asociación entre úlcera péptica de los pacientes estudiados y genes de <i>H. pylori</i>	63
Tabla 25 - Asociación entre cáncer gástrico de los pacientes estudiados y genes de <i>H. pylori</i>	63

Índice de Figuras

Figura 1 - Principales características etiopatogénicas asociados con infección por <i>H. pylori</i> ...	8
Figura 2 - Tasa mundial estandarizada por cáncer gástrico, por edad por 100 000 habitantes, mortalidad, hombres y mujeres, año 2012	16
Figura 3 - Tasa mundial estandarizada por cáncer gástrico, por edad por 100 000 habitantes, mortalidad, hombres y mujeres, año 2013	17
Figura 4 - Tasa mundial estandarizada por cáncer gástrico, por edad por 100 000 habitantes, mortalidad, hombres y mujeres, año 2017	17
Figura 5 - Tasas de incidencia mundial estandarizada por edad y sexo, 10 principales cánceres en Ecuador, año 2020	18
Figura 6 - Tasas de incidencia y mortalidad mundial estandarizadas por edad, 10 principales cánceres en Ecuador, año 2020	19
Figura 7 - Diagrama de flujo representa el número de pacientes desde su ingreso a endoscopia digestiva hasta su inclusión en el estudio	27
Figura 8 - Tabla de contingencia y fórmulas para cálculo de odds ratio, χ^2 e intervalos de confianza	39
Figura 9 - Estratificación de los pacientes estudiados según el estado civil	42
Figura 10 - Estratificación de los pacientes estudiados según la auto identificación de características étnicas	42
Figura 11 - Estratificación de los pacientes estudiados según instrucción	43
Figura 12 - Hallazgos endoscópicos en antro gástrico de los pacientes estudiados	45
Figura 13 - Hallazgos endoscópicos en cuerpo gástrico de los pacientes estudiados	45
Figura 14 - Hallazgos endoscópicos en fondo gástrico de los pacientes estudiados	45
Figura 15 - Proporción de presencia y ausencia de hallazgos endoscópicos e histológicos con intervalos de confianza al 95%	47
Figura 16 - Proporción de presencia de características endoscópicas e histológicas de los pacientes por sexo	48
Figura 17 - Proporción de presencia de características endoscópicas e histológicas de los pacientes por grupo etario	50
Figura 18 - Estratificación de los pacientes estudiados según la clasificación de <i>Operative Link Gastritis Assessment (OLGA)</i> (Rugge et al., 2011)	52
Figura 19 - Frecuencia de presencia y ausencia de genes <i>H. pylori</i> con intervalos de confianza	

al 95%	55
Figura 20 - Frecuencia de genes <i>H. pylori</i> según sexo con intervalos de confianza al 95%	56
Figura 21 - Frecuencia de genes <i>H. pylori</i> según grupo etario con intervalos de confianza al 95%.....	56
Figura 22 - Asociación significativa de los genes de <i>H. pylori</i> con hallazgos histológicos	58
Figura 23 - Asociación significativa de genes de <i>H. pylori</i> con atrofia y metaplasia gástrica .	58
Figura 24 - Asociación significativa de los genes de <i>H. pylori</i> con úlcera gástrica y duodenal	59

INTRODUCCIÓN

H. pylori es un bacilo Gram negativo responsable de una de las colonizaciones más comunes a nivel mundial, superada solo por la caries dental. Su morfología es curvada o espirilar, aunque en ciertas ocasiones puede ser de forma cocoide. Es un microorganismo microaerófilo y móvil por medio de cuatro a siete flagelos polares envainados que finalizan en un engrosamiento en forma de bulbo, su óptima temperatura de crecimiento es de 37°C (CHMIELA et al., 2017).

Se descubrió su presencia en la mucosa del estómago y se lo cultivó por primera ocasión en 1982, suscitando interés científico al proponer su asociación con la úlcera péptica. (WARREN; MARSHALL, 1983).

Estudios de secuencias genéticas sugieren que los seres humanos fueron infectados con *H. pylori* antes de que emigraron por primera vez de África hace aproximadamente 58 000 años (LINZ et al., 2007).

Aproximadamente la mitad de la población mundial está infectada con *H. pylori*; sin embargo, se necesita más investigaciones que determinen su actual prevalencia. La incidencia de la infección es mayor en los grupos de nivel socioeconómico bajo y en países en desarrollo (ÖZTEKIN et al., 2021).

La prevalencia de la infección es mayor en Centroamérica, Latinoamérica y Asia; y su prevalencia es al menos dos veces más alta en países con alta incidencia de cáncer gástrico (PELETEIRO et al., 2014).

En Latinoamérica se ha reportado que la infección por *H. pylori* afecta hasta al 50% de los niños de entre 2 a 5 años; y en niños menores de 10 años la prevalencia puede alcanzar del 70% al 90%, siendo este porcentaje similar en adultos (BRAGA et al., 2007; ZATERKA et al., 2007).

En general, los adultos poseen niveles significativamente más altos de tasas de infección por *H. pylori* en comparación con los niños 48,6% (IC 95%: 43,8-53,5%) frente a 32,6% (IC 95%: 28,4-36,8%), respectivamente; al examinar los datos a nivel de continente este hallazgo fue estadísticamente significativo para Asia, Europa y Oceanía (ZAMANI et al., 2018).

La superior tasa de prevalencia de infección por *H. pylori* en Latinoamérica establece la presencia también elevada de complicaciones relacionadas con la infección crónica como lo son la úlcera péptica y el cáncer gástrico ocasionando un problema sanitario de trascendental importancia (CURADO; DE OLIVEIRA; DE ARAÚJO FAGUNDES, 2019).

En general, la prevalencia de la úlcera péptica y el cáncer gástrico reflejan la prevalencia de *H. pylori* en una población (KATELARIS et al., 2023). La infección está influenciada por múltiples factores: estatus socio económico alto, mejores hábitos de higiene y menos hacinamiento, son factores que han contribuido a la disminución de la prevalencia de la infección; sin embargo, estos cambios se han vuelto gradualmente menos importantes en algunos países con la subsecuente estabilidad de la prevalencia. Como sucede con la mayoría de las enfermedades infecciosas endémicas, la disminución en la prevalencia de la infección por *H. pylori* está directamente relacionada con mejoras en la higiene de la población y saneamiento en lugar del tratamiento individual de cada caso; ya que solo una minoría de infectados recibe tratamiento. El principal determinante de la prevalencia de la infección es el nivel socio económico en la infancia (DE BRITO et al., 2019; KATELARIS et al., 2023; PELETEIRO et al., 2014).

Existen varios métodos de diagnóstico para detectar la infección por *H. pylori*, estos pueden clasificarse en términos generales como invasivos o no invasivos. Los métodos invasivos requieren de la realización de endoscopia digestiva alta y análisis histopatológico de las biopsias gástricas. Mediante la endoscopia digestiva alta se puede efectuar análisis histológico, prueba rápida de ureasa, métodos moleculares de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (*PCR*) o cultivo para diagnóstico de infección *H. pylori* en el material obtenido mediante biopsia gástrica.

En cuanto al análisis histopatológico de las biopsias gástricas, para la detección de *H. pylori* se utilizan diversas tinciones como Giemsa o hematoxilina – eosina; sin embargo, varios factores influyen en la precisión del diagnóstico de la infección como son: tamaño, número, localización de toma de biopsias, métodos de coloración, uso de inhibidores de bomba de protones, uso de antibióticos y experiencia del patólogo examinador (WANG et al., 2015). La histología es una técnica rápida y económica que ofrece un registro visual, detectando simultáneamente las lesiones mucosas gástricas asociadas a la infección (GUARNER et al., 2010).

Se recomienda la realización de biopsias de antro, cisura y cuerpo del estómago en frascos separados, debido a que permiten un máximo rendimiento diagnóstico. La biopsia de cuerpo gástrico es particularmente importante para el diagnóstico de *H. pylori* en especial en pacientes con gastritis atrófica (WANG et al., 2015).

La técnica de *PCR* propuesta inicialmente por Mullis Kary en 1986, proporciona detección y amplificación *in vitro* de la secuencia de ADN específica. Posee una elevada sensibilidad y especificidad para la detección de *H. pylori* y se realiza directamente a partir de biopsias gástricas, biopsias duodenales, jugo gástrico, placa dental, saliva, cultivo y heces fecales. Algunos autores indican a *PCR* como la prueba más específica de los métodos diagnósticos de infección por *H. pylori* (LEHOURS et al., 2003); sin embargo, requiere de equipamiento disponible, experiencia en técnicas moleculares y su costo es superior en comparación con los otros métodos invasivos (WANG et al., 2015). Empero, la principal limitación de los métodos invasivos son el potencial riesgo de complicaciones y la capacidad de analizar sólo una minúscula parte de toda la mucosa gástrica.

Las pruebas no invasivas incluyen métodos inmunológicos (serología, prueba de antígenos en heces), test del aliento con 13 C-urea (UBT) y métodos moleculares con *PCR* para determinación de ADN de *H. pylori* que también puede ser efectuado en heces. La sensibilidad y la especificidad de la prueba del aliento con urea superan el 90%, por lo que se considera la mejor prueba no invasiva para diagnóstico de la infección (BORDIN et al., 2021) (Tabla 1).

En 1994, basado en evidencia epidemiológica, la *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, que es parte de Organización Mundial de la Salud (OMS), reconoció a la infección por *H. pylori* como la causa primaria de adenocarcinoma gástrico; y lo catalogó como carcinógeno tipo 1 (existen pruebas suficientes que confirman que puede causar cáncer en los seres humanos) (HSU et al., 2007). Sin embargo, para el desarrollo de cáncer también intervienen otros factores como predisposición genética, genotipo bacteriano y factores medio ambientales.

Si bien la infección generalmente comienza en la infancia, existe un largo período de latencia; y el cáncer si se llega a originar, se diagnostica clínicamente cuatro o más décadas después. El desarrollo tumoral puede progresar gradualmente desde gastritis crónica, gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia, linfoma MALT y eventualmente carcinoma (CORREA et al., 1975; CORREA, 1992). Se han propuesto varias hipótesis para explicar el papel de *H.*

pylori en el desarrollo del cáncer gástrico, aunque el mecanismo exacto no se comprende por completo.

Tabla 1 - Descripción de métodos diagnósticos de infección por *H. pylori*

	Diagnóstico	Seguimiento posterior a Erradicación	Requiere excluir *IBP, Antibiótico Bismuto previo	Sangrado Gastro duodenal	Detección Resistencia Antibióticos	Sensibilidad	Especificidad
Invasivo (Requiere Endoscopia Alta)							
Histología	+	+	+			91-93%	100%
Test de Ureasa	+		+			85-95%	95-100%
Cultivo	+		+		+	76-90%	100%
PCR en Biopsia	+	+	+	+	+	95%	95%
No Invasivo							
Test Aliento con Urea	+	+	+	+		96-100%	93-100%
Test de Antígeno Fecal	+	+	+			95,50%	97,60%
Serología	+			+		76-84%	79-90%
PCR en Heces	+		+	+	+	71%	96%

*IBP: inhibidor de bomba de protones
Fuente: Bordin et al., 2021.

La gastritis atrófica se caracteriza por la pérdida multifocal de las glándulas gástricas originales, incluyendo glándulas secretoras de moco en el antro, disminución de células parietales y células principales en el cuerpo gástrico. La progresión histológica de atrofia a metaplasia se debe principalmente a la infección por el *H. pylori* de larga duración; y el paso trascendental hacia la atrofia al parecer también es inducida por la bacteria (ROLLÁN et al., 2014).

La hipoclorhidria secundaria a la atrofia permite en forma inicial y transitoria un aumento de la colonización por *H. pylori* lo que ocasiona daño del ADN celular, al parecer provocado por los radicales libres producidos por la respuesta inflamatoria que actúan como agentes cancerígenos. Adicionalmente, la hipergastrinemia origina un aumento de la proliferación celular hasta perder el control de la misma (ATHERTON; BLASER, 2009).

La metaplasia intestinal que se define histológicamente como la disminución o pérdida del componente glandular gástrico y reemplazo por enterocitos, células caliciformes y células de Paneth, se observa inicialmente en la unión del antro con el cuerpo gástrico, en el área

denominada incisura angularis o también llamada cisura. Los focos de metaplasia se hacen más grandes y más numerosos con el pasar del tiempo, extendiéndose al antro y cuerpo gástrico. Cuanto mayor es el área de atrofia y metaplasia, mayor es el riesgo de desarrollo de cáncer gástrico. En la mayoría de los casos, la existencia de un tumor se presenta en un estómago con atrofia severa y metaplasia intestinal (SIPPONEN; GRAHAM, 2007).

El sistema Sydney, un método de clasificación y gradación de la gastritis, es empleado para la valoración endoscópica e histológica de las alteraciones del estómago. Combina el tipo, intensidad y extensión de la patología gástrica según su ubicación topográfica. Facilita también una escala visual análoga para clasificar de forma histológica el grado de inflamación (leve, moderada o severa), el tipo de inflamación (aguda o crónica), el grado de atrofia (ausente, leve, moderada o severa), la presencia de metaplasia (ausente o presente) y la densidad de la colonización de la infección por *H. pylori* (RAMÍREZ-MENDOZA et al., 2008).

En el año 2005, el grupo internacional *Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA)* planteó un sistema de clasificación para describir los estadios de la gastritis, instrumento que se emplea para evaluar y determinar la extensión de la atrofia gástrica. La gastritis atrófica que se define como la pérdida de las glándulas gástricas especializadas son reemplazadas por fibrosis o estructuras glandulares de localización intestinal, fenómeno denominado metaplasia, ya mencionada previamente. Mientras mayor sea la extensión de la atrofia, mayor es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico. *OLGA* clasifica la atrofia en 5 estadios que van del 0 al IV, donde 0 significa sin atrofia y IV corresponde al grado más severo. Los pacientes con estadios avanzados (III y IV) tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico.

Por la variabilidad en el diagnóstico de la atrofia gástrica, se ha sugerido reemplazar la evaluación histológica de atrofia por metaplasia intestinal, el denominado sistema *Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia (OLGIM)* debido a una correlación positiva con el *OLGA* y su mayor acuerdo inter observador (CAPELLE et al., 2010; OLIVEROS; NAVARRERA, 2012; ROLLAN, et al., 2006; RUGGE et al., 2011).

Se propone que las etapas histopatológicas bien definidas de la carcinogénesis gástrica van acompañadas de una acumulación escalonada de alteraciones genéticas y/o epigenéticas, y se han descrito varios cambios genéticos en diversas etapas de la cascada preneoplásica, pero estas alteraciones generalmente no siguen una disposición secuencial. Algunos cambios genéticos se observan en las lesiones preneoplásicas tempranas, pero no están presentes en las

lesiones más avanzadas. También han sido identificadas mutaciones genéticas en lesiones como displasia, metaplasia intestinal y gastritis crónica asociada a infección por *H. pylori* apoyando su participación como lesiones pre neoplásicas (MORGAN et al., 2003).

Varias hipótesis se han propuesto para explicar el papel patogénico de *H. pylori* en el desarrollo de cáncer gástrico; no obstante, el mecanismo preciso no se vislumbra por completo. Es un proceso a largo plazo, multifactorial y que transita por varias etapas, influenciado por aspectos ambientales, nutricionales, susceptibilidad genética del huésped y la potencial virulencia de *H. pylori*. Factores de riesgo genéticos del huésped asociados con un aumento riesgo incluyen la presencia de polimorfismos en genes que determinan la expresión de IL-1, citocina pro inflamatoria y receptores de reconocimiento de patógenos (AMIEVA; PEEK JR., 2016; KATELARIS et al., 2023).

La iniciación del proceso de carcinogénesis se ha relacionado con el estrés oxidativo provocado por la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) que es producida por las células inflamatorias que responden a la infección por *H. pylori* (MANNICK et al., 1996). El óxido nítrico es mutagénico y puede inducir anomalías en el ADN de las células epiteliales. La enzima iNOS ha sido hallada en el citoplasma de células displásicas y carcinomas gástricos (PIGNATELLI et al., 1998).

El origen ancestral y el genotipo de las cepas de *H. pylori* también parece jugar un papel preponderante en el desarrollo de cáncer gástrico; ello probablemente debido a la diferencia en la virulencia y capacidad de las cepas para producir proteínas citotóxicas pro inflamatorias y la capacidad de adhesión de la bacteria al epitelio (SHARNDAMA; MBA, 2022).

Los factores mejor caracterizados que contribuyen a la úlcera péptica o cáncer gástrico son los genes de virulencia bacteriana, no existe aún consenso con respecto a su definición; algunos autores incluyen factores como la ureasa o los flagelos que son necesarios para colonización, pero no están implicados en la enfermedad por sí mismos. Varios genes de virulencia de *H. pylori* se han relacionado con riesgo de desarrollo de enfermedad gástrica; sin embargo, no se ha determinado la frecuencia de los diversos genotipos de virulencia bacteriana y su asociación con el desarrollo de los diversos trastornos gastrointestinales, los mismos que cambian considerablemente en las diferentes regiones geográficas (JAVED; SKOOG; SOLNICK, 2019).

La presencia de diferentes genes de *H. pylori* no explican completamente las diferentes manifestaciones clínicas en los sujetos infectados; por lo tanto, el origen de la variable enfermedad probablemente debe residir en la interacción entre el medio ambiente, la bacteria y el individuo infectado.

Se han identificado siete prototipos de *H. pylori* por tipificación de secuencia multilocus (MLST): europeo, norteafricano, africano occidental, sudafricano, asiático (India, Bangladesh, Tailandia y Malasia), australiano y asiático oriental (con tres subgrupos para oriente: Asia, Maorí y Amerindio) (ACHTMAN et al., 1999; FALUSH et al., 2003).

El aislamiento de *H. pylori* en Latinoamérica, específicamente en los Andes colombianos reporta el genotipo europeo, probablemente representando el contacto entre las cepas amerindias originales traídas hace miles de años y las cepas europeas traídas a América hace 500 años. Asimismo, las tasas de mortalidad más altas por cáncer gástrico se encuentran en las regiones montañosas de la Sierra Madre, cordillera de Mesoamérica, cordillera de Centroamérica y sierra de los Andes desde Venezuela hasta Chile; especialmente los que se encuentran ubicados hacia la costa del Océano Pacífico, en comparación con las regiones costeras (TORRES et al., 2013).

Contrariamente, el aislamiento de cepas de ascendencia africana inducen lesiones histopatológicas menos graves y expresan menos daño del ADN a la mucosa gástrica que aquellos de ascendencia europea, lo que puede explicar que en África pese a una alta prevalencia de infección por *H. pylori*, existan bajas tasas de cáncer gástrico (HOLCOMBE, 1992).

La variada presentación clínica de la infección por *H. pylori* al parecer es el resultado de la interacción entre la virulencia bacteriana como por ejemplo: expresión de proteínas CagA, VacA y BabA, la expresión de citoquinas inflamatorias en el huésped como por ejemplo: IL-1 β , IL-10 y TNF- α ; y factores ambientales como por ejemplo: el tabaquismo y consumo excesivo de sal.

Existe evidencia de que la virulencia de *H. pylori* es conferida especialmente por los siguientes genes: *cagA*, *vacA*, *iceA*, *oipA*, *babA* y *dupA* los mismos que se consideran predictores de resultados clínicos graves (BELTRÁN-ANAYA et al., 2014; SHIOTA et al., 2014) (Tabla 2).

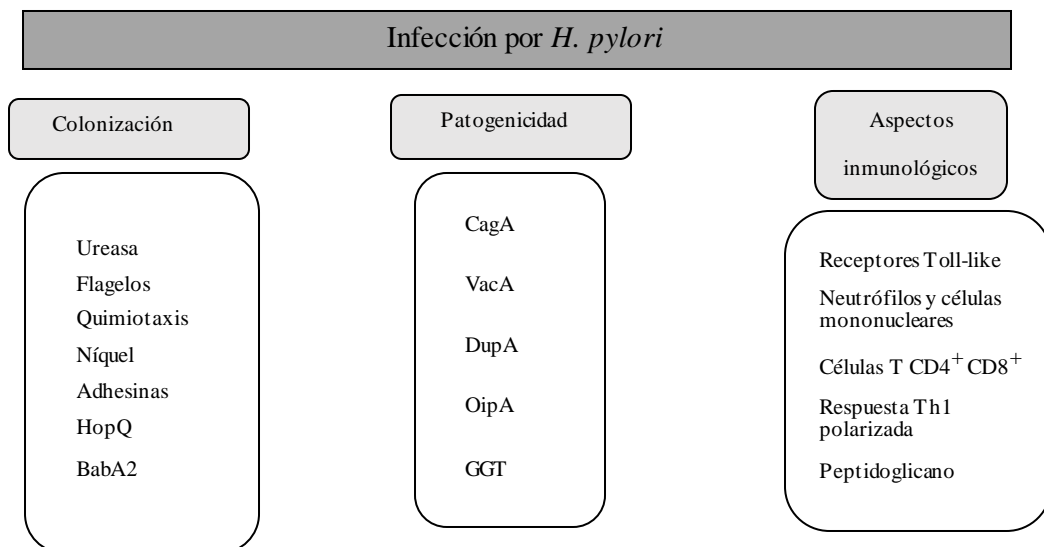
Tabla 2 - Principales genes de virulencia de *H. pylori*, proteínas patogénicas y principales funciones

Gen	Principal proteína patogénica	Nombre	Funciones
Acción directa			
<i>cagA</i>	CagA	Citotoxina asociada al gen A	Inducción de secreción de IL-8, inestabilidad genética, regulación negativa de los genes supresores de tumores, ruptura de uniones intercelulares, trastorno del ciclo celular, altera la apoptosis celular, estimula los linfocitos, producción de interleucinas pro inflamatorias y carcinogénesis.
<i>vacA</i>	VacAs Iml	Citotoxina vacuolizante asociada al gen A	Formación de vacuolas citoplasmáticas, permeabilización de la membrana plasmática, alteración del intercambio endocítico, liberación de aniones orgánicos y bicarbonato, fragmentación mitocondrial, activación de quinasas activadas por mitógenos e inducción de autofagia
Adhesinas			
<i>babA</i>	BabA2	Adhesina de unión al antígeno del grupo sanguíneo	Unión específica al antígeno de Lewis b y H1 de la superficie de las células epiteliales gástricas
<i>iceA</i>	IceA1	Adhesina inducida por el contacto con el epitelio	Producción de IL-8
<i>dupA</i>	DupA	Proteína A asociada al gen promotor de úlcera duodenal	Infiltración de neutrófilos y producción de IL-8
<i>oipA</i>	OipA	Proteína A inflamatoria de membrana externa	Adhesión a las células de la mucosa gástrica, promoción del ambiente pro inflamatorio con aumento de IL-8

Fuente: De Brito et al., 2019.

Los factores de virulencia se pueden clasificar relacionándolos con al menos tres procesos patógenos principales que incluyen la colonización, evasión de la respuesta inmune e inducción de enfermedad (Figura 1).

Figura 1 - Principales características etiopatogénicas asociados con infección por *H. pylori*



HopQ : proteínas Q de la membrana externa de *H. pylori*; BabA2: adhesina de unión al antígeno sanguíneo; CagA: citotoxina asociada al antígeno A; VacA: citotoxina vacuolizante; DupA: proteína A asociada al gene promotor de úlcera duodenal; OipA: proteína externa inflamatoria; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa.
Fuente: De Brito et al., 2019.

Los factores de virulencia responsables del establecimiento de la colonización incluyen la ureasa, los flagelos, el sistema de quimiotaxis y las adhesinas. Los factores bacterianos patogénicos comprenden moléculas de unión celular (por ejemplo, BabA/B, SabA/B, OipA, HopQ, HopZ, CagL, CagY, entre otros), elementos inmunosensibles (por ejemplo, NapA, GGT, peptidoglican, ADP-heptosa) y proteínas de supervivencia (HATAKEYAMA, 2017).

Se ha descrito que los dos determinantes de virulencia principales de *H. pylori* son la citotoxina vacuolizante A (VacA) y el sistema de secreción tipo IV (T4SS) codificado en la isla de patogenicidad (cagPAI) con su proteína de sustrato CagA (JONES et al., 2011), el locus genético que codifican CagA y T4SS conforman la isla de patogenicidad. La cagPAI de *H. pylori* es un elemento de inserción de ADN cromosómico de ~ 40 kb que se encuentra en las denominadas cepas de tipo I, aquellas asociadas con úlcera péptica y cáncer gástrico, en lugar de ser causante de gastritis asintomática. Estas cepas son especialmente comunes en el este de Asia y Latinoamérica, donde la incidencia de cáncer gástrico es la más alta (JAVED; SKOOG; SOLNICK, 2019). Según la presencia del gen *cagA*, las cepas se clasifican en positivas o tipo I, asociadas con una mayor virulencia debido al daño gástrico inducido; y negativas o de tipo II, asociadas con menor virulencia, actuando más como bacterias comensales que como patógenas (GARCÍA et al., 2006).

La cagPAI normalmente codifica alrededor de 31 genes contiguos, aunque en algunas cepas puede estar interrumpido; y en otras, *cagA* puede estar fuera de la isla. Existe una considerable variabilidad de secuencia en varios componentes genéticos, particularmente aquellos que codifican proteínas de la superficie celular que con frecuencia muestran signos de selección diversificada, más notoriamente *cagA* y *cagY* (OLBERMANN et al., 2010). Uno de los primeros enfoques de mutagénesis sistémica para determinar los genes esenciales para la función cagPAI, identificó 17 genes necesarios para la traducción de la oncoproteína CagA (FISCHER et al., 2001), 14 de los cuales también fueron necesarios para la inducción de IL-8 en cultivo celular; algunos de los genes esenciales se cree que son necesarios para el montaje del T4SS, mientras que otros son necesarios para su función pero no para la formación del pilus (JAVED; SKOOG; SOLNICK, 2019).

CagA es una oncoproteína bien reconocida que se inyecta en las células huésped a través de una estructura de pilus, llamada T4SS. Al contacto con el epitelio, CagA ingresa a la célula huésped y es fosforilada por quinasas del huésped en residuos de tirosina (SELBACH et al., 2002; TAMMER et al., 2007). La entrada a CagA requiere integridad del T4SS, pero aún no

está claro si se inyecta como una jeringa o si se presenta en la superficie de la célula huésped y luego se internaliza activamente en la membrana plasmática del huésped (MURATA-KAMIYA et al., 2010). Esta toxina presenta en la región C-terminal una secuencia aminoácidos que se repite (Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala) o “motivo EPIYA”, llamada así por los cinco aminoácidos que la forman. Existen variantes de estos motivos, que son sitios de fosforilación por las quinasas del hospedador y que están relacionados con la capacidad oncogénica de la proteína. Según la secuencia de aminoácidos alrededor de los mismos, se clasifican en EPIYA-A, EPIYA-B, EPIYA-C y EPIYA-D. El tipo y número de combinaciones de las diferentes regiones EPIYA son responsables de las variaciones de tamaño y características de CagA entre las distintas cepas de *H. pylori* (HERAS, 2017).

La formación de pilus y la translocación de CagA se basa en la unión entre cagL en la punta del receptor T4SS y la integrina del receptor $\alpha 5\beta 1$ en la célula huésped (KWOK et al., 2007). Después de ser inyectado en las células huésped, CagA altera las señales intracelulares alterando las vías de transducción, lo que facilita la transformación maligna de las células epiteliales gástricas y activa en forma positiva el gen que codifica para la proteína G acoplada al receptor 5 que contiene repeticiones ricas en leucina (Lgr5) en las células madre (BACKERT; BLASER, 2016; SIGAL et al., 2015). Las células madre Lgr5 positivas en la base de las glándulas antrales impulsan la repoblación glándular dando lugar a células progenitoras altamente proliferativas ubicadas en el compartimento medio que rápidamente se dividen y se diferencian en todos los linajes epiteliales gástricos. Esta hiperproliferación se asocia con manifestos cambios de inflamación crónica que posteriormente proveen la base de la transformación maligna (BARKER et al., 2010). La escisión de la E-cadherina altera las uniones celulares que exponen los receptores de integrinas basolaterales para la unión T4SS con *H. pylori*; así como también inducen la transición del epitelio mesenquimal dado que la fibronectina tiene un motivo de unión a la integrina - RGD, su proteólisis puede liberar receptores de integrinas en las células epiteliales gástricas que interactúan con *H. pylori* - T4SS; y posteriormente facilitan la translocación de *cagA* (KWOK et al., 2007).

CagA y T4SS también aumentan la inflamación gástrica a través de la señalización NF κ B induciendo la secreción de IL-8 ocasionando inestabilidad genética y carcinogénesis (GORRELL et al., 2013; LAMB et al., 2009). También pueden causar cambios epigenéticos como expresión del promotor de ADN o hipermetilación de histonas, que a su vez conducen a

la regulación negativa de los genes supresores de tumores (HAYASHI et al., 2013; SEPULVEDA et al., 2010).

Adicionalmente, CagA puede atenuar la expresión de micro - ARNs supresores de tumores (por ejemplo: miR-320a, miR-4496 y let-7) a través de mecanismos aún no conocidos (KANG et al., 2017; NOTO et al., 2013).

Finalmente, CagA promueve la ruptura de uniones intercelulares, trastorna el ciclo celular, altera la apoptosis celular, estimula los linfocitos y desencadena la producción de interleucinas pro inflamatorias originando de este modo inflamación crónica. Por lo tanto, CagA y T4SS pueden contribuir a la carcinogénesis gástrica a través de múltiples mecanismos. Del mismo modo, CagA es también uno de los pocos factores de virulencia asociado con el desarrollo de linfoma gástrico de células B de alto grado (CHANG et al., 2018).

VacA se identificó por primera vez y recibió su nombre por su capacidad para inducir la vacuolización en cultivos células epiteliales. Todas las cepas de *H. pylori* tienen el gen *vacA*, que se expresa como una proteína de 140 kDa que se escinde en segmentos de p33 y p55 kDa que son necesarios para su toxicidad (MC CLAIN; BECKETT; COVER, 2017). Causa una serie de alteraciones en las células gástricas incluida la formación de vacuolas citoplasmáticas, permeabilización de la membrana plasmática, alteración del intercambio endocítico, liberación de aniones orgánicos y bicarbonato, promoción de tolerancia inmune, secreción mitocondrial del citocromo C, fragmentación mitocondrial, activación de quinasas activadas por mitógenos e inducción de autofagia; razón por lo que es catalogada como una proteína inmunomoduladora. Aparte de la formación de vacuolas, VacA daña la mitocondria, trastorna la apoptosis y altera la modulación de la transducción de señales inmunes (FOEGEDING et al., 2016; KIM; BLANKE, 2012).

Todas las cepas bacterianas portan el gen *vacA* aunque con diferente capacidad vacuolizante conferida por cinco regiones polimórficas llamadas región señal (s) que se subdivide en *s1* y *s2*, región intermedia (i) que se subdivide en *i1*, *i2* e *i3*, región media (m) se subdivide en *m1* y *m2*, región d se subdivide en *d1* y *d2* y la recientemente identificada región c que se subdivide en *c1* y *c2*; involucradas en variable grado con el desarrollo de la enfermedad (ŠTERBENC et al., 2019). La región s está implicada en la eficiencia de la formación de canales y la región m afecta el tropismo hacia las células huésped, se han descrito diferentes combinaciones de las cinco regiones.

A diferencia de *vacA m2*, *vacA m1* induce una disminución en los niveles intracelulares de glutatión y un aumento en estrés oxidativo, que conduce a la autofagia y la apoptosis de las células del huésped (MC CLAIN; BECKETT; COVER, 2017). Asimismo, se ha descrito que la cepa *vacA i1* está asociada con el desarrollo de adenocarcinoma gástrico (CHUNG et al., 2010; FERREIRA et al., 2012).

La actividad de vacuolación es alta en el genotipo *s1m1*, intermedio en genotipos *s1m2*, y ausente en genotipo *s2m2* (ATHERTON et al., 1995). El alelo *m1* se une a la proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP1), lo que resulta en una acumulación de especies reactivas de oxígeno que conducen a la autofagia y apoptosis (YAHIRO et al., 2012). Las cepas que expresan el alelo *s1m1* inducen más inflamación gástrica y un polipéptido espasmolítico que ocasiona metaplasia intestinal, que se conceptúa es un precursor de cáncer gástrico (WINTER et al., 2014).

Las cepas *vacA s1m1* se asocian con mayor riesgo de atrofia gástrica y adenocarcinoma en comparación con las cepas *vacA s2m2* menos virulentas. Aunque el papel fisiopatológico de la vacuolación no está claro, la mayor actividad de vacuolación se relaciona con un desenlace clínico desfavorable. Curiosamente, el tipo de *vacA s1i1m1* es a menudo vinculado con *cagA* genopositivo (SUGIMOTO; YAMAOKA, 2009).

En América, Europa, África y Oriente Medio donde la frecuencia de genotipos *vacA* de riesgo (*s1m1*) es menor, los individuos infectados con cepas de *H. pylori vacA s1* o *m1* tienen un mayor riesgo de enfermedad ácido péptica en comparación con aquellos con cepas *s2* o *m2* (SUGIMOTO; ZALI; YAMAOKA, 2009). En el sudeste asiático, *vacA m1* se asocia con un mayor riesgo de enfermedad ácido péptica (SAHARA et al., 2012). Varios estudios han vinculado las posibles asociaciones entre los diferentes alelos *vacA* y riesgo de desarrollo de enfermedad úlcero péptica y cáncer gástrico, los resultados fueron relativamente consistentes, ya que la mayoría de los estudios identificó los alelos *vacA s1*, *vacA i1* y *vacA m1* como asociados con un mayor riesgo de lesiones precancerosas y cáncer de estómago (MATOS et al., 2013).

La presencia del genotipo *vacA s1* se asocia con una mayor frecuencia de úlcera péptica, mientras que el genotipo *cagA* se asocia en su mayoría con gastritis crónica atrófica y adenocarcinoma gástrico. La relación de *cagA* con úlcera péptica puede ser la manifestación de su expresión conjunta con el genotipo *vacA s1*. Recientemente, estudios epidemiológicos han

sugerido que la interacción entre los factores genéticos de virulencia *cagA* y *vacA*, la susceptibilidad del huésped y factores ambientales modulan el desarrollo de enfermedad (FERREIRA et al., 2012; GARCÍA et al., 2006). Por lo tanto, ninguno de los marcadores de virulencia puede considerarse un factor independiente para el resultado de enfermedad (KUSTERS et al., 2006).

Por otra parte, en comparación con otras bacterias *H. pylori* tiene un número notable de proteínas de membranas externa (OMP). Su genoma contiene más de 50 OMP y representan hasta el 4% de su potencial codificador. Algunas de ellas han sido identificadas como porinas, transportadoras de hierro o adhesinas (ALM et al., 2000).

La unión bacteriana a la superficie de la mucosa gástrica es el primer paso en la colonización. Varias OMP sirven como adhesinas y median la unión a estructuras presentes en el moco secretado y a la superficie de la célula epitelial. Las mejor caracterizadas son aquellas miembros de la familia Hop, designadas más comúnmente como BabA (HopS), SabA (HopP), AlpA (HopC), AlpB (HopB), OipA (HopH), LabA (HopD) y HopQ. La mayoría de las adhesinas están presentes de forma variable en el 40-80% de cepas o muestran variación alélica; esto plantea la posibilidad de que varias de OMP puedan estar asociadas con el desarrollo de enfermedad, en lugar de solo desencadenar una colonización asintomática (JAVED; SKOOG; SOLNICK, 2019).

El *iceA* es el gen de *H. pylori* inducido por el contacto con epitelio gástrico y fue identificado originalmente en 1998. Ha sido propuesto causante del desarrollo de úlcera péptica; empero, su rol en las manifestaciones clínicas necesita ser esclarecido (ACOSTA; MUÑOZ; SIERRA, 2008). Se han encontrado dos familias *iceA1* e *iceA2*; la infección por la cepa *iceA1* se asocia con enfermedad úlcero péptica y aumento de los niveles de la mucosa IL-8 (PEEK et al., 1998; SHEU et al., 2002).

El gen *dupA* se identificó por primera vez en 2005 y recibió su nombre por ser promotor de la úlcera duodenal. Los datos originales mostraron que la presencia de *dupA* está asociado con un mayor riesgo de úlcera duodenal, infiltración de neutrófilos y expresión de IL-8 en el antro; y su presencia se asocia negativamente con el riesgo de desarrollo de atrofia gástrica, metaplasia intestinal y cáncer gástrico (LU et al., 2005). Sin embargo, se relaciona con gastritis predominante antral que a menudo ocasiona una mayor secreción de ácido gástrico y formación de úlceras duodenales. Se ha reportado que forma con los genes T4SS a su alrededor (llamado

dupA cluster) un grupo *dupA* completo que se asoció con 2,1 veces el riesgo de úlcera duodenal en comparación con un grupo de *dupA* incompleto o *dupA* negativo (JUNG et al., 2012).

BabA es la mejor caracterizada de todas las adhesinas, es codificada por el gen *babA2* y permite la unión de la membrana externa de *H. pylori* que reconoce al antígeno del grupo sanguíneo Lewis^b (Leb) de las células del huésped y determina la densidad de la colonización por *H. pylori* (ILVER et al., 1998; SHEU et al., 2003). Otros dos subtipos de BabA fueron hallados BabB y BabC, codificados por los genes *babB* y *babC* respectivamente. La secuencia de los 3 genes *bab* fueron similares en la región 5' y 3' particularmente entre *babA* y *babB*, pero la región media es diversa y probablemente interactúa en la función de enlace; por lo tanto, sólo *babA* tiene capacidad de unión al antígeno Leb (ANSARI et al., 2017; YAMAOKA, 2008). BabA participa en la translocación de CagA vía T4SS y en la inducción de inflamación severa en la mucosa gástrica. Las cepas que portan el gen *babA2* se pueden clasificar en función a producción de proteínas como altas productoras de BabA (BabA-H), que poseen actividad de unión a Leb, y bajas productoras de BabA (BabA-L), que no logran unirse a los antígenos de Leb, mientras que las cepas portadores del gen *babA1* carecen de la proteína BabA (ŠTERBENC et al., 2019).

En los países occidentales, la infección con las cepas productoras de BabA-L y BabA-H están asociadas con 54,8 veces y 19,8 veces el riesgo de cáncer gástrico en comparación con los infectados *babA* negativos. Por otra parte, los sujetos infectados por cepas, *babA-L* tuvieron mayor densidad de colonización gástrica por *H. pylori*, infiltración de neutrófilos y atrofia de la mucosa. La cepa de *babA2* genotipo negativa se asocia con un menor riesgo de cáncer gástrico. Al contrario la cepa genotipo positiva de *babA2*, aunque con un nivel de expresión de *babA* más bajo, parece estar asociada con un mayor riesgo de cáncer de estómago (FUJIMOTO et al., 2007; SHEU et al., 2012).

El cambio genómico es resultante de la conversión de genes, la variación de fase o mutaciones que pueden permitir que *H. pylori* modifique la unión al antígeno del grupo sanguíneo, pero es insuficiente para explicar cómo *H. pylori* puede adaptarse al recambio de células epiteliales que ocurre cada pocos días. Si la unión fuera irreversible, entonces *H. pylori* se liberaría rápidamente del epitelio superficie en el lumen del estómago y sería eliminado hacia el tracto gastrointestinal inferior. Por ello, parece ser que la unión de BabA a Leb es reversible y sensible al ácido, de modo que BabA puede separarse de su ligando cuando el pH disminuye, pero luego vuelve a adherirse cuando el pH se neutraliza. Esta sensibilidad ácida también puede

desempeñar un papel en las preferencias de colonización por el antro o el cuerpo gástrico, que pueden cambiar con el desarrollo de atrofia gástrica después padecer muchos años de infección por *H. pylori*; con BabA sensible al ácido que se localiza predominantemente en el antro donde no hay células parietales secretoras de ácido y la capa de moco es más gruesa y protectora contra el ácido y las enzimas digestivas. La sensibilidad al ácido de BabA también puede estar asociada con patrones globales de enfermedad, ya que ciertas poblaciones son más propensas a la úlcera péptica lo que conlleva cepas con un BabA altamente sensible a los ácidos; mientras que aquellas con un mayor riesgo de gastritis atrófica y cáncer gástrico portan más a menudo cepas con BabA resistente a los ácidos que permite una colonización de la totalidad del estómago (BUGAYTSOVA et al. 2017).

OipA se denomina proteína A inflamatoria de membrana externa y funciona en adherencia al epitelio gástrico induciendo la producción de IL-8. Se formula que OipA provoca un remodelado de las fibras de actina debido a la fosforilación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que afecta negativamente a su señalización y actúa sobre las fibras de actina. La alteración de las señales del EGFR parece provocar un aumento de la síntesis de IL-8. OipA suele estar presente y expresado solo en cepas que tienen la *cagPAI*, aunque *H. pylori* puede inducir niveles bajos a intermedios de IL-8 incluso cuando se elimina el *cagPAI*, pero siempre y cuando OipA se mantenga funcional (MATSUO; KIDO; YAMAOKA, 2017). El papel de OipA en la inflamación y la carcinogénesis también está respaldado por la capacidad para fosforilar la quinasa focal de adhesión y sus vías que median la inducción de IL-8 dependiente de *oipA*, también media en la unión con las células huésped, pero se desconoce con precisión el ligando (TABASSAM; GRAHAM; YAMAOKA, 2008).

La infección con la cepa *oipA* "activa" se relaciona con una mayor densidad de infección de *H. pylori*, infiltración de neutrófilos y niveles elevados de IL-8 en el estómago humano (YAMAOKA et al., 2002). No obstante, el receptor correspondiente para OipA no ha sido aún identificado, un estudio previo demostró que el estado "activo" de *oipA* está vinculado a los genotipos *cagA* positivo, *vacA s1m1* y *babA2* positivos (DOSSUMBEKOVA et al., 2006). El status *oipA* "activo" fue asociado con mayor riesgo de úlcera duodenal independiente de otros factores de virulencia (YAMAOKA et al., 2002).

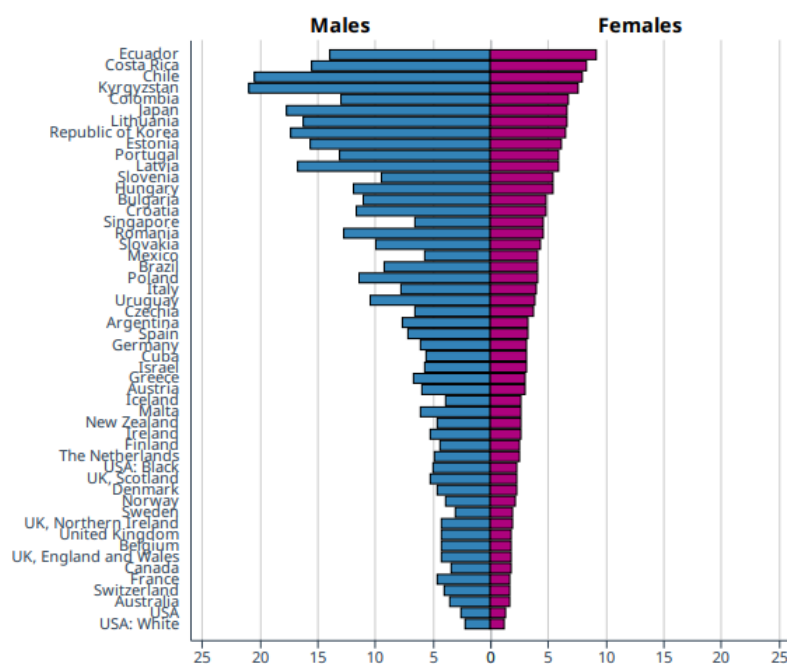
Es importante destacar que simplemente investigando la presencia o ausencia del gen *oipA* se pasaría por alto su estado de activación / desactivación funcional; y puede ser poco confiable para predecir los riesgos de enfermedad úlcera péptica o cáncer gástrico.

Además, *oipA* y *cagA* han sido sugeridos otros factores de virulencia asociados con señalización de β -catenina que contribuyen a la proliferación y apertura de las uniones inter celulares (FRANCO et al., 2008; YAMAOKA, 2010).

La presencia de uno o varios de los genes patógenos de *H. pylori* mencionados previamente se asocia con mayor severidad de las lesiones gástricas (CHMIELA et al., 2017). Del mismo modo se ha documentado que los genotipos de *H. pylori* varían notablemente entre poblaciones y zonas geográficas. Por lo tanto, los pasos críticos para la colonización, infección persistente y desarrollo de la enfermedad depende de su supervivencia en el medio ácido, el movimiento hacia la superficie del epitelio gástrico, la adhesión a las células epiteliales gástricas y la expulsión de toxinas que darán lugar al daño tisular (KAO; SHEU; WU, 2016).

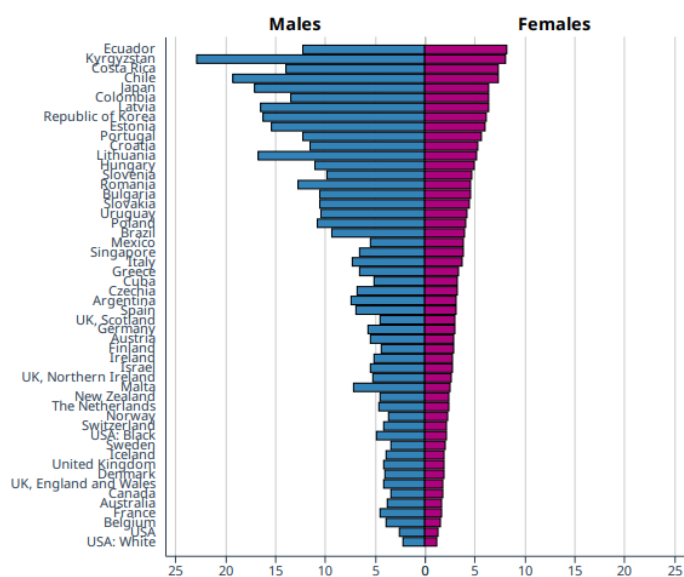
Según el Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN) parte de la IARC - OMS durante los años 2012 (Figura 2), 2013 (Figura 3) y 2017 (Figura 4) Ecuador ocupó debido al cancer gástrico el primer lugar a nivel mundial en la tasa de mortalidad estandarizada por edad por cada 100 000 habitantes. Considerando el periodo comprendido desde los años 2010 al 2017; asimismo, Ecuador ocupó el primer lugar a nivel mundial con una tasa de mortalidad en hombres del 12,5 y del 8,1 en mujeres por cada 100 000 habitantes.

Figura 2 - Tasa mundial estandarizada por cáncer gástrico, por edad por 100 000 habitantes, mortalidad, hombres y mujeres, año 2012



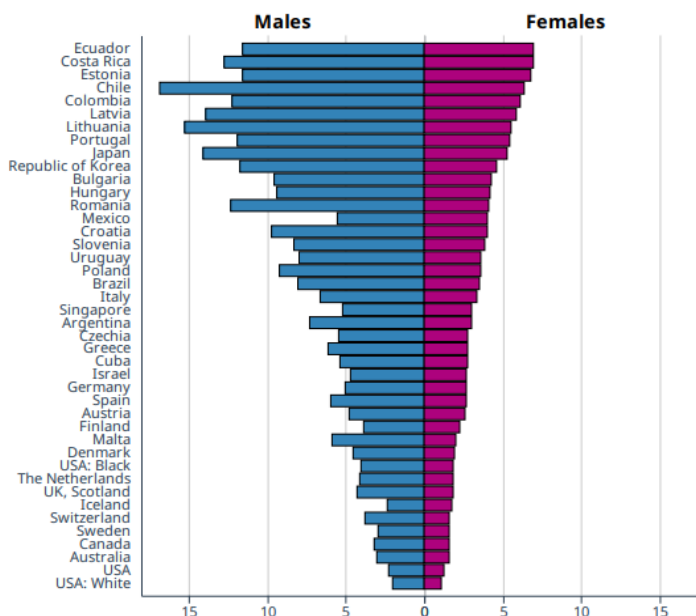
Fuente: GLOBOCAN 2012 - 2022 CANCER OVER TIME IARC. Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)© International Agency for Research on Cancer.

Figura 3 - Tasa mundial estandarizada por cáncer gástrico, por edad por 100 000 habitantes, mortalidad, hombres y mujeres, año 2013



Fuente: GLOBOCAN 2013 - 2022 CANCER OVER TIME IARC. Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)© International Agency for Research on Cancer.

Figura 4 - Tasa mundial estandarizada por cáncer gástrico, por edad por 100 000 habitantes, mortalidad, hombres y mujeres, año 2017



Fuente: GLOBOCAN 2017 - 2022 CANCER OVER TIME IARC. Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)© International Agency for Research on Cancer.

En el año 2020, según GLOBOCAN, el cáncer gástrico representó la cuarta causa de malignidad en el Ecuador (Tabla 3), con número total de nuevos casos de cáncer de 29 273 de los cuales 2 472 (8,4%) correspondieron al cáncer de estómago.

Tabla 3 - Resumen estadístico GLOBOCAN, cáncer en Ecuador, año 2020

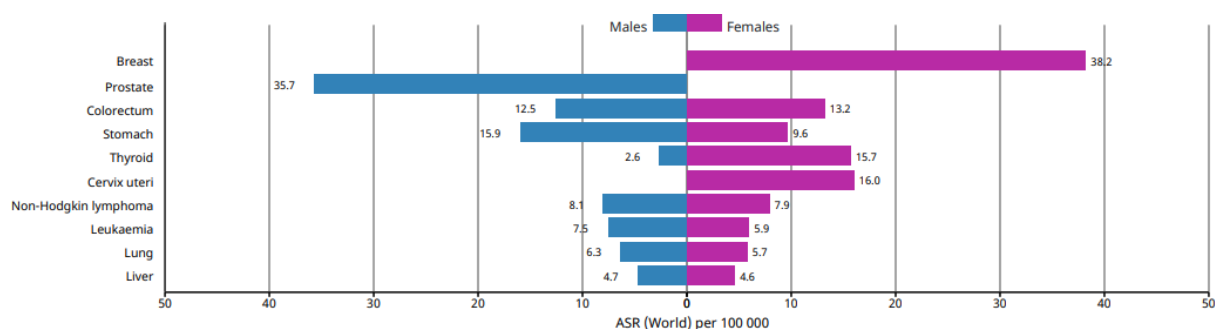
	Hombres	Mujeres	Total
Población	8 823 827	8 819 233	17 643 060
Número de nuevos casos	13 190	16 083	29 273
Tasa de incidencia estandarizada por edad (mundial)	146,3	164,4	154,6
Riesgo de desarrollar cáncer antes de los 75 años	14,5	15,9	15,2
Número de muertes por cáncer	7 296	7 827	15 123
Tasa de mortalidad estandarizada por edad (mundial)	78,2	75,8	76,4
Casos prevalentes a 5 años	33 456	42 606	76 062
Los 5 casos más frecuentes*	Próstata	Mama	Mama
	Estómago	Cérvix	Próstata
	Colorrectal	Tiroides	Colorrectal
	Linfoma no Hodgkin	Colorrectal	Estómago
	Leucemia	Estómago	Tiroides

*Excluye el cáncer de piel no melanoma

Fuente: Globocan 2020 - 2022 Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)© International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/218-ecuador-fact-sheets.pdf>.

Adicionalmente, la tasa de incidencia estandarizada por edad de cáncer gástrico fue de 15,9 en hombres y 9,6 en mujeres en el año 2020 (Figura 5).

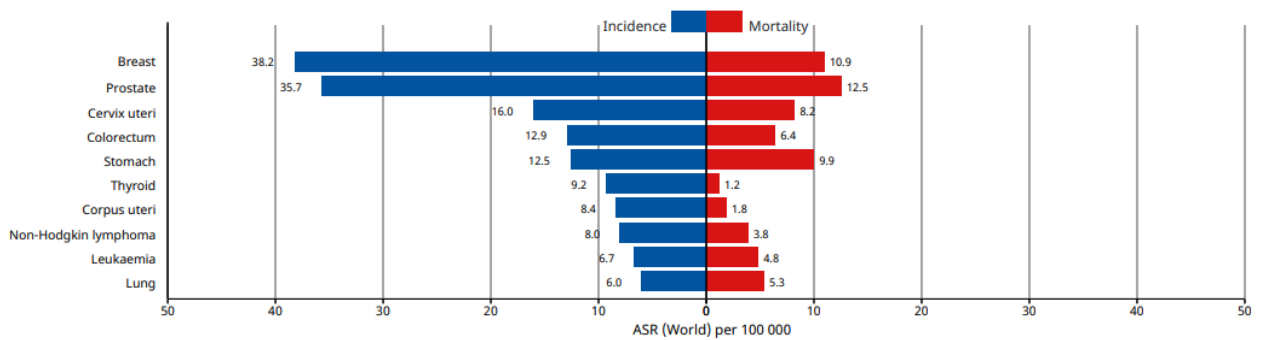
Figura 5 - Tasas de incidencia mundial estandarizada por edad y sexo, 10 principales cánceres en Ecuador, año 2020



Fuente: Globocan 2020 – 2022 Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)© International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/218-ecuador-fact-sheets.pdf>.

La tasa de incidencia y mortalidad estandarizada de cáncer gástrico por edad fue de 12,5 en hombres y 9,9 en mujeres en el año 2020 (Figura 6).

Figura 6 - Tasas de incidencia y mortalidad mundial estandarizadas por edad, 10 principales cánceres en Ecuador, año 2020



Fuente: Globocan 2020 - 2022 Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)© International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/218-ecuador-fact-sheets.pdf>.

Según estadísticas del Instituto Nacional de Estadística y Censos del Ecuador (INEC) en Ecuador, el cáncer gástrico es la tercera neoplasia con mayor incidencia y una de las primeras cinco causas de muerte por malignidad. Durante el año 2014, el cáncer gástrico constituye la décima causa de mortalidad general. En el año 2018 se reportó un total de 1 687 (948 hombres y 739 mujeres) defunciones que tienen como causa tumor maligno de estómago de un total de 71 007 defunciones a nivel nacional, lo que representa el 2,3% de todas las defunciones en Ecuador (INEC Ecuador - Anuario de Nacimientos y Defunciones 2018). Entre los años 2004 y 2015, el cáncer gástrico causó un total de 19 115 muertes, de las cuales el 55,8% fueron en hombres y 44,2% en mujeres, lo que representa 10,9 muertes por cada 100 000 personas en ambos sexos). Su ocurrencia es más alta en las provincias de Bolívar, Los Ríos, Chimborazo, Tungurahua y Cotopaxi, la mayoría de ellas ubicadas en la cordillera de Los Andes (MONTERO-OLEAS, et al., 2017; RODRÍGUEZ-BURNEO, et al., 2019).

En hombres, el cáncer de próstata es la causa más frecuente de mortalidad seguido por el cáncer de estómago, y aunque el cáncer de estómago ocupa el cuarto lugar de mortalidad entre las mujeres; al analizar la mortalidad global independientemente del sexo, la mayor parte de muertes por cáncer en Ecuador se producen por malignidad del estómago (INEC Anuario Defunciones 2018).

En el año 2019 dentro del grupo etario de entre 30 a 64 años de edad, el cáncer gástrico representó la séptima causa de muerte con un total de 598 fallecidos; y adicionalmente, representó la novena causa de mortalidad en los adultos mayores de 65 años de edad con un total registrado de 1 090 fallecidos (INEC datos reportados según el Registro Estadístico de Defunciones Generales del Ecuador 2019).

A nivel mundial, la mayoría de los países reportaron una tendencia decreciente en incidencia y mortalidad por cáncer gástrico en la última década, especialmente en hombres y mayores de 40 años; sin embargo, en Ecuador se observó una incidencia progresiva de cáncer gástrico en individuos menores de 40 años (WONG et al., 2021).

Son escasos los reportes en nuestro medio acerca de la frecuencia de la infección por *H. pylori*, su genotipo bacteriano y la presencia de trastornos clínicos e histopatológicos secundarios a la infección en la población ecuatoriana. Por consiguiente, desconocemos las características demográficas, clínicas, endoscópicas e histopatológicas asociadas con la infección por *H. pylori* y sus diferentes genotipos.

OBJETIVOS

Objetivo General

Asociar el genotipo de *H. pylori* con los hallazgos clínicos, endoscópicos e histopatológicos (gastritis aguda, gastritis folicular, gastritis crónica no atrófica, gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, úlcera péptica y cáncer gástrico) en los pacientes que se realizaron endoscopia digestiva alta en el Hospital General Docente de Calderón durante el periodo desde agosto 2020 hasta febrero 2021.

Objetivos Específicos

Determinar la frecuencia de la infección por *H. pylori*.

Describir las características socio demográficas y clínicas de los sujetos de estudio que presentan infección por *H. pylori*.

Determinar el genotipo de *H. pylori* mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en los sujetos de estudio.

Describir los genotipos bacterianos más prevalentes en la población de estudio.

Asociar la presencia de los genes *cagA*, *vacA s1*, *vacA m1*, *babA2*, *iceA1*, *dupA* y *oipA* con las características clínicas, endoscópicas e histopatológicas inducidas por la infección de *H. pylori*.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

El estudio fue de tipo observacional analítico y transversal, se llevó a cabo en los pacientes que acudieron al Hospital General Docente de Calderón durante el periodo comprendido entre el 01 de agosto de 2020 al 11 de febrero del año 2021.

Fue desarrollado en el Hospital General Docente de Calderón y el Instituto de Investigación en Biomedicina Dr. Rodrigo Fierro Benítez – Universidad Central del Ecuador, Parroquia de Calderón, Quito - Ecuador.

Población y Muestra

La población de estudio correspondió a pacientes mayores de 18 años que acudieron al servicio de endoscopía digestiva del Hospital General Docente de Calderón. El mismo que se encuentra ubicado en la parroquia del mismo nombre, en la ciudad de Quito, situada a 2 850 metros sobre el nivel del mar, capital del Ecuador, es de segundo nivel de complejidad y brinda atención intermedia de especialidad. Los procedimientos, endoscopia digestiva alta más biopsias gástricas, a los cuales fueron sometidos los participantes del estudio de investigación se realizaron como parte de la práctica asistencial; es decir, fueron los pacientes que requirieron la realización del estudio endoscópico más estudio histopatológico de biopsias gástricas. Los estudios endoscópicos fueron solicitados por diversos médicos, a través de requerimiento espontáneo de atención médica por consulta externa, emergencia y hospitalización; tanto del mismo Hospital como de otros establecimientos de la Red Nacional de Salud Pública del Ecuador. El muestreo fue no probabilístico consecutivo por conveniencia. Los participantes fueron incluidos en forma voluntaria a formar parte de la investigación; por lo tanto, firmaron el respectivo consentimiento informado. No se realizó estudios endoscópicos a participantes voluntarios sanos, ni se reclutó de la población general sujetos como potenciales participantes. Todos los participantes fueron reclutados con indicación médica para la realización del estudio endoscópico y remitidos al área de endoscopia digestiva del Hospital.

El médico gastroenterólogo responsable del estudio y personal de enfermería detalló explícitamente el procedimiento y realizó el proceso del consentimiento informado del Ministerio de Salud Pública del Ecuador y el consentimiento específico de la investigación (Apéndice A); en todos los casos se registró la firma del participante en el consentimiento

informado como práctica rutinaria asistencial y plenamente establecida como política del Hospital y del Ministerio de Salud Pública.

Durante el examen endoscópico se obtuvo biopsias gástricas en forma rutinaria como parte de la práctica asistencial, que consistió en la extracción de pequeños fragmentos de mucosa gástrica con el fin examinarlas microscópicamente. La extirpación del tejido fue una pequeña muestra de 2 o 3 mm de diámetro, extirpada con una pinza de biopsia gástrica endoscópica.

Se recolectó en forma regulada cinco biopsias dos del antro, dos del cuerpo y una de la incisura angularis o también llamada cisura del estómago para la evaluación histológica diagnóstica óptima conforme lo determina el protocolo de Sydney modificado (DIXON et al., 1996). Con fin del desarrollo del estudio, además de las cinco biopsias rutinariamente obtenidas, se tomó una biopsia adicional del antro gástrico para el aislamiento del genotipo de *H. pylori*; por lo tanto, en los participantes se tomó en total seis biopsias, cinco de las cuales fueron examinadas microscópicamente en el laboratorio de anatomía patológica del Hospital General Docente de Calderón, que se lo hace en forma habitual dentro de la práctica asistencial y la sexta biopsia fue recolectada para determinar el genotipo *H. pylori* en el Instituto de Biomedicina Rodrigo Fierro Benítez de la Universidad Central del Ecuador con fines de investigación clínica, se estableció la presencia de la bacteria *H. pylori* y de sus genes de virulencia: *cagA*, *vacA s1*, *vacA m1*, *babA2*, *iceA1*, *dupA* y *oipA* en los pacientes que decidieron participar en el estudio.

El periodo comprendido del estudio fue desde agosto del 2020 a febrero del 2021, su punto de partida fue la obtención del respectivo consentimiento informado para la investigación, recopilación de los variables demográficas y clínicas, realización del estudio endoscópico con biopsias gástricas; y posteriormente a los portadores de infección por *H. pylori* confirmado por *PCR*, pesquisa de la presencia de los diferentes genes de virulencia descritos previamente.

Cálculo Muestral

Para el cálculo muestral se consideró la frecuencia reportada por Rodríguez-Burneo et al., en estudio publicado el año 2019 que fue de 62% en una muestra de pacientes de la localidad de Zumbahua provincia de Cotopaxi ubicada en la zona andina del Ecuador.

Se calculó la muestra de la siguiente manera, se consideró un nivel de significancia estadística del 90% y un error del 5%; se aplicó la fórmula de cálculo de tamaño muestral para universo infinito y variable cualitativa que se detalla a continuación:

$$N = p \times q \times Z^2 / e^2$$

N: representa a la muestra

p: frecuencia de infección por *H. pylori*

q: 1 - p

Z: 1,64 (nivel de significancia estadística del 90%)

e: error

Sustituyendo:

$$N = (0,62 \times 0,38 \times 1,64^2) / 0,05^2$$

$$N = 253,46 \approx \mathbf{253}$$

El estudio se desarrolló en su totalidad durante la pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2; durante el periodo de recolección se reclutó de forma efectiva un total de 225 pacientes, los mismos que se sometieron al estudio endoscópico más biopsias gástricas, estudio histopatológico de las biopsias gástricas y determinación del genotipo bacteriano con genes específicos en caso de ser portadores de la infección. El muestreo realizado fue no probabilístico secuencial, que es una técnica de muestreo no aleatorio, en el cual se selecciona a los sujetos en un intervalo de tiempo determinado previamente en forma secuencial, uno tras otro conforme acudieron a la realización del estudio endoscópico; en este caso, el reclutamiento duró poco más de 6 meses. Ingresaron al estudio previo cumplimiento de los criterios de inclusión; y su autorización a través del proceso de firma del consentimiento informado asintiendo su libre y voluntaria participación.

Consideraciones Éticas

Los pacientes reclutados firmaron un consentimiento informado elaborado explícitamente para su participación voluntaria en la presente investigación. El Sub Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad del Central del Ecuador mediante Oficio No. 0121-SEISH-UCE-20, concedió el día 12 de febrero del 2020 el aval ético; y la Dirección Nacional de Inteligencia de la Salud parte del Ministerio de Salud Pública del Ecuador mediante Oficio No. MSP-DIS-2020-0135-O, confirió el día 31 de marzo del 2020 el aval ético, metodológico y jurídico.

Durante el desarrollo de la investigación se guardó confidencialidad de los datos de identidad y filiación de los sujetos de estudio, sin revelarlos ni utilizarlos más que con fines manifiestos en los objetivos de la pesquisa, respetando los principios de beneficencia y no maleficencia.

Se mantuvo reservada la intimidad del paciente, no se reveló los datos personales, la base de datos se almacenó sin nombres, ni datos de identificación, los sujetos de estudio fueron numerados en forma secuencial; al igual que las muestras biológicas de biopsias gástricas para estudio histopatológico y estudio de biología molecular. Exclusivamente el investigador principal obtuvo acceso a la base de datos.

Criterios de Inclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

Pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años remitidos a endoscopia digestiva alta del Hospital entre agosto 2020 a febrero del año 2021.

Pacientes que aceptaron en forma voluntaria formar parte de la investigación mediante la firma del documento de consentimiento informado.

Pacientes adultos mayores de 65 años de edad que entendieron a cabalidad y aceptaron la participación en forma voluntaria en el estudio de investigación.

Pacientes que manifestaron su información demográfica y clínica, motivo por el que se realizó el procedimiento endoscópico.

Pacientes en quienes se realizó endoscopia digestiva alta con biopsias gástricas más estudio histopatológico con tinción de hematoxilina eosina e investigación de infección por *H. pylori*.

Pacientes que presentaron la infección por *H. pylori* confirmada por *PCR* y en quienes se determinó la expresión de los genes *cagA*, *vacA m1*, *vacA s1*, *babA2*, *iceA1*, *dupA* y *oipA*.

No se discriminó ni excluyó de la investigación a potenciales participantes por su sexo, raza, origen étnico, nacionalidad, idioma, estado civil, religión, orientación sexual, condición social, económica o cultural.

Criterios de Exclusión

Fueron los detallados a continuación:

Pacientes quienes no aceptaron voluntariamente su participación en el estudio; y en consecuencia no firmaron el respectivo consentimiento informado.

Pacientes con limitaciones físicas o psicológicas, que limitaron la comprensión del estudio endoscópico sugerido y/o el consentimiento informado, en este acápite se debe tener en cuenta en especial a los adultos mayores que presentaron alguna de estas limitaciones.

Pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes a los que no fue factible realizarles una adecuada anamnesis por limitaciones físicas, psicológicas o cognitivas para obtención de las características demográficas y clínicas, motivo por el cual se realizó el estudio endoscópico.

Pacientes en quienes se realizó el estudio endoscópico, pero no se obtuvo biopsias gástricas.

Pacientes en quienes que por diversas circunstancias (gravedad clínica o alteraciones de la coagulación) no se obtuvo biopsias gástricas.

Pacientes en quienes no se realizó el respectivo estudio histopatológico

Pacientes en quienes los estudios histopatológicos de biopsias gástricas no se reportó según el sistema de clasificación y gradación, Sistema Sydney.

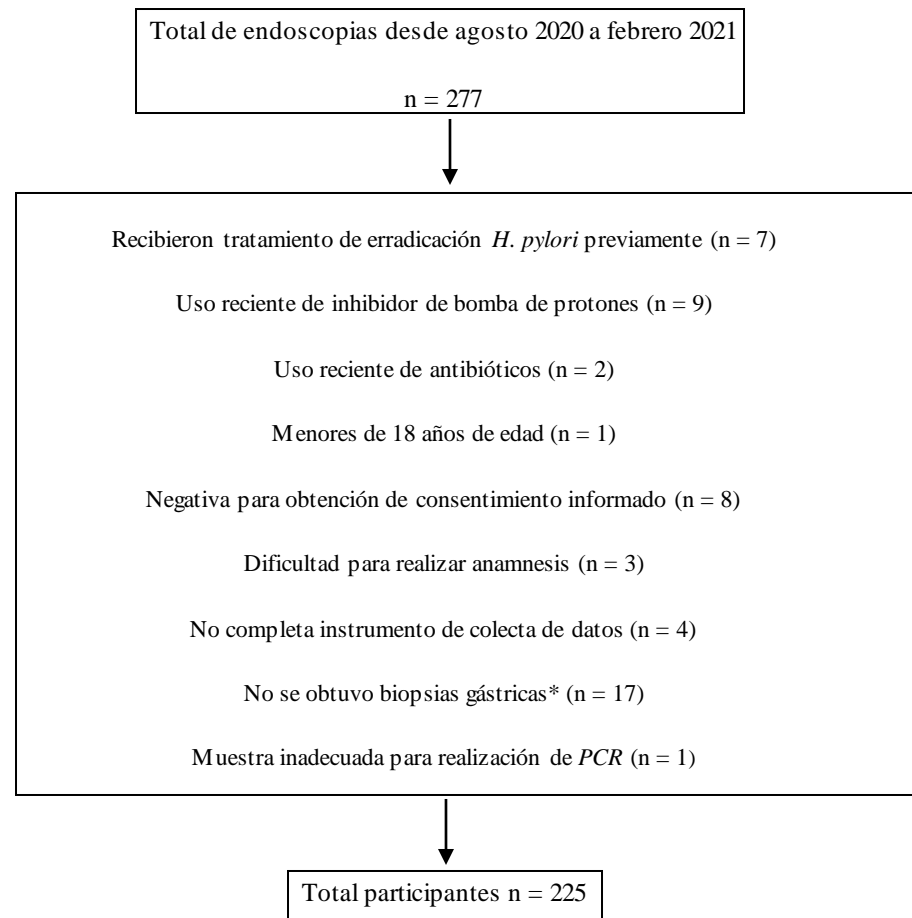
Pacientes con infección por *H. pylori* en las que no se realizó la determinación mediante *PCR* de los genes específicos.

Pacientes que recibieron tratamiento con medicamentos del grupo de los inhibidores de bomba de protones o antibióticos en el mes previo a la realización de la endoscopia digestiva alta más toma biopsias gástricas.

Pacientes que durante el último año recibieron tratamiento de erradicación para *H. pylori*.

El respectivo diagrama de flujo para la inclusión de los participantes en el estudio se detalla a continuación (Figura 7); un total de 277 procedimientos endoscópicos fueron realizados en el lapso que duró el estudio, se excluyeron de participación un total de 52 pacientes.

Figura 7 - Diagrama de flujo representa el número de pacientes desde su ingreso a endoscopia digestiva hasta su inclusión en el estudio



*Pacientes en condiciones clínicas críticas de gravedad, portadores de insuficiencia respiratoria, ingresados en área COVID, ingresados en área de cuidados intensivos y/o portadores de trombocitopenia.

El proceso del consentimiento informado implicó un ejercicio de deliberación; es decir; los participantes sopesaron pros y contras, se permitió una contribución voluntaria, se suministró la información necesaria, se brindó compañía y seguridad a lo largo de todo el proceso con respeto a sus deseos, expectativas y necesidades; y finalmente resguardó su confidencialidad constantemente en el transcurso de la investigación.

Definición de Variables

Se consideró como variables *dependientes*: la presencia de gastritis aguda, gastritis crónica no atrófica, gastritis folicular, gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal gástrica, úlcera péptica gástrica y/o duodenal y cáncer gástrico.

La variable *independiente* fue la presencia de infección por *H. pylori* con su respectivo genotipo.

Las variables demográficas fueron las siguientes: edad, sexo, nacionalidad, auto identificación étnica, lugar de residencia y estado civil.

Las variables clínicas fueron las siguientes: síntoma predominante, tiempo de evolución, presencia de síntomas/signos de alarma: anemia, vómito persistente, masa abdominal palpable, linfadenopatía, disfagia, odinofagia, pérdida no intencional de peso (BLACK et al., 2022), enfermedades comórbidas, antecedentes familiares de cáncer en el tracto digestivo superior y antecedente de ingesta de fármacos (Anexo A).

Dentro de las variables dependientes endoscópicas se identificó la presencia de eritema (hiperemia), congestión (edema), granularidad, friabilidad, nodularidad, atrofia, hemorragia y presencia de petequias, erosiones y signos de metaplasia intestinal; y la ubicación de cualquiera de estas alteraciones en la mucosa gástrica (antro, cisura y/o cuerpo); la presencia de úlceras pépticas con su respectiva ubicación (gástrica y/o duodenal); y la presencia de tumoraciones y con su respectiva ubicación [Tal como lo define la versión 3.0 del *Minimal Standard Terminology* preparada por el Comité de Terminología de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE), el Comité de Informática de la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) y el Comité de Terminología y Procesamiento de Datos de la Organización Mundial de Endoscopia Digestiva (OMED)] (AABAKKEN et al., 2009).

Se consideró variables histopatológicas dependientes las siguientes: el grado de cronicidad, grado de actividad, presencia de atrofia, presencia de metaplasia y presencia de folículos linfoides en la mucosa gástrica; y la ubicación de cada una de estas alteraciones histológicas que fue descrita según su ubicación en la mucosa gástrica (antro, cisura y/o cuerpo) y estadio *OLGA*. Además, también se describió la presencia de úlceras y tumores que incluyó el tipo histológico, el grado de diferenciación y ubicación.

Operacionalización de Variables

Se consideró como variables **dependientes** la presencia de los hallazgos endoscópicos e histopatológicos; y la presencia de infección por *H. pylori* con sus diferentes genotipos como **independiente** (Tabla 4).

VARIABLES:

a) Dependiente

Presencia de hallazgos endoscópicos e histopatológicos (cualitativa, nominal, politémica).

b) Independientes

Presencia de infección por *H. pylori* y su respectivo genotipo (cualitativa, nominal, dicotómica).

Características Endoscópicas

Las características endoscópicas fueron descritas en los informes empleando la terminología mínima estándar en endoscopia digestiva publicada en el año 2009 “*Minimal Standard Terminology*” y vigente hasta la actualidad; la misma que está ampliamente difundida e implantada en la práctica clínica de los gastroenterólogos del Hospital.

Características Histopatológicas

Las características histopatológicas fueron descritas en los informes empleando el Sistema *OLGA* publicado en el año 2005 y vigente hasta la actualidad; el mismo que está ampliamente difundido e implantado en la práctica clínica de los anatomopatólogos del Hospital.

c) Intervinientes

Características Demográficas

Son las siguientes: sexo, edad, nacionalidad, auto identificación étnica, lugar de nacimiento, lugar de residencia, estado civil, escolaridad, síntoma predominante, tiempo de evolución de los síntomas, signos/síntomas de alarma, enfermedades comórbidas, ingesta previa de ingesta de fármacos.

Tabla 4 - Operacionalización de variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala	Tipo
Infección por <i>H. pylori</i>	Identificación de la bacteria por tinción de hematoxilina eosina en el estudio histopatológico y la respectiva determinación a través de <i>PCR</i> de su genotipo	Presencia de la bacteria en la mucosa gástrica	Presente Ausente	Nominal	Independiente Cualitativa dicotómica
Características genotípicas de <i>H. pylori</i>	Expresión del genotipo bacteriano de <i>H. pylori</i> en las biopsias gástricas a través de la técnica reacción en cadena de la polimerasa (<i>PCR</i>)	Expresión de uno o varios de los genes: <i>cagA</i> <i>vacA s1</i> <i>vacA m1</i> <i>babA2</i> <i>iceA1</i> <i>dupA</i> <i>oipA</i>	Presente Ausente	Nominal	Independiente Cualitativa politómica
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio	Años transcurridos desde el nacimiento hasta la actualidad	Años cumplidos	Numérica	Cuantitativa discontinua
Sexo	Condición biológica que diferencia en la especie humana a hombres y mujeres.	Condición que distingue a hombres de mujeres	Masculino Femenino	Nominal	Cualitativa dicotómica
Nacionalidad	Condición que reconoce a una persona la pertenencia a un estado o nación, lo que conlleva una serie de derechos y deberes políticos y sociales	Pertenencia al estado ecuatoriano o fuera de este	Ecuatoriano Extranjero	Nominal	Cualitativa dicotómica
Auto identificación étnica	Características morfológicas autodefinidas externas típicas de cada biotipo	Auto definición étnica	Indígena Afroecuat. Negro Mulato Montubio Mestizo Blanco Desconoce	Nominal	Cualitativa politómica
Lugar de nacimiento	Lugar en que la persona nació	Provincia donde nació	Descripción lugar de nacimiento	Nominal	Cualitativa politómica

Lugar de residencia	Lugar en que la persona vive en el momento actual, y en el que, además ha estado y tiene la intención de permanecer.	Provincia, cantón, parroquia, barrio localidad donde reside	Descripción del lugar de residencia	Nominal	Cualitativa politómica
Estado civil	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto. Conjunto de las circunstancias personales que determinan los derechos y obligaciones de las personas.	Condición de una persona en función a si tiene pareja o no y su respectiva situación legal	Soltero Casado Viudo Divorciado Unión libre Separado No responde	Nominal	Cualitativa politómica
Escolaridad	Nivel de educación más alto que una persona ha concluido	Enseñanza cursada y aprobada según el tipo de establecimiento educacional	Analfabeto Primaria Secundaria Tercer nivel	Nominal	Cualitativa ordinal
Síntoma predominante	Síntoma predominante que incomoda al paciente obtenido en la anamnesis y la razón tentativa por la cual se someterá al estudio endoscópico.	Síntoma o síntomas digestivos más incómodos referidos	Descripción del o los síntomas	Nominal	Cualitativa politómica
Tiempo de evolución de síntomas	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta que el paciente acude a la realización de la endoscopia digestiva alta medido en días o meses.	Días transcurridos de que iniciaron los síntomas y la realización de la endoscopia	Recuento de los años, meses o días	Numérica	Cuantitativa discontinua
Presencia de signos/síntomas de alarma	Presencia o ausencia en la anamnesis de uno o varios de los siguientes signos/síntomas de alarma	Presencia de uno o varios de los siguientes: Pérdida de peso, disfagia, odinofagia, anemia, vómito, masa abdominal, linfadenopatía	Presente Ausente	Nominal	Cualitativa dicotómica
Antecedente familiar de cáncer gástrico	Historia familiar de cáncer en el tracto digestivo superior (esófago o estómago)	Antecedente de cáncer digestivo superior en la familia	Presente Ausente	Nominal	Cualitativa dicotómica
Antecedente de uso crónico de fármacos	Presencia o ausencia en la anamnesis de la toma continua de medicamentos dentro de los últimos 3 meses	Antecedente de toma de medicación en forma continua	Presente Ausente	Nominal	Cualitativa dicotómica

como por ejemplo analgésicos anti – inflamatorios y aspirina					
Antecedente de alguna enfermedad digestiva	Historia personal de cualquier tipo de enfermedad del aparato digestivo diagnosticada en el pasado	Antecedente de alguna enfermedad digestiva previa	Presente Ausente	Nominal	Cualitativa dicotómica
Antecedente enfermedad crónica no digestiva	Historia personal de cualquier tipo de enfermedad crónica diagnosticada en el pasado	Antecedente de alguna enfermedad no digestiva previa	Presente Ausente	Nominal	Cualitativa dicotómica
Características endoscópicas en antro gástrico	Características endoscópicas halladas en la mucosa gástrica del antro y registradas en el diagnóstico en el informe de la endoscopia	Presencia endoscópica de Eritema	Presente Ausente	Nominal	Dependiente Cualitativa dicotómica
		Congestión			
		Granularidad			
		Friabilidad			
		Nodularidad			
		Atrofia			
		Hemorragia			
		Signos de metaplasia			
		Petequias			
		Úlceras			
		Tumores			
		Normal			
Características endoscópicas en cuerpo gástrico	Características endoscópicas halladas en la mucosa gástrica del cuerpo y registradas en el diagnóstico en el informe de la endoscopia	Presencia endoscópica de Eritema	Presente Ausente	Nominal	Dependiente Cualitativa dicotómica
		Congestión			
		Granularidad			
		Friabilidad			
		Nodularidad			
		Atrofia			
		Hemorragia			
		Signos de metaplasia			
		Petequias			
		Úlceras			
		Tumores			
		Normal			

Características endoscópicas halladas en la mucosa gástrica del fondo y registradas en el diagnóstico en el informe de la endoscopia	Presencia endoscópica de Eritema Congestión Granularidad Friabilidad Nodularidad Atrofia Hemorragia Signos de metaplasia Petequias Úlceras Tumores Normal	Presente Ausente	Nominal	Dependiente Cualitativa dicotómica
Características endoscópicas en fondo gástrico				
Características histológicas grado de cronicidad	Presencia de linfocitos y células plasmáticas presentes a nivel de la lámina propia.	Presencia de inflamación crónica	Leve Moderada Severa	Ordinal Dependiente Cualitativa
Características histológicas grado de actividad	Presencia de neutrófilos (polimorfonucleares) presentes a nivel de la lámina propia, en algunos casos a nivel de las glándulas gástricas y epitelio superficial.	Presencia de inflamación aguda	Leve Moderada Severa	Ordinal Dependiente Cualitativa
Características histológicas grado de atrofia	Disminución o pérdida de las glándulas gástricas especializadas	Disminución pérdida de glándulas gástricas	Leve Moderada Severa No valorable	Ordinal Dependiente Cualitativa
Características histológicas metaplasia intestinal	Cambio de la mucosa gástrica dado por la presencia de tejido intestinal especializado (células caliciformes).	Sustitución de la mucosa gástrica por intestinal especializada	Presente Ausente	Nominal Dependiente Cualitativa dicotómica
Características histológicas presencia de folículos linfoides	Presencia de folículos linfoides en la mucosa gástrica	Presencia de folículos linfoides	Presente Ausente	Nominal Dependiente Cualitativa dicotómica
Características histológicas estadio <i>OLGA</i> *	Sistema de estadificación para biopsias gástricas que se reconocen etapas progresivas que resulta de combinar el	Escala a través de la cual se estratifica los fenotipos	Estadio O Estadio I	Ordinal Dependiente Cualitativa

porcentaje de atrofia por superficie afectada y su proporción al sitio de donde se obtuvo la biopsia en una escala de riesgo progresivo para desarrollo de cáncer gástrico	histológicos de la gastritis atrófica	Estadio II
		Estadio III
		Estadio IV
		No valorable

* *OLGA*, representa *Operative Link on Gastritis Assessment*.

Documentación Variables Demográficas, Clínicas y Endoscópicas

Una vez agendados los pacientes para realización del procedimiento endoscópico, se procedió a comunicar y explicar el consentimiento informado. Si la aceptación fue libre y voluntaria, se firmó el consentimiento. Las variables demográficas y clínicas fueron documentadas a través del instrumento de colecta de datos (Apéndice B).

El procedimiento utilizado para recopilar información clínica fue una encuesta dirigida que agrupa las siguientes variables: sexo, edad, nacionalidad, auto identificación étnica, lugar de nacimiento, lugar de residencia, estado civil, escolaridad, síntoma predominante, tiempo de evolución de los síntomas, presencia de signos/síntomas de alarma (como los siguientes: anemia, vómito persistente, melenas, hematemesis, disfagia progresiva, pérdida no intencional de peso, masa abdominal palpable, linfa adenopatía u odinofagia), antecedentes patológicos personales de enfermedades digestivas y no digestivas, antecedentes patológicos familiares de cáncer en el tracto digestivo superior y antecedente de ingesta de fármacos (como por ejemplo: analgésicos anti - inflamatorios, aspirina). No se colocó el nombre del participante en el instrumento de colecta de datos; con el fin de garantizar su confidencialidad y se incluyó una numeración sucesiva en el instrumento hasta completar el número del tamaño muestral. Asimismo, todos los datos recolectados al igual que el número asignado al participante se ingresaron a una base de datos en *Excel* sin incluir su identidad.

A continuación, se realizó el procedimiento endoscópico por un médico tratante de gastroenterología utilizando una torre de video endoscopia digestiva marca *Fujifilm* modelo VP 4450 (Japón). Las imágenes video endoscópicas se visualizaron en un monitor médico de panel plano de alta definición marca *Panasonic* modelo EJ MLA 26.

La endoscopia del tracto digestivo superior (pan endoscopía) es una técnica de primera elección en la evaluación diagnóstica de los pacientes con enfermedades gastroduodenales y tuvo una duración total aproximada de entre 5 a 10 minutos. Fueron tomadas en total seis biopsias; que correspondieron al antro, cisura (incisura angularis) y el cuerpo gástrico.

Cinco biopsias fueron fijadas en formol para el respectivo estudio histopatológico en tres frascos separados de la siguiente manera: frasco # 1, dos biopsias de antro; frasco # 2, una biopsia de cisura; y frasco # 3, dos biopsias de cuerpo. De tal manera como lo determina el protocolo de toma de biopsias de Sydney para estratificación de gastritis; las mismas que fueron enviadas al laboratorio de anatomía patológica para realización del respectivo estudio histopatológico, todo ello como parte de la práctica asistencial. Es decir, todo el procedimiento descrito se realiza en forma rutinaria en todos los pacientes sometidos a endoscopia digestiva alta. La realización del estudio histopatológico se realizó por los médicos tratantes de anatomía patológica del Hospital.

Del informe de endoscopia digestiva se recopiló los hallazgos descriptivos del antro gástrico, cuerpo gástrico, fondo gástrico y el diagnóstico final.

Del informe del estudio histopatológico de biopsias gástricas se recopiló el grado de cronicidad de la inflamación de mucosa gástrica, el grado de actividad de la inflamación de mucosa gástrica, el grado de atrofia, la presencia de metaplasia intestinal gástrica, presencia de folículos linfoides, estadio *OLGA*, presencia histológica de infección por *H. pylori* y el diagnóstico final.

La sexta biopsia fue tomada endoscópicamente del antro gástrico con la finalidad de determinar en los participantes la presencia de infección por *H. pylori* mediante estudio de biología molecular. Se colocó en fresco en un recipiente estéril con 0,5 ml de suero fisiológico y refrigerado inmediatamente. El análisis molecular fue efectuado mediante *PCR* en el Instituto de Investigación en Biomedicina Rodrigo Fierro Benítez de la Universidad Central del Ecuador que se encuentra contiguo al Hospital. Las muestras fueron almacenadas y el personal técnico realizó el análisis molecular mediante *PCR* de todos los pacientes reclutados, en total 225 participantes.

Genotipificación por *PCR*

Para el análisis de biología molecular se realizó la estandarización del protocolo de extracción ADN y amplificación de los genes de *H. pylori*. Las biopsias gástricas fueron recolectadas y resuspendidas en 0,5 ml de suero fisiológico el mismo día que se realizó la extracción para evitar una degradación de muestras. Fueron almacenadas a - 40°C, para su conservación y posterior amplificación.

El análisis molecular consistió en extracción de ADN total de biopsias gástricas, seguido de amplificación mediante *PCR*. Previo al proceso de extracción, las biopsias se suspendieron en suero fisiológico 0,5 ml, luego fueron centrifugadas a 800 xg por 5 minutos, se descartó el sobrenadante y todo el tejido fue utilizado para la extracción.

Para la extracción del ADN total se utilizó el kit *Pure-Link-Genomic-ADN* (Cat. K1820-02, Invitrogen) siguiendo indicaciones del fabricante. Se utilizó ≤ 25 mg de la biopsia gástrica, para lisis celular de la muestra se utilizó Proteinasa K y se incubó a 55°C por una hora (agitando en vortex cada 15 minutos). Para eliminar ARN se agregó al lisado solución de ARNasa. El kit utilizó un sistema de columnas para la purificación de ADN teniendo 3 procesos de lavado. Al final la muestra fue diluida en 50 uL y almacenada a -40°C.

Las muestras de ADN fueron cuantificadas a través de un espectrofotómetro *Nanodrop One*. La calidad del ADN obtenido se verificó de acuerdo con la relación A260/280 y A260/230 $\geq 1,8$. De acuerdo con los valores de concentración de ADN obtenidos por cada muestra, se realizó diluciones en agua libre de nucleasas para asegurar una concentración de ADN de 30 ng/ μ l en todas las muestras.

Para la amplificación por *PCR* se identificó presencia de *H. pylori* en todas las muestras; para ello, se utilizó *primers* diseñados para la zona hipervariable (V4-V9) de la región 16S rRNA de *H. pylori* de acuerdo al análisis en *Primer-BLAST*. Los *primers* de *H. pylori* usados fueron Fw 5'- GCGGGATAGTCAGTCAGGTG-3' y Rw 5'-AAGATTGGCTCCACTTCGCA-3'.

Las muestras *H. pylori* positivas fueron evaluadas para existencia de alguno de siete genes de virulencia: *cagA*, *vacAs1*, *vacAm1*, *babA2*, *iceA1*, *dupA* y *oipA*. Todas las secuencias de *primers* fueron verificadas por su alta complementariedad, especificidad, similar temperatura de fusión entre la pareja de *primers* (*Forward* y *Reverse*) y ausencia de auto complementariedad para evitar la formación de dímeros o productos inespecíficos (Tabla 5) (ATHERTON et al., 1995; CHATTOPADHYAY et al., 2004; DELGADO, 2018; TORRES et al., 2014 VALENZUELA, 2016).

De manera general, las reacciones de *PCR* consistieron de un volumen final de 25 μ l compuestas con 12,5 μ l de GoTaq® Green Master Mix (2X) (Cat. M7123, Promega), 0,2 – 0,4

uM de cada cebador de PCR, 1 µl de ADN. La amplificación se realizó en un termociclador GeneAmp System 2700 (Applied Biosystem, USA) (Tabla 6).

Tabla 5 - Secuencia de Primers

Genes		Secuencia (5' - 3')	Fragmento (pb)*
16S rRNA <i>H. pylori</i>	Forward	GCGGGATA GTCA GTCA GGTG	706
	Reverse	AAGATTGGCT CCACTTCGCA	
<i>cagA</i>	Forward	GTTGATAACGCTGTCGCTTC	350
	Reverse	GGGTTGTATGATATTTTCCATAA	
<i>vacA ml</i>	Forward	GGTCAAAATGCGGTCATGG	290
	Reverse	CCATTGGTA CCTGTA GAAAC	
<i>vacA sl</i>	Forward	CGCATCAACACTAACGCTGA	206
	Reverse	GCATAACCGCCCACTTGATT	
<i>iceA1</i>	Forward	ATAAGCGGTTGGA GTTTGCG	220
	Reverse	TATTCCTGCACCAACTCCCC	
<i>dupA</i>	Forward	GGATTTACCGCTTCCTGTGC	228
	Reverse	GGATTTACCGCTTCCTGTGC	
<i>babA2</i>	Forward	AAAGATGATCACAGACGCGC	269
	Reverse	TTGAGGGGTTGTTGCATGTG	
<i>oipA</i>	Forward	CAAGCGCTTAACA GATA GGC	430
	Reverse	AAGGCGTTTTCTGCTGAA GC	

*pb, representa pares de bases

Tabla 6 - Parámetros usados para amplificación de PCR

Genes	Concentración Primers (uM)	Calentamiento (°C)	Ciclos	Condición Ciclado
16S rRNA <i>H. pylori</i>	0,5 each	60	40	
<i>cagA</i>	0.4 each	50	35	95°C x 2 min
<i>vacA (ml)</i>	0,4 each	50	40	95°C x 30 seg
<i>vacA (sl)</i>	0,4 each	64	40	°T Am x 30 seg
<i>iceA1</i>	0,2 each	63,1	37	72°C x 30 seg
<i>dupA</i>	0,4 each	63	40	72°C x 5 min
<i>babA2</i>	0,4 each	64	37	4°C x ∞
<i>oipA</i>	0,4 each	52	40	

uM, representa micromol.

°C, representa grados Celsius.

°T Am, representa temperatura ambiente.

Para determinar el tamaño de las bandas, los productos PCR se visualizaron utilizando electroforesis en geles de agarosa al 1,5% TBE 1X, se tiñó con Sybr Safe y se corrió durante 60 minutos a 100 v y 400 miliamperios. Además, para identificar la banda deseada se utilizó un marcador comercial Trackit 100 pb ladder (invitrogen). Para poder visualizar las ampliaciones se realizó geles de agarosa al 1,5 %, en cada gel se colocó el marcador comercial de 100 pb con su respectivo control positivo y control negativo.

Todas las muestras de biopsias gástricas fueron almacenadas por el Instituto de Investigación en Biomedicina, quienes actúan como custodios del material biológico. Las

muestras posteriormente serán desechadas en funda de color rojo como desechos biológicos peligrosos bajo las respectivas normas de seguridad. Las muestras no fueron exportadas al extranjero, el análisis histopatológico y el estudio de biología molecular mediante *PCR* se realizó en los sitios descritos previamente.

Análisis Estadístico

Se basó en definir el genotipo de *H. pylori* y asociarlo con las características demográficas, clínicas, endoscópicas, histopatológicas de los sujetos. Se describió la frecuencia de infección por *H. pylori*, gastritis aguda, gastritis folicular, gastritis crónica, gastritis atrófica, metaplasia intestinal, cáncer gástrico y úlcera péptica. Los datos fueron extraídos del formulario de colecta de datos (variables demográficas y clínicas), informe endoscópico, informe histopatológico, informe de análisis de biología molecular; y finalmente, capturados en una base de datos en Excel que se exportó al programa estadístico *IBM SPSS Statistics* versión 25.

Se obtuvo de la estadística descriptiva de las variables cualitativas de interés, se determinó la frecuencia de las diferentes características demográficas, clínicas, endoscópicas, histopatológicas y genotípicas. En el caso de variables cualitativas dicotómicas, los datos se expresaron como proporción y porcentajes de las siguientes variables: sexo, presencia de signos/síntomas de alarma, historia familiar de cáncer del tracto digestivo superior, comorbilidad, ingesta crónica de fármacos, presencia de criterios histológicos como inflamación aguda, folículos linfoides, inflamación crónica, atrofia gástrica, metaplasia intestinal e infección por *H. pylori*. En caso de variables cualitativas politómicas como auto identificación étnica, nacionalidad, estado civil, lugar de nacimiento, lugar de residencia, característica clínica predominante, características endoscópicas y estadio *OLGA*, esta última de tipo ordinal; de igual forma, se expresaron como proporción y porcentajes.

Las variables continuas como la edad y tiempo de evolución de los síntomas se presentaron como medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y de dispersión (rangos, desviación estándar, varianza).

En el estudio se calculó la frecuencia de infección por *H. pylori*, la frecuencia de gastritis aguda, gastritis folicular, gastritis crónica, gastritis atrófica, metaplasia intestinal gástrica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera péptica (incluyen una o ambas de las citadas

previamente) y cáncer gástrico, la expresión del gen o conjunto de genes de *H. pylori* en los sujetos de estudio con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Para el análisis de asociación se calculó el odds ratio (OR) relacionando la presencia de gastritis aguda, gastritis folicular, gastritis crónica, gastritis atrófica, metaplasia intestinal gástrica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera péptica y cáncer gástrico con grupos de sujetos menores y mayores de 40, 50 y 60 años de edad; y posteriormente se aplicó la prueba del χ^2 (Chi cuadrado), que fue calculada utilizando el programa estadístico *IBM SPSS Statistics* para establecer asociación entre las diferentes variables. De la misma manera, se calculó OR entre la infección por *H. pylori* y la presencia de gastritis aguda, gastritis folicular, gastritis crónica, gastritis atrófica, metaplasia intestinal gástrica, úlcera péptica y cáncer gástrico; relacionando cada una de las variables referidas con el genotipo de *H. pylori*; aplicando la prueba de χ^2 con sus respectivos intervalos de confianza al 95% para revelar si existe asociación entre las variables.

En todos los casos se calculó el valor de p según el resultado previo de la prueba de χ^2 . Para el análisis estadístico se empleó el programa *IBM SPSS Statistics* versión 25, la prueba de χ^2 fue utilizada para comparar las frecuencias de los genes analizados en relación con las variables demográficas, clínicas, endoscópicas e histopatológicas para lo cual los datos se ingresaron en tablas de contingencia. La prueba exacta de Fisher fue empleada en caso de ser necesario; los análisis estadísticos se consideraron significativos cuando el valor de p fue menor de 0,05 ($p < 0,05$).

A continuación, se detalla la tabla de contingencia, las fórmulas del cálculo de OR, la prueba de χ^2 y los intervalos de confianza utilizados en el estudio (Figura 8).

Figura 8 - Tabla de contingencia y fórmulas para cálculo de odds ratio, χ^2 e intervalos de confianza

		Variable dependiente		
		Si	No	
Variable independiente	Presente	a	b	n1
	Ausente	c	d	n0
		m1	m0	N

$$\text{Prevalencia en expuestos} = a/n1$$

Prevalencia en no expuestos = c/n_0

Razón de prevalencia = Prevalencia en expuestos / Prevalencia en no expuestos

Odds ratio = $a * d / b * c$

$\chi^2 = [(a * d) - (b * c)]^2 * N / (m_1 * m_0 * n_1 * n_0)$

Intervalos de confianza = OR elevada $1 \pm (1,96 / \sqrt{\chi^2})$.

RESULTADOS

Características Socio Demográficas

Un total de 225 pacientes fueron reclutados, de ellos 111 fueron de sexo masculino (49,3%) y 114 de sexo femenino (50,7%). La media de edad de los pacientes fue de 50,3 años (DS \pm 18,9 años). En los hombres el promedio de edad fue de 49,8 años (DS \pm 19,3) y de 50,9 años (DS \pm 18,5) en las mujeres. El paciente reclutado más joven fue de 18 años y aquella de mayor edad fue de 93 años. (Tabla 7).

Tabla 7 - Características sociodemográficas de los pacientes estudiados según sexo

Variable	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	p valor ^a
Total	225 (100)	111 (49,3)	114 (50,7)	
Edad (años)	50,3 \pm 18,9	49,8 \pm 19,3	50,9 \pm 18,5	
Instrucción				0,44
ninguna	11 (4,9)	4 (3,6)	7 (6,1)	
primaria	80 (35,6)	43 (38,7)	37 (32,5)	
secundaria	102 (45,3)	46 (41,4)	56 (49,1)	
superior	32 (14,2)	18 (16,2)	14 (12,3)	
Estado civil				0,52
soltero	97 (43,1)	52 (46,8)	45 (39,5)	
casado	88 (39,1)	44 (39,6)	44 (38,6)	
unión libre	14 (6,2)	5 (4,5)	9 (7,9)	
divorciado	12 (5,3)	4 (3,6)	8 (7)	
viudo	14 (6,2)	6 (5,4)	8 (7)	
Etnia^b				0,22
mestizo	208 (92,4)	102 (91,2)	106 (93)	
indígena	2 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,9)	
negro	3 (1,3)	0 (0)	3 (2,6)	
no aplica	12 (5,3)	8 (7,2)	4 (3,5)	

n (%), representa el número (porcentaje) de pacientes con las condiciones.

^a Test de Chi-cuadrado fue realizado para determinar las diferencias entre variables sociodemográficas y sexo.

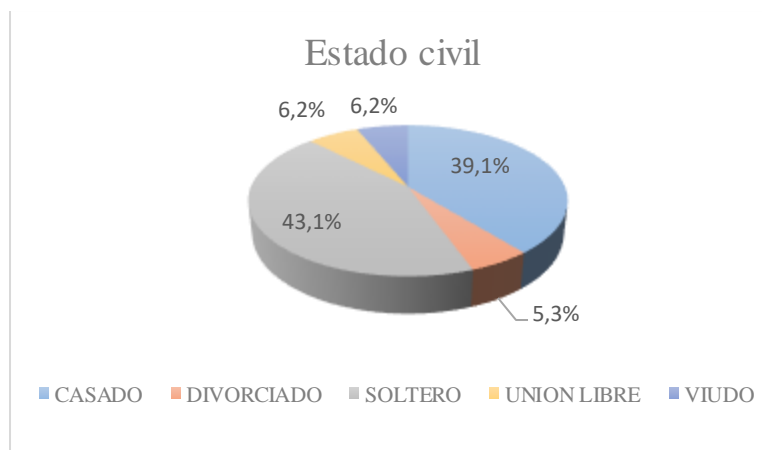
^b Etnia variable incluida n=213 (100), los restantes 12 pacientes no aplicó o no contestaron la pregunta.

El 95,1% de los sujetos de estudio fueron de nacionalidad ecuatoriana y el restante 4,9% incluyó a pacientes de nacionalidades venezolana, colombiana y española. La mayoría de pacientes fueron residentes de la provincia de Pichincha 87,1%, seguidos por los residentes en la provincia de Imbabura en el 3,1%. Específicamente los residentes del cantón Quito (capital del Ecuador, ubicada en la cordillera de los Andes) que pertenece a la provincia de Pichincha fue del 82%. En la parroquia de Calderón perteneciente al cantón Quito residió el 21,3%. En

cuanto a la región geográfica, la mayoría reside en las provincias de la sierra central ecuatoriana (96%) y solo el 4% residen en provincias costeras.

El estado civil más frecuentemente observado en los participantes fue soltero que correspondió al 43,1%, seguido por casados del 39,1% (Figura 9).

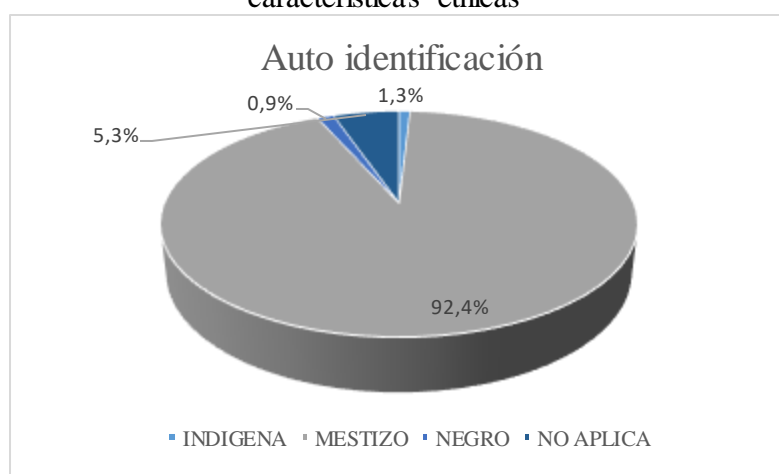
Figura 9 - Estratificación de los pacientes estudiados según el estado civil



El mayor porcentaje fue de estado civil soltero.

La mayor parte de los pacientes se identificó como mestizo (92,4%). Existió un grupo de participantes que no aplicó auto identificación debido a que correspondió a ciudadanos de otras nacionalidades; entre ellas venezolana, colombiana y española (Figura 10).

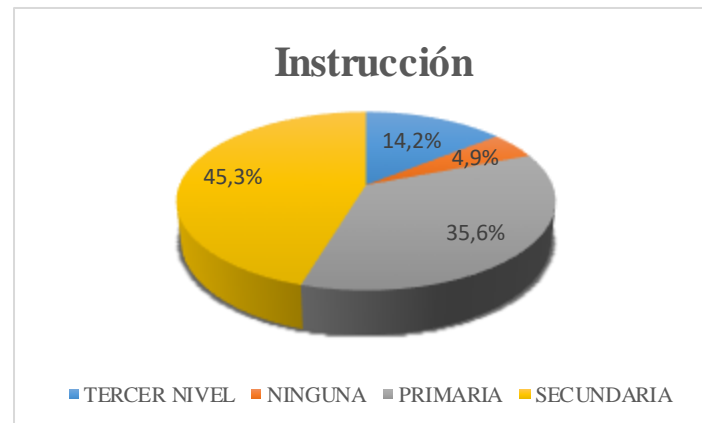
Figura 10 - Estratificación de los pacientes estudiados según auto identificación de características étnicas



El mayor porcentaje de participantes se identificó como mestizo.

En lo referente al nivel de instrucción la mayor parte de los pacientes concluyeron la secundaria (45,3%); sin embargo, cabe destacar que hubo 4,9% de analfabetos (Figura 11).

Figura 11 - Estratificación de los pacientes estudiados según instrucción



El mayor porcentaje de participantes concluyó la secundaria y 4,9% eran analfabetos.

Características Clínicas

El motivo de realización del estudio endoscópico en la mayoría de pacientes fue dolor abdominal (50,6%) seguido de síntomas de sangrado digestivo alto como hematemesis (15,7%) y melenas (12,4%). El restante 21,3% incluyó variados síntomas como pirosis, vómito, diarrea, disfagia, odinofagia y regurgitación, entre otros.

Los síntomas de alarma que fueron los siguientes: pérdida de peso, adenomegalia, anemia, síntomas de sangrado digestivo, vómito persistente, odinofagia, disfagia y antecedente familiar de cáncer gástrico, se encontró presente en el 42,7% de los casos reclutados.

En cuanto al tiempo de evolución de los síntomas la media fue de 261 días. Realizando un análisis por sub grupos del tiempo de evolución, la media de aquellos con síntomas de alarma fue de 56,6 días en comparación con los participantes sin síntomas de alarma en los que la media fue de 413,6 días.

Características Endoscópicas

El hallazgo endoscópico en esófago más frecuente correspondió a esofagitis péptica en el 14,6%. La hernia hiatal se presentó en el 5,3%. El 75,8% de los participantes no presentó anomalías endoscópicas en el esófago.

Las úlceras gástricas, la mayoría de ellas ubicadas en el antro, estaban presentes en 26 pacientes que representó 11,6% de todos los casos; de los cuales se repartieron por igual en ambos géneros, el promedio de edad de la mujeres con úlcera gástrica fue de 62,6 años (DS \pm 19,1) y de los hombres fue de 59,9 años (DS \pm 18,6).

Las úlceras duodenales se observaron en 31 pacientes que representó el 13,8% de todos los casos estudiados; la mayoría se presentó en hombres, en total 23 casos (edad promedio 52,1 años DS \pm 22,2) vs. solo 8 casos en mujeres que fueron de mayor edad (edad promedio 71,5 años DS \pm 17,6).

En 19 casos se presentó tanto úlcera gástrica como duodenal a la vez; por lo tanto, la úlcera péptica (gástrica y/o duodenal) se presentó en 50 casos, que representó el 22,2% de los participantes. Existió diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de úlcera péptica y úlcera duodenal con relación al sexo ($p < 0,05$). La úlcera péptica y la úlcera gástrica aislada mostró relación directamente proporcional con la edad, su presencia se incrementa conforme transcurren los años, hallazgo notorio en el grupo de sujetos mayores de 50 y 60 años de edad ($p < 0,05$).

En ocho casos se diagnosticó endoscópicamente y se confirmó con histología lesiones malignas y pre malignas que correspondió al 3,6%; cuatro fueron tumores malignos tipo cáncer gástrico avanzado Borrmann III (Anexo B); y cuatro fueron adenomas de alto grado (Tabla 8).

Tabla 8 - Características clínicas y endoscópicas de los pacientes estudiados según sexo

Variable	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	p valor ^a
Total	225 (100)	111 (49,3)	114 (50,7)	
Comorbilidad	56 (24,8)	25 (22,5)	31 (27,2)	0,41
Familiar cáncer gástrico	10 (4,4)	4 (3,6)	6 (5,3)	0,54
Tiempo de evolución (días)	261	289	234	
Síntoma de alarma	96 (42,7)	52 (46,8)	44 (38,6)	0,21
Úlcera gástrica	26 (11,6)	13 (11,7)	13 (11,4)	0,94
Úlcera duodenal	31 (13,8)	23 (20,7)	8 (7)	0,003
Úlcera péptica ^b	50 (22,2)	31 (27,9)	19 (16,6)	0,04
Cáncer gástrico	8 (3,6)	4 (3,6)	4 (3,5)	0,97

n (%), representa el número (porcentaje) de pacientes con las condiciones.

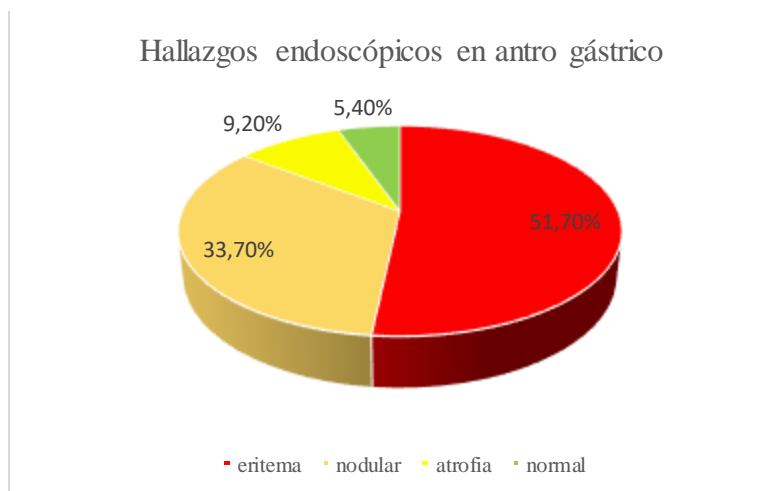
^aTest de Chi-cuadrado fue realizado para determinar las diferencias entre variables estudiadas y sexo.

^bÚlcera péptica (incluye úlcera gástrica y/o duodenal).

Los valores en negrilla denotan un resultado estadísticamente significativo con $p < 0,05$.

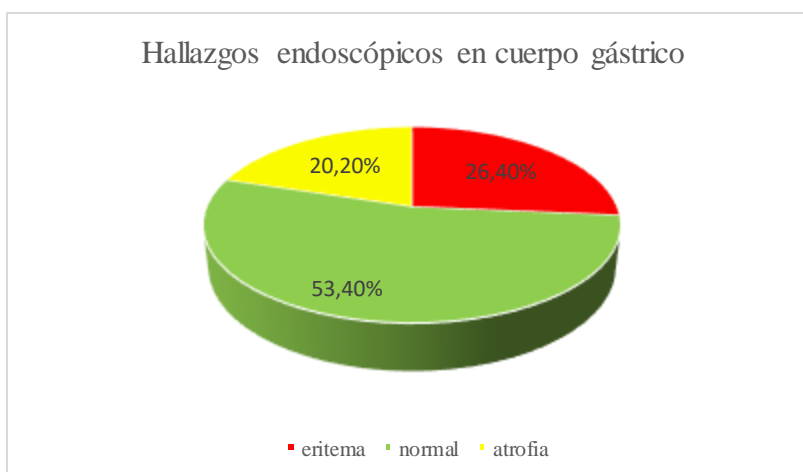
Los hallazgos endoscópicos patológicos en el estómago descritos en los sujetos de estudio más frecuentes fueron eritema en el antro (51,7%) y petequias en el fondo gástrico. El hallazgo endoscópico más frecuente en el cuerpo fue mucosa normal en 53,4%, seguido por eritema (26,4%) y atrofia (20,2%). El hallazgo endoscópico más frecuente en el fondo fue mucosa normal en 63%, seguido por petequias (33,1%) y atrofia (3,9%) (Figuras 12, 13 y 14).

Figura 12 - Hallazgos endoscópicos en antro gástrico de los pacientes estudiados



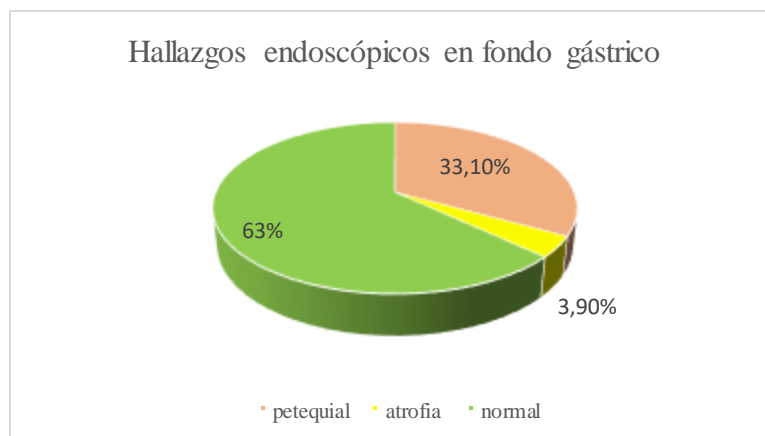
El mayor porcentaje hallado fue eritema en el 51,7%.

Figura 13 - Hallazgos endoscópicos en cuerpo gástrico de los pacientes estudiados



La mayor parte presentó mucosa normal en 53,4%.

Figura 14 - Hallazgos endoscópicos en fondo gástrico de los pacientes estudiados



La mayor parte presentó mucosa normal en 63%.

El 92,4% de los procedimientos endoscópicos fueron diagnósticos, en los restantes existió terapéutica endoscópica como: ligadura endoscópica de várices esofágicas, esclerosis, colocación de clips hemostáticos y extracción de cuerpos extraños de tracto digestivo superior.

Características Histológicas

La inflamación aguda se presentó en el 74,7% y la crónica en el 97,8% de los casos. Es notoria la frecuencia de atrofia histológica del estómago del 61,3% (Tabla 9 - Figura 15 - Apéndice C). La infección por *H. pylori* fue confirmada histológicamente en el 58,7%. No existió diferencia significativa según el sexo en relación con los hallazgos histológicos (Figura 16 - Apéndice D).

Tabla 9 - Características histológicas de los pacientes estudiados según sexo

	Total n (%)	IC 95%	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	p valor ^a
Total	225 (100)		111 (49,3)	114 (50,7)	
Inflamación aguda	168 (74,7)	69-80%	83 (74,8)	85 (74,6)	0,97
Folículos gástricos	71 (31,6)	26-38%	31 (28)	40 (34,1)	0,25
Inflamación crónica	220 (97,8)	96-99%	109 (98,2)	111 (97,3)	0,67
Atrofia gástrica ^b	138 (61,3)	55-68%	67 (60)	71 (62,3)	0,65
Metaplasia intestinal	65 (28,9)	23-35%	30 (27)	35 (30)	0,54
Cáncer gástrico	8 (3,6)	1-6%	4 (50)	4 (50)	0,97
<i>H. pylori</i>	132 (58,7)	52-65%	69 (62,2)	63 (55,3)	0,49

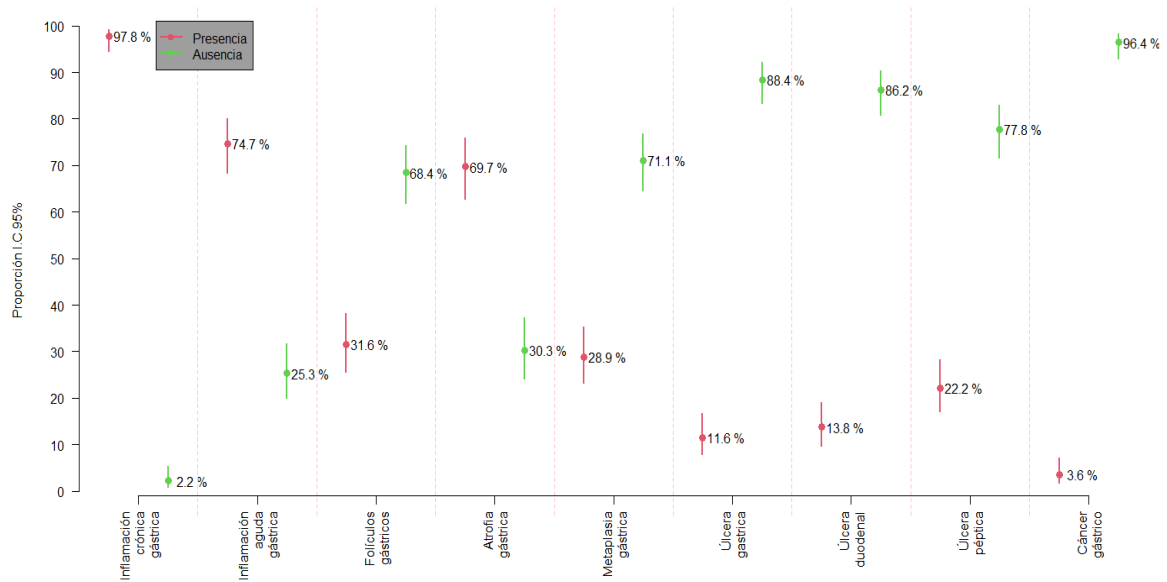
n (%), representa el número (porcentaje) de pacientes con las condiciones.

IC 95%, representa el intervalo de confianza al 95%.

^a Test de Chi-cuadrado fue realizado para determinar las diferencias entre variables histológicas y sexo.

^b La frecuencia expresada de atrofia fue calculada considerando al total de los pacientes incluidos (225). Se señala que en 27 casos no fue posible determinar esta condición histológica por el grado de inflamación activa.

Figura 15 - Proporción de presencia y ausencia de hallazgos endoscópicos e histológicos con intervalos de confianza al 95%*



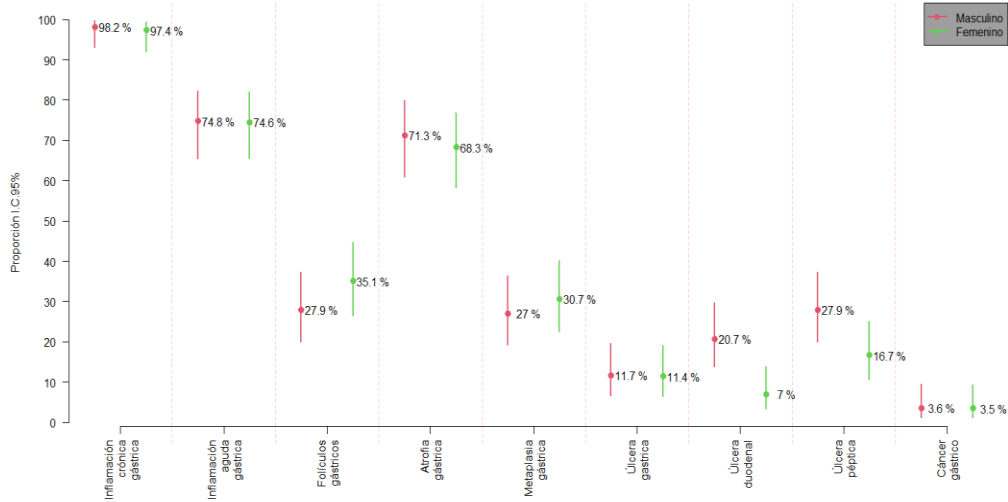
*La frecuencia de atrofia expresada en la gráfica fue calculada en un total de 198 pacientes en los que se logró demostrar esta condición histológica. Se señala que en 27 casos no fue posible determinar la atrofia histológica por el grado de inflamación activa.

Según el grupo etario se observó que mientras mayor fue la edad disminuyó la frecuencia de inflamación aguda gástrica. En menores de 40 años fue de 83,3% entre tanto que en mayores de 60 años de edad la inflamación aguda fue de 70,8% ($p < 0,05$).

Similar a lo descrito previamente, la presencia de hiperplasia folicular linfoide en menores de 40 años fue del 50%, mientras que en los mayores de 50 años fue de 18,4% ($p < 0,05$) y en aquellos mayores de 60 años de 20,8% ($p < 0,05$) (Apéndice E).

La presencia de atrofia y metaplasia intestinal gástrica se incrementó conforme aumenta la edad. La frecuencia de atrofia en menores de 40 años fue de 53,2% vs. 77,2% en mayores de 40 años ($p < 0,05$). Datos similares se observó tomando en cuenta un punto de corte de 50 años (58,8% vs. 80,2%, $p < 0,05$) y 60 años (54,2% vs. 76,3%, $p < 0,01$).

Figura 16 - Proporción de presencia de características endoscópicas e histológicas de los pacientes por sexo



La frecuencia de infección por *H. pylori* mostró una relación inversamente proporcional con la edad de los participantes; en todos los grupos de edad tomando en consideración puntos de corte de 40, 50 y 60 años ($p < 0,05$) (Tablas 10, 11 y 12 – Figura 17).

Tabla 10 - Hallazgos endoscópicos e histopatológicos de los pacientes estudiados según corte de edad a 40 años, conforme propuesto por Uehara et al., 2007

	Menores de 40 Años	Mayores de 40 Años	p valor ^a
Total	72 (32)	153 (68)	
Inflamación aguda	60 (83,3)	108 (70,6)	0,04
Hiperplasia folicular linfoide	36 (50)	35 (22,9)	<0,01
Inflamación crónica	70 (97,2)	150 (98)	0,69
Atrofia gástrica ^b	33 (53,2)	105 (77,2)	<0,01
Metaplasia intestinal gástrica	9 (12,5)	56 (36,6)	<0,01
Úlcera péptica	11 (15,3)	39 (25,5)	0,08
Úlcera gástrica	4 (5,6)	22 (14,4)	0,05
Úlcera duodenal	8 (11,1)	23 (15)	0,42
Infección por <i>H. pylori</i> ^c	52 (72,2)	89 (58,2)	0,04
Cáncer gástrico	1 (1,4)	7 (4,5)	0,23

n (%), representa el número (porcentaje) de pacientes con las condiciones.

^a Test de Chi-cuadrado fue realizado para determinar las diferencias entre las variables histológicas y endoscópicas estudiadas y el grupo etario.

^b En el caso de atrofia gástrica un total de 198 pacientes fue valorada esta condición.

^c La infección por *H. pylori* fue confirmada por PCR.

Los valores en negrilla denotan un resultado estadísticamente significativo con $p \leq 0,05$.

Tabla 11 - Hallazgos endoscópicos e histopatológicos de los pacientes estudiados según corte de edad a 50 años, conforme propuesto por Hamashima et al., 2008

	Menores de 50 Años	Mayores de 50 Años	p valor ^a
Total	111 (49,3)	114 (50,7)	
Inflamación aguda	88 (79,3)	80 (70,2)	0,11
Hiperplasia folicular linfoide	50 (45)	21 (18,4)	<0,01
Inflamación crónica	108 (97,3)	112 (98,2)	0,62
Atrofia gástrica ^b	57 (58,8)	81 (80,2)	<0,01
Metaplasia intestinal gástrica	21 (18,9)	44 (38,6)	<0,01
Úlcera péptica	17 (15,3)	33 (28,9)	0,01
Úlcera gástrica	6 (5,4)	20 (17,5)	<0,01
Úlcera duodenal	12 (10,8)	19 (16,7)	0,20
Infección por <i>H. pylori</i> ^c	80 (72,1)	61 (53,4)	<0,01
Cáncer gástrico	2 (1,8)	6 (5,2)	0,16

n (%), representa el número (porcentaje) de pacientes con las condiciones.

^a Test de Chi-cuadrado fue realizado para determinar las diferencias entre las variables histológicas y endoscópicas estudiadas y el grupo etario.

^b En el caso de atrofia gástrica un total de 198 pacientes fue valorada esta condición.

^c La infección por *H. pylori* fue confirmada por PCR.

Los valores en negrilla denotan un resultado estadísticamente significativo con $p \leq 0,05$.

Tabla 12 - Hallazgos histológicos de los pacientes estudiados según corte de edad a 60 años, conforme propuesto por Moayyedi et al., 2017

	Menores de 60 Años	Mayores de 60 Años	p valor ^a
Total	153 (68)	72 (32)	
Inflamación aguda	117 (76,5)	51 (70,8)	0,35
Hiperplasia folicular linfoide	56 (36,6)	15 (20,8)	0,02
Inflamación crónica	149 (97,4)	71 (98,6)	0,5
Atrofia gástrica ^b	83 (54,2)	55 (76,3)	<0,01
Metaplasia intestinal gástrica	38 (24,8)	27 (37,5)	0,05
Úlcera péptica	26 (16,9)	24 (33,3)	<0,01
Úlcera gástrica	11 (7,2)	15 (20,8)	<0,01
Úlcera duodenal	18 (11,7)	13 (18)	0,2
Infección por <i>H. pylori</i> ^c	106 (69,2)	35 (48,6)	<0,01
Cáncer gástrico	3 (2)	5 (6,9)	0,06

n (%), representa el número (porcentaje) de pacientes con las condiciones.

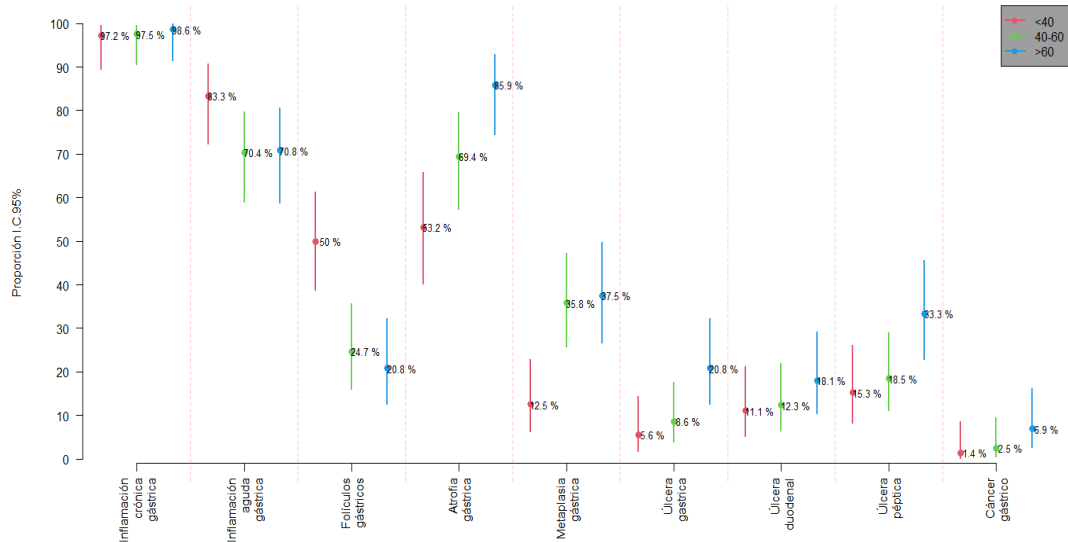
^a Test de Chi-cuadrado fue realizado para determinar las diferencias entre las variables histológicas y endoscópicas estudiadas y el grupo etario.

^b En el caso de atrofia gástrica un total de 198 pacientes fue valorada esta condición.

^c La infección por *H. pylori* fue confirmada por PCR.

Los valores en negrilla denotan un resultado estadísticamente significativo con $p \leq 0,05$.

Figura 17 - Proporción de presencia de características endoscópicas e histológicas de los pacientes por grupo etario



Tomando en consideración las características histológicas por área topográfica de la anatomía gástrica, la inflamación crónica leve es más frecuente en la cisura (23,6%) y la moderada en el antro y cuerpo gástrico (75,6%). La inflamación aguda severa es más frecuente en la cisura gástrica (10,2%). La presencia de folículos linfocitos en el antro gástrico fue del 20,9%. La atrofia severa se presenta más frecuentemente en cuerpo gástrico (4,4%) y la metaplasia intestinal gástrica también se observó con mayor frecuencia en cuerpo gástrico (89,8%). La mayor densidad histológica de infección por *H. pylori* se presentó en cuerpo gástrico (20%) (Tabla 13).

De aquellos portadores de atrofia gástrica (en total el 61,3%); más de la mitad (54,7%) presentó algún estadio de *OLGA* entre I - IV. El estadio I y II correspondió al 44,9% y el estadio III y IV fue del 9,8%; este último grupo constituye de riesgo, debido a que puede desarrollar cáncer gástrico y requiere de vigilancia endoscópica.

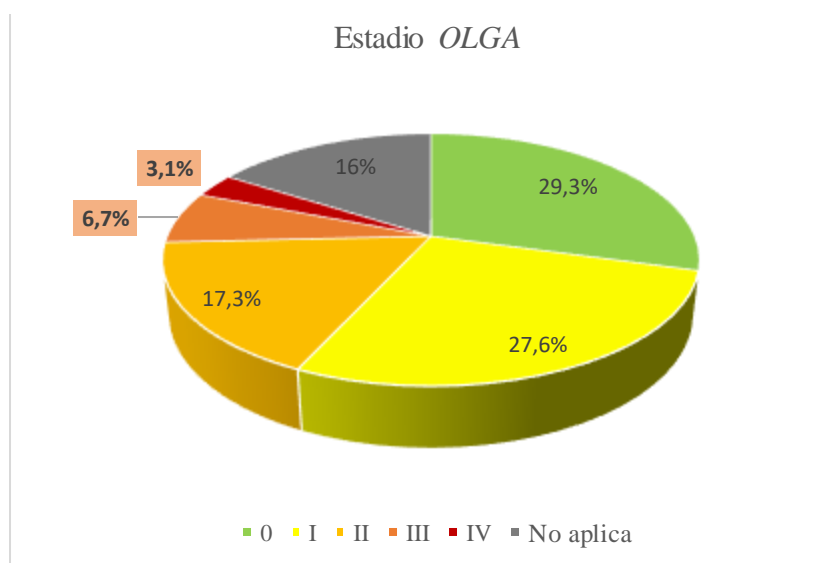
Aquellos participantes que muestran un estadio *OLGA* O correspondieron al 29,3%. En el 16% de los participantes no fue factible la aplicación del estadio *OLGA* debido a que no fue valorable en forma histológica la atrofia en las distintas áreas gástricas estudiadas (antro, cisura y cuerpo) (Figura 18).

Tabla 13 - Características histopatológicas de los pacientes estudiados según topografía gástrica

		Antro Gástrico Total n	Cisura Gástrica Total n (%)	Cuerpo Gástrico Total n (%)
Inflamación crónica	ausente	5 (2,2)	5 (2,2)	6 (2,7)
	leve	50 (22,2)	53 (23,6)	49 (21,8)
	moderada	170 (75,6)	167 (74,9)	170 (75,6)
Inflamación aguda	ausente	69 (30,7)	74 (32,9)	73 (32,4)
	leve	62 (27,6)	60 (26,7)	52 (23,1)
	moderada	74 (32,9)	68 (30,2)	78 (34,7)
	severa	20 (8,9)	23 (10,2)	22 (9,8)
Folículos linfoides	ausente	178 (79,1)	186 (82,7)	202 (89,8)
	presente	47 (20,9)	39 (17,3)	23 (10,2)
Atrofia	ausente	103 (45,8)	106 (47,1)	138 (61,3)
	leve	65 (28,9)	41 (18,2)	39 (17,3)
	moderada	31 (13,8)	17 (7,6)	22 (9,8)
	severa	8 (3,6)	9(4)	10 (4,4)
	no evaluó	18 (8)	52 (23,1)	16 (7,1)
Metaplasia intestinal	ausente	193 (85,8)	202 (89,8)	191 (84,9)
	presente	32 (14,2)	23 (10,2)	34 (15,1)
<i>H. pylori</i>	ausente	105 (46,7)	102 (45,2)	93 (41,3)
	leve	49 (21,8)	49 (21,8)	46 (20,4)
	moderada	36 (16)	36 (16)	41 (18,2)
	severa	35 (15,5)	38 (16,9)	45 (20)

n (%), representa el número (porcentaje) de pacientes con las condiciones.

Figura 18 - Estratificación de los pacientes estudiados según la clasificación de *Operative Link Gastritis Assesment (OLGA)* (Rugge et al., 2011)



El estadio III representó el 6,7% y el estadio IV representó el 3,1% de todos los casos.

Se encontró asociación significativa entre la presencia de infección por *H. pylori* y la presencia de inflamación aguda histológica OR 4,76 (IC 95%: 2,51-9,03; $p < 0,05$) y la presencia de folículos linfoides gástricos OR 2,45 (IC 95%: 1,3-4,6; $p < 0,05$).

No hubo asociación significativa entre la presencia de infección por *H. pylori* y presencia de inflamación crónica gástrica OR 0,41 (IC 95%: 0,05-3,75 $p > 0,05$), atrofia OR 0,91 (IC 95%: 0,49-1,69; $p > 0,05$), cáncer gástrico OR 0,58 (IC 95%: 0,14-2,4; $p > 0,05$), úlcera péptica OR 1,94 (IC 95%: 0,96-3,91; $p > 0,05$), úlcera gástrica OR 1,71 (IC 95%: 0,69-4,27; $p > 0,05$) y úlcera duodenal OR 1,54 (IC 95%: 0,67-3,52; $p > 0,05$) (Tabla 14).

En cuanto a la presencia de metaplasia intestinal gástrica, la infección por *H. pylori* mostró una asociación negativa OR 0,41 (IC 95%: 0,23-0,75; $p < 0,05$).

Tabla 14 - Asociación entre hallazgos clínicos e histopatológicos según infección por *H. pylori*

	Inflam. crónica gástrica n = 220	Inflam. aguda gástrica n = 168	Folículos linfoides gástricos n = 71	Atrofia gástrica n = 138	Metaplasia gástrica n = 65	Úlcera péptica n = 50	Úlcera gástrica n = 26	Úlcera duodenal n = 31	Cáncer gástrico n = 8
Infección por <i>H. pylori</i>, n (%)									
Positivo	137 (62,3)	121 (72)	54 (76,1)	82 (59,4)	31 (47,7)	37 (74)	19 (73,1)	22 (71)	4 (50)
Negativo	83 (37,7)	47 (28)	17 (23,9)	56 (40,6)	34 (52,3)	13 (26)	7 (26,9)	9 (29)	4 (50)
Medidas de asociación estadística									
OR	0,41	4,76	2,45	0,91	0,41	1,94	1,71	1,54	0,58
IC 95%	0,05-3,75	2,51-9,03	1,3-4,6	0,49-1,69	0,23-0,75	0,96-3,91	0,69-4,27	0,67-3,52	0,14-2,4
Chi ²	0,65	24,82	7,95	0,09	8,76	3,53	1,36	1,06	0,57

n (%), representa el número (porcentaje) de pacientes con las condiciones.

OR, representa odds ratio.

IC 95%, representa el intervalo de confianza al 95%.

Chi², representa el test de Chi - cuadrado.

Los valores en negrilla denotan un resultado estadísticamente significativo con $p < 0,05$.

Características Genotípicas de *H. pylori*

Existió diferencia de cuatro puntos porcentuales entre el diagnóstico histológico y aquel realizado por biología molecular *PCR* de la infección por *H. pylori* (58,7% vs. 62,7%) ($p = 0,75$).

La frecuencia de infección por *H. pylori* determinada a través de biología molecular en hombres fue 60,4% y en mujeres del 64,9% ($p = 0,48$).

En cuanto a las características sociodemográficas se identificó diferencias significativas en los menores de 40 años; así como también en aquellos con educación secundaria. El sexo y la auto identificación no fueron factores significativos reportados para la infección por *H. pylori* diagnosticada por biología molecular (Tabla 15).

Tabla 15 - Características sociodemográficas de los pacientes según infección por *H. pylori* diagnosticada por biología molecular

Variable	Total n (%)	<i>H. pylori</i> - negativo n (%)	<i>H. pylori</i> -positivo n (%)	p valor ^a
Total	225(100)	84 (37,3)	141 (62,7)	
Sexo				
Femenino	114 (50,7)	40 (35,1)	74 (64,9)	
Masculino	111 (49,3)	44 (39,6)	67 (60,4)	0,48
Edad (años)				
<40	72 (32,0)	20 (27,8)	52 (72,2)	
40-50	41 (18,2)	12 (29,3)	29 (70,7)	0,019
>50	112 (49,8)	52 (46,4)	60 (53,6)	
Instrucción				
Ninguna	11 (4,9)	6 (54,5)	5 (45,5)	
Primaria	80 (35,6)	39 (48,8)	41 (51,2)	
Secundaria	102 (45,3)	27 (26,5)	75 (73,5)	0,012
Superior	32 (14,2)	12 (37,5)	20 (62,5)	
Etnia^b				
Mestizo	208(97,7)	80(38,5)	128 (61,5)	
Indígena	2(0,9)	1(50,0)	1 (50,0)	0,579
Negro	3(1,4)	2(66,7)	1 (33,3)	

n (%), representa el número (porcentaje) de pacientes con las condiciones.

^a Test de Chi-cuadrado fue realizado para determinar las diferencias entre variables sociodemográficas y pacientes con un resultado positivo al *PCR* para *H. pylori*.

^b Etnia variable incluida n=213 (100), los restantes 12 pacientes no aplicó o no contestaron la pregunta. Los valores en negrilla denotan un resultado estadísticamente significativo con $p < 0,05$.

El gen más frecuente en el grupo estudiado fue el *oipA* (93,6%), seguido de *vacA sI* (70,9%) y *babA2* (70,2%). Genes vinculados a desenlaces desfavorables desde el punto de vista clínico presentaron frecuencia: *cagA* del 31,9% y *vacA sIm1* del 41,8%. El genotipo *cagA* sumado al *vacA sIm1* se presentó en el 22,7%. El genotipo *cagA* sumado al *vacA sIm1* y sumado al *babA2* se halló en el 22% de los infectados (Tabla 16 - Figura 19 - Apéndice F). No existió diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de los genes de *H. pylori* y el sexo (Figura 20 - Apéndice G).

De la misma manera, no existió asociación de los genes de *H. pylori* en relación a los diferentes grupos etarios (menores de 40 años, de entre 40 a 60 años y mayores de 60 años) (Figura 21 - Apéndice H).

Tabla 16 - Frecuencia de los genes de *H. pylori* en los pacientes estudiados estratificados según sexo

Genes	Total n (%)	IC 95%	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	p valor ^a
16 <i>S.H.pylori</i>	141 (62,7)	56-69	67 (60,4)	74 (64,9)	0,48
<i>cagA</i>	45 (31,9)	24-40	24 (53,3)	21 (46,7)	0,34
<i>vacA ml</i>	69 (48,9)	41-57	31 (44,9)	38 (55,1)	0,55
<i>vacA s1</i>	100 (70,9)	63-78	43 (43)	57 (57)	0,09
<i>iceA1</i>	21 (14,9)	9-21	8 (38,1)	13 (61,9)	0,35
<i>dupA</i>	69 (48,9)	41-57	38 (55,1)	31 (44,9)	0,55
<i>babA2</i>	99 (70,2)	63-78	49 (49,5)	50 (50,5)	0,47
<i>oipA</i>	132 (93,6)	90-98	69 (52,3)	63 (47,7)	0,85
<i>vacA s1ml</i>	59 (41,8)	35-48	25 (37,3)	34 (45,9)	0,29
<i>cagA*vacA s1ml</i>	32 (22,7)	16-30	16 (23,9)	16 (21,6)	0,60
<i>cagA*vacA s1ml*babA2</i>	31 (22)	16-30	15 (22,4)	16 (21,6)	0,55

n (%), representa el número (porcentaje) de pacientes con las condiciones.

IC 95%, representa el intervalo de confianza al 95%.

^aTest de Chi-cuadrado fue realizado para determinar las diferencias entre los diferentes genes de *H. pylori* y sexo.

Figura 19 - Frecuencia de presencia y ausencia de genes *H. pylori* con intervalos de confianza al 95%

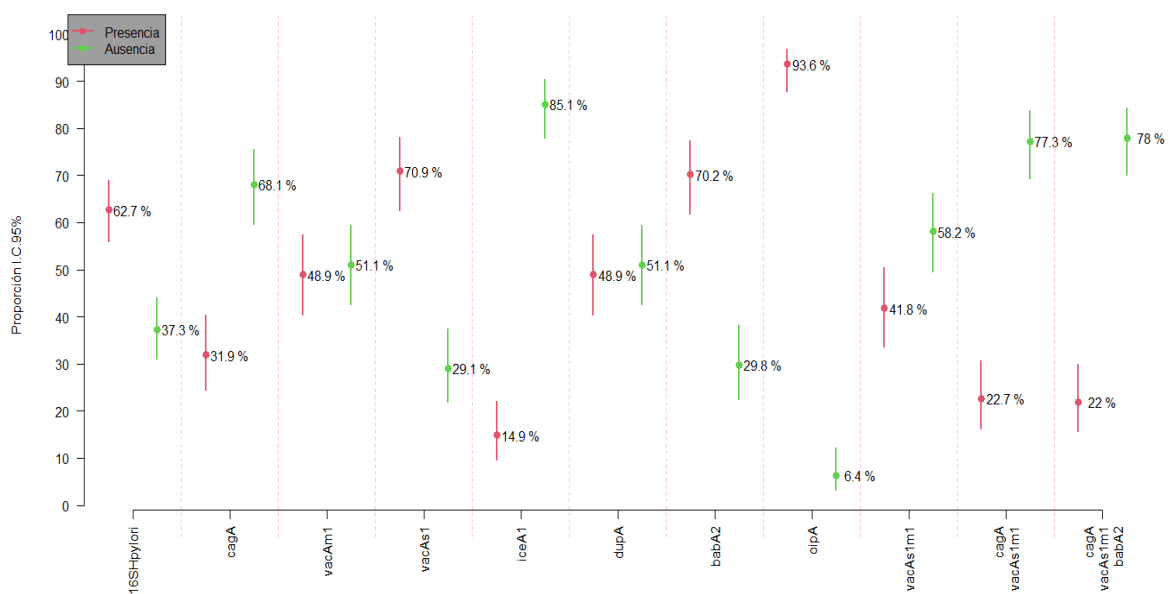
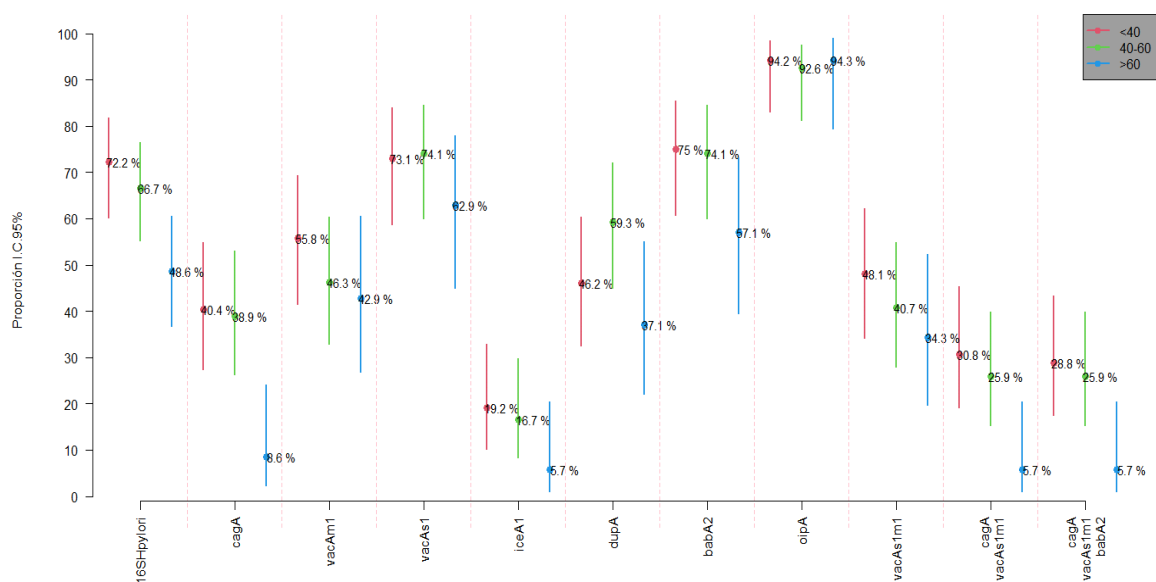


Figura 20 - Frecuencia de genes *H. pylori* según sexo con intervalos de confianza al 95%Figura 21 - Frecuencia de genes *H. pylori* según grupo etario con intervalos de confianza al 95%

Asociación de Genes *H. pylori* con Hallazgos Clínicos e Histológicos

Se identificó asociación entre inflamación aguda gástrica y la infección por *H. pylori* genotipo *cagA* OR 4,96 (IC 95%: 1,1-22,41), *babA2* OR 2,78 (IC 95%: 1,06-7,3) y la combinación *cagA/oipA* OR 4,78 (IC 95%: 1,06-21,62). (Tabla 17 y Figura 22).

La hiperplasia folicular se asoció con los genotipos de *H. pylori* *iceA1* OR 3,13 (IC 95%: 1,2-8,16), *babA2* OR 2,56 (IC 95%: 1,14-5,77), *cagA* OR 2,19 (IC 95%: 1,06-4,52) y la combinación *cagA/oipA* OR 2,32 (IC 95%: 1,12-4,84). (Tabla 18 y Figura 22).

El desarrollo de metaplasia intestinal gástrica se asoció con los genotipos *vacA m1* OR 2,71 (IC 95%: 1,17-6,29) y *vacA s1m1* OR 2,33 (IC 95%: 1,03-5,24) (Tabla 19 y Figura 23).

La presencia del gen *iceA1* presentó asociación negativa con atrofia gástrica OR 0,33 (IC 95%: 0,12-0,91) (Tabla 20 y Figura 23).

La combinación de los genes *cagA/vacA s1m1* incrementa el riesgo de úlcera duodenal OR 2,89 (IC 95%: 1,10-7,58) (Tabla 21 y Figura 24).

Mostró asociación negativa para desarrollo de úlcera gástrica, la presencia de genes *cagA* OR 0,21 (IC 95%: 0,04-0,98) y *babA2* OR 0,24 (IC 95%: 0,09-0,67) (Tabla 22 y Figura 24).

En este estudio no se observó asociación entre la presencia de los genes de *H. pylori* investigados y la aparición de inflamación crónica gástrica, úlcera péptica y cáncer gástrico (Tablas 23, 24 y 25 - Apéndice I).

Figura 22 - Asociación significativa de los genes de *H. pylori* con hallazgos histológicos

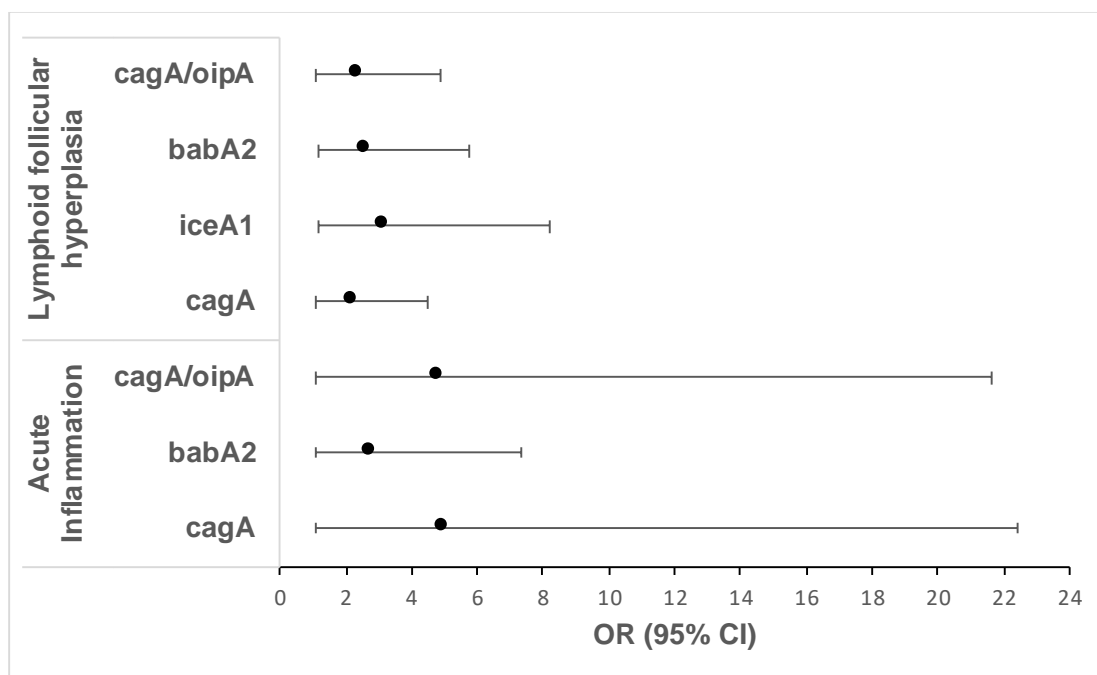


Figura 23 - Asociación significativa de genes de *H. pylori* con atrofia y metaplasia gástrica

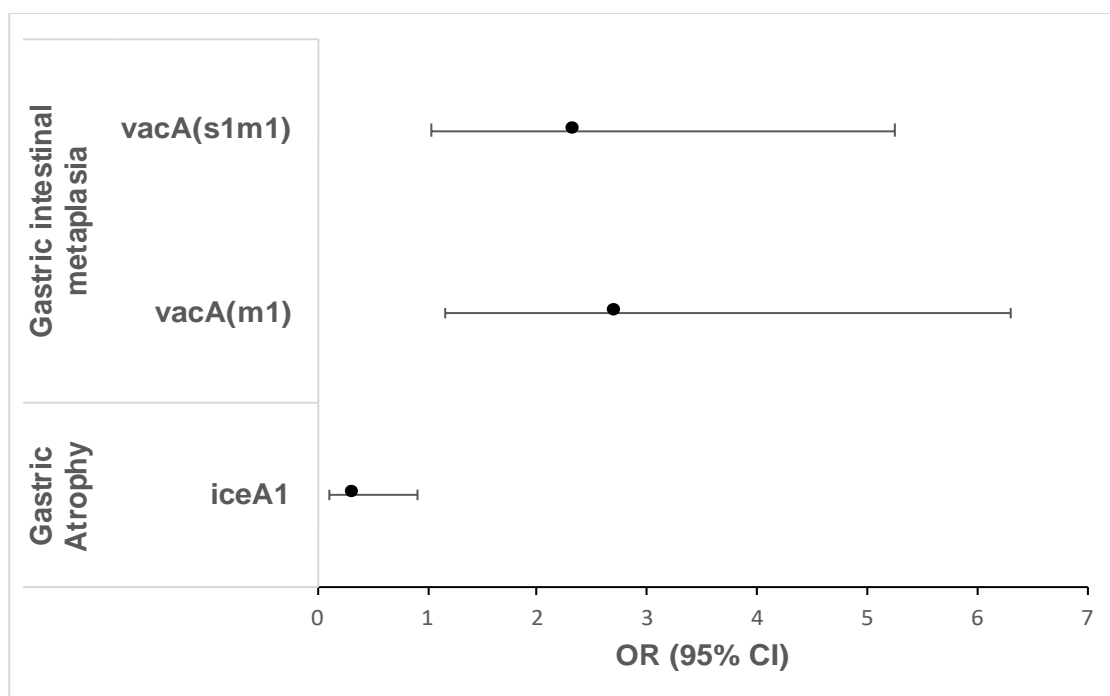
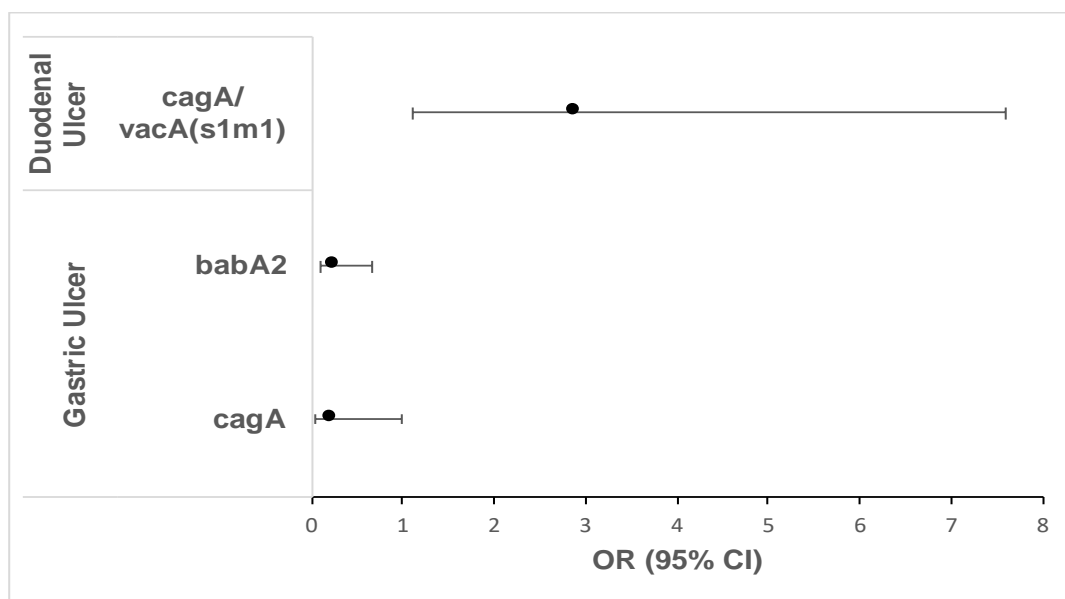


Figura 24 - Asociación significativa de los genes de *H. pylori* con úlcera gástrica y duodenalTabla 17 - Asociación entre inflamación aguda gástrica en los pacientes estudiados y genes de *H. pylori*

Genes	Inflamación aguda gástrica OR (IC 95%)
16 S <i>H. pylori</i>	4,76 (2,51 – 9,03)
<i>cagA</i>	4,96 (1,1 – 22,41)
<i>vacA ml</i>	2,53 (0,91 – 7,03)
<i>vacA s1</i>	1,38 (0,51 – 3,75)
<i>iceA1</i>	3,76 (0,48 – 29,74)
<i>dupA</i>	0,59 (0,23 – 1,56)
<i>babA2</i>	2,78 (1,06 – 7,3)
<i>oipA</i>	1,81 (0,35 – 9,41)
<i>vacA s1ml</i>	2,42 (0,82 – 7,06)
<i>cagA*oipA</i>	4,78 (1,06 – 21,62)

OR, representa odds ratio.

IC 95%, representa el intervalo de confianza al 95%.

Los valores en negrilla denotan un resultado estadísticamente significativo.

Tabla 18 - Asociación entre gastritis folicular (hiperplasia folicular) de los pacientes estudiados y genes de *H. pylori*

Genes	Gastritis folicular OR (IC 95%)
16 S <i>H. pylori</i>	2,45 (1,30 – 4,60)
<i>cagA</i>	2,19 (1,06 – 4,52)
<i>vacA m1</i>	1,21 (0,61 – 2,39)
<i>vacA s1</i>	1,29 (0,6 – 2,75)
<i>iceA1</i>	3,13 (1,20 – 8,16)
<i>dupA</i>	1,07 (0,54 – 2,11)
<i>babA2</i>	2,56 (1,14 – 5,77)
<i>vacA s1m1</i>	1,34 (0,68 – 2,67)
<i>cagA*vacA s1m1</i>	2,21(0,99 – 4,91)
<i>cagA*oipA</i>	2,33 (1,12 – 4,84)

OR, representa odds ratio.

IC 95%, representa el intervalo de confianza al 95%.

Los valores en negrilla denotan un resultado estadísticamente significativo.

Tabla 19 - Asociación entre metaplasia intestinal gástrica de los pacientes estudiados y genes de *H. pylori*

Genes	Metaplasia intestinal OR (IC 95%)
16 S <i>H. pylori</i>	0,41 (0,23 – 0,75)
<i>cagA</i>	1,23 (0,53 – 2,85)
<i>vacA m1</i>	2,71 (1,17 – 6,29)
<i>vacA s1</i>	1,53 (0,6 – 3,9)
<i>iceA1</i>	0,54 (0,15 – 1,99)
<i>dupA</i>	1,9 (0,84 – 4,29)
<i>babA2</i>	0,86 (0,36 – 2,03)
<i>oipA</i>	2,35 (0,28 – 19,57)
<i>vacA s1m1</i>	2,33 (1,03 – 5,24)
<i>cagA*vacA s1m1</i>	0,99 (0,38 – 2,57)
<i>cagA*oipA</i>	1,28 (0,55 – 2,98)

OR, representa odds ratio.

IC 95%, representa el intervalo de confianza al 95%.

Los valores en negrilla denotan un resultado estadísticamente significativo.

Tabla 20 - Asociación entre atrofia gástrica de los pacientes estudiados y genes de *H. pylori*

Genes	Atrofia gástrica OR (IC 95%)
16 <i>S. H. pylori</i>	0,91 (0,49 – 1,70)
<i>cagA</i>	1,02 (0,44 – 2,34)
<i>vacA ml</i>	1,10 (0,50 – 2,39)
<i>vacA sl</i>	1,79 (0,77 – 4,19)
<i>iceA1</i>	0,33 (0,12 – 0,91)
<i>dupA</i>	0,76 (0,35 – 1,66)
<i>babA2</i>	0,42 (0,16 – 1,09)
<i>oipA</i>	2,36 (0,55 – 10,02)
<i>vacA s1ml</i>	1,01 (0,46 – 2,21)
<i>cagA*vacA s1ml</i>	1,00 (0,41 – 2,48)

OR, representa odds ratio.

IC 95%, representa el intervalo de confianza al 95%.

Los valores en negrilla denotan un resultado estadísticamente significativo.

Tabla 21 - Asociación entre úlcera duodenal de los pacientes estudiados y genes de *H. pylori*

Genes	Úlcera duodenal OR (IC 95%)
16 <i>S. H. pylori</i>	1,54 (0,67 – 3,52)
<i>cagA</i>	1,59 (0,62 – 4,06)
<i>vacA ml</i>	1,31 (0,52 – 3,25)
<i>vacA sl</i>	0,85 (0,32 – 2,28)
<i>iceA1</i>	1,89 (0,61 – 5,84)
<i>dupA</i>	1,62 (0,64 – 4,09)
<i>babA2</i>	2,11 (0,66 – 6,66)
<i>oipA</i>	1,51 (0,18 – 12,74)
<i>vacA s1ml</i>	1,48 (0,59 – 3,68)
<i>cagA*vacA s1ml</i>	2,89 (1,1 – 7,58)
<i>cagA*oipA</i>	1,66 (0,65 – 4,24)

OR, representa odds ratio.

IC 95%, representa el intervalo de confianza al 95%.

Los valores en negrilla denotan un resultado estadísticamente significativo.

Tabla 22 - Asociación entre úlcera gástrica de los pacientes estudiados y genes de *H. pylori*

Genes	Úlcera gástrica OR (IC 95%)
16 <i>S. H. pylori</i>	1,71 (0,69 – 4,27)
<i>cagA</i>	0,21 (0,04 – 0,98)
<i>vacA ml</i>	0,57 (0,21 – 1,53)
<i>vacA sl</i>	0,87 (0,31 – 2,47)
<i>iceA1</i>	0,28 (0,03 – 2,24)
<i>dupA</i>	1,95 (0,72 – 5,30)
<i>babA2</i>	0,24 (0,09 – 0,67)
<i>oipA</i>	1,26 (0,14 – 10,71)
<i>vacA slml</i>	0,60 (0,21 – 1,68)
<i>cagA*vacA slml</i>	0,36 (0,08 – 1,65)
<i>cagA*oipA</i>	0,22 (0,05 – 1,02)

OR, representa odds ratio.

IC 95%, representa el intervalo de confianza al 95%.

Los valores en negrilla denotan un resultado estadísticamente significativo.

Tabla 23 - Asociación entre inflamación crónica gástrica de los pacientes estudiados y genes de *H. pylori*

Genes	Inflamación crónica gástrica OR (IC 95%)
16 <i>S. H. pylori</i>	0,41 (0,05 – 3,76)
<i>cagA</i>	0,46 (0,06 – 3,36)
<i>vacA ml</i>	0,66 (0,13 – 6,99)
<i>vacA sl</i>	2,51 (0,34 – 18,47)
<i>dupA</i>	0,31 (0,03 – 3,05)
<i>vacA slml</i>	2,2 (0,22 – 21,71)
<i>cagA*oipA</i>	0,44 (0,06 – 3,25)

OR, representa odds ratio.

IC 95%, representa el intervalo de confianza al 95%.

Tabla 24 - Asociación entre úlcera péptica de los pacientes estudiados y genes de *H. pylori*

Genes	Úlcera péptica OR (IC 95%)
16 <i>S. H. pylori</i>	1,94 (0,97 – 3,91)
<i>cagA</i>	0,73 (0,31 – 1,67)
<i>vacA ml</i>	0,99 (0,46 – 2,08)
<i>vacA sI</i>	0,81 (0,36 – 1,81)
<i>iceA1</i>	1,14 (0,41 – 3,22)
<i>dupA</i>	1,77 (0,83 – 3,81)
<i>babA2</i>	0,61 (0,27 – 1,33)
<i>oipA</i>	1,26 (0,25 – 6,37)
<i>vacA s1ml</i>	1,08 (0,51 – 2,31)
<i>cagA*vacA s1ml</i>	1,38 (0,58 – 3,28)
<i>cagA*oipA</i>	0,76 (0,33 – 1,75)

OR, representa odds ratio.

IC 95%, representa el intervalo de confianza al 95%.

Tabla 25 - Asociación entre cáncer gástrico de los pacientes estudiados y genes de *H. pylori*

Genes	Cáncer gástrico OR (IC 95%)
16 <i>S. H. pylori</i>	0,58 (0,14 – 2,40)
<i>cagA</i>	0,71 (0,07 – 6,96)
<i>vacA (ml)</i>	3,22 (0,33 – 31,80)
<i>vacA (sI)</i>	0,4 (0,05 – 2,93)
<i>dupA</i>	1,04 (0,14 – 7,63)
<i>vacA (s1ml)</i>	1,4 (0,19 – 10,25)
<i>cagA*oipA</i>	0,73 (0,07 – 7,21)

OR, representa odds ratio.

IC 95%, representa el intervalo de confianza al 95%.

DISCUSION

La presencia y severidad de los trastornos relacionados con la infección por *H. pylori* puede variar entre áreas geográficas, condiciones socio ambientales, prevalencia de la infección y el genotipo bacteriano predominante; el mismo que cambia entre países y grupos étnicos.

A su vez la prevalencia de la infección por *H. pylori* se relaciona con la edad de contagio, la tasa de erradicación efectiva y la permanencia extendida entre la infección y su erradicación; como consecuencia sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo.

El desenlace clínico de la cronicidad de la infección varía desde estado de portador asintomático hasta el desarrollo subsecuente de diversas complicaciones clínicas; entre ellas la más relevante, el cáncer gástrico.

La infección por *H. pylori* generalmente persiste de por vida a menos que se la trate; asimismo, la auto erradicación puede acontecer cuando la infección prolongada causa atrofia generalizada y metaplasia en la mucosa gástrica con la consiguiente aclorhidria (KATELARIIS et al., 2023).

Un reciente metaanálisis fue el publicado por Zamani et al. (2018), en el cual se evaluó 73 países de seis continentes, encontró una prevalencia global de infección por *H. pylori* de 44,3% fluctuando desde 34,7% en países desarrollados como los Estados Unidos de Norte América, Francia, Bélgica y Alemania hasta de 89,7% en Nigeria y 83,1% en Colombia.

Adicionalmente, otro metaanálisis desarrollado por Hooi et al. (2017) reporta que en los Estados Unidos la estimación de la prevalencia de infección por *H. pylori* para la población general es del 35,6% (IC 95%: 30-41,1). Los países reportados con mayor carga son Nigeria (87,7%; IC 95%: 83,1-92,2), Portugal (86,4%; IC 95%: 84,9-87,9), Estonia (82,5%; IC 95%: 75,1-90), Kazajstán (79,5%; IC 95%: 74,9-84,2) y Pakistán (81,0%; IC 95%: 75,6-86,4). Al contrario, los países con la prevalencia más baja son Suiza (18,9%; IC 95%: 13,1-24,7), Dinamarca (22,1%; IC 95%: 17,8-26,5), Nueva Zelanda (24%; IC 95%: 21,4-26,5), Australia (24,6%; IC 95%: 17,2-32,1) y Suecia (26,2%; IC 95%: 18,3-34,1); y las regiones con la mayor prevalencia informada son África (70,1%; IC 95%: 62,6-77,6), América del Sur (69,4%; IC 95%: 63,9-74,9) y Asia occidental (66,6%; IC 95%: 56,1-77).

La diversa tasa de infección en los continentes y países se relaciona con las variables condiciones socio ambientales y estilo de vida. El alto estatus socio económico y los niveles de educación (de los sujetos y de los padres) se encuentran entre los factores demostrados que protegen contra la infección por *H. pylori* (BASTOS et al., 2013; DEN HOLLANDER et al., 2016; ZAMANI et al., 2017). En cambio, factores asociados con una elevada prevalencia de la infección incluyen el hacinamiento y la ausencia de agua corriente en el hogar (NDIP et al., 2004).

Otros estudios transversales desarrollados en Colombia reportaron variable prevalencia; tan elevada como del 78% (MONCAYO ORTIZ et al., 2011) hasta inferiores como del 44,2% (ROLDÁN et al., 2019). En Perú, en una misma región territorial y dentro de un mismo lapso de tiempo estudiado, la frecuencia de infección por *H. pylori* encontrada en el Hospital Cayetano Heredia fue de 54,1% mientras que en la Clínica Anglo Americana fue de 29,3% ($p < 0,05$) (ALIAGA RAMOS et al., 2019).

De acuerdo a los resultados de la presente investigación, la frecuencia de infección por *H. pylori* por histología fue de 58,7% y por técnicas de biología molecular fue de 62,7%; frecuencia similar a la reportada por Rodríguez-Burneo et al. (2019) que fue del 62% en una muestra de pacientes de la localidad de Zumbahua provincia de Cotopaxi ubicada en la zona andina del Ecuador y próxima a la ciudad de Quito. Reyes et al. (2017) reportó en Quito - Ecuador una frecuencia del 42,4%, similar a aquella reportada por Vázquez Buitrón (2013) del 40,2%; ambas inferiores a la revelada en nuestro estudio. Estas diferencias posiblemente están asociadas con los diversos métodos diagnósticos empleados, el variable estado socio económico de la población estudiada, la diversificación geográfica y el desigual acceso a servicios básicos dentro de una misma área territorial.

La frecuencia reportada en el presente estudio, es similar a datos informados en Pakistán en pacientes con dispepsia (ABDALLAH et al., 2014). Por el contrario, un estudio previo de Irán en pacientes con sintomatología gastrointestinal encontró porcentajes mucho más elevados (84,8%) y similares a los encontrados en Colombia (KHEDMAT et al., 2013). Empero, en nuestro estudio la frecuencia fue mayor que aquella observada en otras investigaciones que reportaron frecuencia entre el 45,7% y el 49,7% en pacientes sintomáticos de diferentes países (ALAZMI et al., 2010; MATHEWOS et al., 2013).

La presencia de la infección por *H. pylori* no se asoció con el sexo; hallazgo que discuerda con los resultados de estudios que mostraron una mayor frecuencia de la infección en mujeres (OLING et al., 2015; SÝKORA et al., 2009; YUCEL et al., 2009); y que puede ser consecuencia de varios factores como el menor nivel de escolaridad de las mujeres y menor acceso a servicios básicos.

Adicionalmente, se evidenció una relación inversa de la presencia de infección por *H. pylori* con la edad. Aquellos menores de 40 años presentaron una frecuencia mayor de infección en comparación con los mayores de 40 años (72,2% vs. 58,2%, $p < 0,05$), ocurrencia similar se evidenció tomado como punto de corte los 50 y 60 años de edad.

A nivel mundial la infección por *H. pylori* es significativamente más prevalente en adultos que en niños, hallazgo que puede explicarse por el efecto de la cohorte por el cual el riesgo de contraer la infección es mayor durante la infancia de los nacidos hace más tiempo en comparación con los más jóvenes, en lugar de reflejar la adquisición adulta en curso (KATELARIS et al., 2023). Otra disquisición es el riesgo acumulado de infección por el aumento en la edad, debido a que el riesgo de exposición aumenta con la edad; sin embargo, al comparar grupos de edad en adultos es importante destacar que describimos una asociación negativa entre la edad y la frecuencia de infección por *H. pylori*, que no concuerda con la revisión sistemática realizada en China que revela que la prevalencia de la infección aumenta con la edad; desde el 28% (IC 95%: 23,9-32,5) en niños y adolescentes hasta el 46,1% (IC 95%: 44,5-47,6) en adultos (REN et al., 2022).

Esta observación puede explicarse por la infección a temprana edad y el desarrollo anticipado de atrofia y metaplasia gástrica halladas en nuestro estudio, ya que estas condiciones histológicas reducen la carga bacteriana del estómago por falta de sustento (KONTUREK et al., 2003). Por lo tanto, el inicio a edad temprana de la atrofia gástrica puede explicar la baja frecuencia de infección por *H. pylori* en personas de edad avanzada.

También se observó variación en la detección de la infección por *H. pylori* según los métodos utilizados (histología 58,7% vs. *PCR* 62,7%). La histología presenta sensibilidad promedio del 92% y especificidad de hasta el 100%; mientras que la biología molecular mediante *PCR* presenta sensibilidad y especificidad del 95% (BORDIN et al., 2021). El emplear múltiples pruebas para la detección de *H. pylori* mejora la especificidad y exactitud de los

métodos de diagnóstico, lo que demuestra que la combinación de los dos métodos (estudio histopatológico de biopsias gástricas y *PCR*) aumenta la validez de nuestros resultados.

El rendimiento diagnóstico de la histología depende de la experiencia del patólogo, métodos de tinción, el sitio del muestreo, densidad bacteriana y uso actual o previo de antibióticos e inhibidor de bomba de protones (AYDIN et al., 2003; LEE et al., 2013; LEE; KIM, 2015).

En algunos casos, la presencia de atrofia gástrica en la mucosa, donde la densidad bacteriana es menor debido a la privación de nutrientes, resulta en menor probabilidad de detectar casos positivos para la infección por *H. pylori* a partir del estudio histopatológico (KONTUREK et al., 2003) y puede dar lugar a pruebas falsas negativas por el método hematoxilina y eosina (JONKERS et al., 1997).

Por lo tanto, la elección del método diagnóstico se debe escoger según la edad del paciente, antecedente de condiciones clínicas malignas o pre malignas gástricas, presencia de signos y/o síntomas de alarma, vigilancia de gastritis atrófica y/o metaplásica, disponibilidad local de la prueba, confiabilidad y costo; todos estos factores se deben tener en cuenta al igual que la decisión individual de cada paciente.

El implementar métodos de detección temprana y erradicación oportuna y eficaz de la infección puede reducir la incidencia de cáncer gástrico y su mortalidad relacionada. Asimismo, las estrategias de detección y erradicación de la infección por *H. pylori* deben ser personalizadas de acuerdo a regiones geográficas y poblaciones de alto riesgo.

La gastritis crónica activa es la característica distintiva de la infección por *H. pylori*, presentándose uniformemente en todos los infectados, en la mayoría de los casos es asintomática y perdura así durante la vida del hospedero. En nuestro estudio la inflamación aguda se presentó en 74,7% y la crónica en 97,8% de los casos estudiados.

En el reputado estudio del investigador colombiano Correa Pelayo et al. (1990) realizado en una zona de alta incidencia de cáncer gástrico se reportó una frecuencia de gastritis crónica atrófica del 57%, metaplasia intestinal del 38% y displasia del 10% en biopsias gástricas de individuos mayores de 40 años. Estudios posteriores con seguimiento a 10 años reportaron cifras de progresión a cáncer gástrico para pacientes con gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia leve y displasia grave de 0,8%, 1,8%, 4% y 33%, respectivamente (DEN

HOED, et al., 2013). Se ha descrito que la frecuencia de atrofia gástrica es baja antes de los 40 años (< 5%) y el porcentaje de pacientes con cáncer gástrico menores de 40 años corresponde aproximadamente al 5,9% (RUGGE et al., 2007; RUGGE et al., 2011).

Más de la mitad de los pacientes estudiados presentó gastritis crónica atrófica en el 61,3% y la región gástrica más afectada fue el antro, los estadios *OLGA* avanzados III/IV que presentan mayor grado de atrofia fue del 9,8%; valor similar al reportado en investigaciones realizadas en Colombia en un estudio de casos y controles realizado por Martínez et al. (2016) que reportó el 12,3% de presencia de estadios *OLGA* III/IV. El estudio de Rugge et al. (2007) que estudió a 439 sujetos con dispepsia, encontró que 21 casos (4,8%) presentó *OLGA* en los estadios III/IV, una proporción similar a la reportada por Ramírez Mendoza et al. (2011) que fue del 2,78%.

Al dividir al grupo por edad, la presencia de estadios *OLGA* III/IV fue el 28,9% en mayores de 40 años; y de solo el 4% de los casos en aquellos menores de 40 años ($p < 0,05$).

El sistema de estadio *OLGA* es el sistema más confiable que permite el reconocimiento del paciente con mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico. Los casos que presentan estadios *OLGA* de alto riesgo III/IV nuestro estudio son infrecuentes antes de los 40 años y aumentan significativamente con la edad.

El adecuado empleo de las herramientas diagnósticas de la infección en especial el estudio histopatológico de las biopsias gástricas con las directrices de *OLGA* y *OLGIM* permiten detectar el grado de atrofia y metaplasia; y por lo tanto, identificar a los sujetos más vulnerables a presentar lesiones pre neoplásicas o neoplásicas. En este grupo específico se debe establecer un programa intensivo de control clínico y vigilancia endoscópica.

Reportamos que la metaplasia intestinal gástrica fue más común en el cuerpo gástrico y afectó al 28,9% de todos los participantes. Se ha descrito que la ausencia de infección por *H. pylori* se asocia con desarrollo de metaplasia intestinal y una disminución de la secreción gástrica (CRAANEN et al., 1992). Por lo tanto, la infección por *H. pylori* mostró asociación negativa con la aparición de metaplasia intestinal gástrica OR 0,41 (IC 95%: 0,23-0,75).

La metaplasia intestinal completa se considera un proceso reactivo de corto tiempo que generalmente revierte, mientras que la metaplasia incompleta está relacionada con injurias y cronicidad prolongadas; en consecuencia, es más probable que progrese a displasia (LAGE et

al., 2016). Su presencia puede provocar hasta 10 veces más riesgo de cáncer gástrico que en la población general (EVANS et al., 2015). La presencia de metaplasia intestinal incompleta es un predictor reconocido de mayor riesgo para desarrollo de displasia de alto grado o cáncer en áreas con alta prevalencia como Japón; debido a ello, su presencia permite reconocer a sujetos de riesgo que requieren seguimiento (PITTAYANON et al., 2017).

A pesar de la alta prevalencia de la infección por *H. pylori*, solamente una muy pequeña proporción de infectados desarrolla cáncer, aproximadamente el 1% desarrolla neoplasia del estómago (YOON; KIM, 2015); sin embargo, en metaanálisis de 3 estudios se reveló OR 3,8 para desarrollo de cáncer gástrico en personas infectadas por *H. pylori* frente a aquellas no infectadas (OLIVEROS et al., 2019). Otro estudio primario mostró que los pacientes infectados con *H. pylori* que no eran tratados tuvieron mayor posibilidad de progresión a cáncer en los siguientes 12 años, en comparación con aquellos no infectados (MOSS, 2017).

Una de las estrategias de intervención para prevenir el desarrollo de cáncer gástrico es el diagnosticar y tratar la infección por *H. pylori*, también conocida como “*test and treat*”, en especial antes de que se presente atrofia gástrica o metaplasia intestinal. Sin embargo, la terapia erradicadora debe emplearse previo el desarrollo de las alteraciones histológicas mencionadas de tal manera detener la secuencia y prevenir el avance hacia el cáncer (Anexo C).

La incidencia de cáncer gástrico en 10 años de seguimiento para los pacientes con gastritis atrófica es del 0,8% y para los pacientes con metaplasia intestinal es del 1,8%, por lo que el seguimiento endoscópico debe ser más estrecho en este segundo grupo de pacientes (ZULLO et al., 2013).

La displasia gástrica usualmente se clasifica como de bajo y alto grado, los afectados generalmente son hombres y 10 años más jóvenes que sus familiares con cáncer gástrico; la edad promedio de su presentación es de 61,3 años para displasia y 70 años para el cáncer gástrico (SUNG, 2016). En nuestro estudio la displasia y el cáncer gástrico avanzado se presentó en el 3,6% de los pacientes estudiados. No se identificó ningún caso de cáncer gástrico temprano.

Varios estudios han demostrado que la displasia de alto grado tiene un elevado riesgo de progresar a carcinoma o cursar con carcinoma sincrónico, se han reportado cifras que varían entre 60% a 85% en un intervalo de 4 a 48 meses. Aproximadamente el 25% de

los pacientes con displasia de alto grado al cabo de un año habrán progresado a carcinoma (DINIS-RIBEIRO et al., 2012).

Algo curioso de revelar, es que a pesar de que la relación de la infección por *H. pylori* con el cáncer gástrico es irrefutable, usualmente cuando existe displasia o una neoplasia invasiva la colonización bacteriana disminuye francamente o en ocasiones desaparece por completo (BUJÁN MURILLO et al., 2020).

Según reporte de *American College of Gastroenterology* el riesgo de malignidad está predominantemente relacionado con la edad, y la endoscopia digestiva alta más biopsias gástricas para su detección en pacientes sintomáticos debe realizarse en mayores de 60 años de edad, según estudios de costo efectividad (BARTON et al., 2008; MOAYYEDI et al., 2017).

En países como Japón, se recomienda la detección temprana de cáncer gástrico para personas mayores de 50 años con radiografía de bario de doble contraste convencional, fotofluorografía o endoscopia digestiva alta cada año (HAMASHIMA et al., 2008).

En Latinoamérica, debido a la alta prevalencia de infección por *H. pylori*, la edad recomendada para la investigación endoscópica de cáncer gástrico en sujetos sintomáticos, es a partir de los 40 años de edad (LI 2020; SMITH et al., 2013; UEHARA et al., 2007). Evidencia que es sustentada por el reciente estudio realizado por Wong et al. (2021) que observó una incidencia creciente de cáncer gástrico en personas menores de 40 años en número significativo en tres países a nivel mundial: Ecuador, Suecia y Reino Unido. Asimismo, nuestro estudio confirma que la edad a partir de 40 años es adecuada para iniciar pesquisa de cáncer gástrico, debido a la elevada frecuencia de atrofia reportada.

Las tasas de mortalidad por cáncer gástrico son más elevadas en hombres que viven en Latinoamérica y Asia central, que se acompaña de tasas de supervivencia bajas, debido a que no existen variadas opciones de tratamiento, particularmente en los países en desarrollo; por lo tanto, la disminución de la incidencia de infección por *H. pylori* parecería ser la clave para la reducción en la mortalidad (PISCIONE et al., 2021; RAWLA; BARSOUK, 2019).

Se ha demostrado que la erradicación de *H. pylori*, antes de la aparición de cambios histológicos adversos y precancerosos previenen el desarrollo de cáncer gástrico; y esta es la razón de los programas de tamizaje masivos y tratamiento en adultos jóvenes en países con una alta carga de enfermedad y suficientes recursos para dedicarlos a este esfuerzo. En regiones con

menos recursos y con una elevada prevalencia de cáncer gástrico dicha estrategia sigue siendo un deseo en lugar de ser un hecho factible debido a limitaciones económicas, dificultades logísticas y otras necesidades prioritarias contrapuestas de atención médica (KATELARIS et al., 2023).

La erradicación de *H. pylori* posterior al desarrollo de atrofia y/o metaplasia intestinal gástrica puede reducir pero no suprimir el riesgo de cáncer gástrico. Riesgo que se relaciona con la extensión y la gravedad de los cambios histológicos de la mucosa, antecedentes familiares de cáncer gástrico y factores del huésped. La detección endoscópica y caracterización de los cambios histológicos en la mucosa gástrica requieren entrenamiento específico, endoscopios modernos y patólogos calificados; por lo tanto, queda aún por determinar la estrategia ideal (FORD et al., 2015).

Por otro lado, estudios previos muestran que la presencia de los genes *vacA* y *cagA* de *H. pylori*, que son los más estudiados y nocivos, varían en aislados recolectados de diferentes partes del mundo e inclusive dentro de diferentes regiones geográficas; estas variaciones genotípicas producen dispareja presentación clínica. Debido al alto grado de variabilidad geográfica y genética de *H. pylori*, ciertos genotipos posiblemente están asociados con resultados clínicos severos en algunos países, mientras que se presentan como variantes menos dañinas o incluso inofensivas en otras regiones (KISHK et al., 2021).

La frecuencia hallada del genotipo *cagA* positivo que es marcador de presencia y actividad de *cagPAI*; en nuestro estudio fue baja (31,9%). A nivel mundial, la presencia de este gen varía desde el 50% en algunos países del este (AL QABANDI et al., 2005) hasta el 99% en varios países de Asia oriental (CHOMVARIN et al., 2008; LAI et al., 2002).

La frecuencia de cepa *cagA* positiva en el estudio de Shetty et al. (2021) fue del 80,9% similar a la obtenida en México, Irán, Irak y Bangladesh. Más alta que aquellas reportadas en Palestina, Cuba, Europa, Venezuela, América del Norte y Pakistán, que rondan el 60%, pero que son más bajas que las tasas reportadas en Japón y Corea donde la frecuencia de *cagA* es muy alta, alrededor de 90% (ESSAWI, et al., 2013; FELICIANO, 2015).

En nuestro estudio el gen *cagA* mostró asociación negativa con el desarrollo de úlcera gástrica OR 0,21 (IC 95%: 0,04-0,98); no obstante, el estudio desarrollado en India por Jeyamani et al. (2018) reportó positividad de gen *cagA* entre los pacientes con úlcera gástrica de 90,9% y

gastroduodenitis de 83,3% en comparación con aquellos con hallazgos endoscópicos normales; sin embargo, el análisis estadístico mediante la prueba exacta de Fisher no encontró significancia ($p = 0,642$) asociada al estado de *cagA* y la manifestación de enfermedad.

Nuestro estudio se identificó una importante asociación entre la infección por *H. pylori* genotipo *cagA* y el desarrollo de inflamación aguda histológica OR 4,96 (IC 95%: 1,1-22,41) e hiperplasia folicular linfoidea gástrica OR 2,19 (IC 95%: 1,06-4,52).

Estudios endoscópicos de seguimiento en pacientes sin atrofia del cuerpo gástrico con infección por *H. pylori* después de un período tiempo de seguimiento de 11 años informaron que el 62% de los sujetos seropositivos Ig G CagA habían desarrollado gastritis atrófica frente al 32% de los sujetos positivos para *H. pylori* pero seronegativos Ig G CagA OR 3,48 (IC 95%: 1,02-12,18) (KUIPERS et al., 1995).

En un metaanálisis de estudios de casos y controles, la presencia de CagA seropositivo demostró que se asocia con un riesgo del doble de cáncer gástrico distal entre aquellos infectados (HUANG et al., 2003), otro estudio identificó que sujetos *cagA* genopositivo se asociaron con un riesgo 2,1-2,4 veces mayor de cáncer gástrico (MATOS et al., 2013).

Asimismo, *cagA* positivo en un gran metaanálisis que incluyó 44 estudios y 17 374 pacientes de ambas regiones (este y oeste) se asoció con un riesgo de 1,69 veces de enfermedad ácido péptica y cáncer gástrico (OR 2,44) (MATOS et al., 2013).

En un estudio de 261 hombres estadounidenses de origen japonés con cáncer gástrico de tipo intestinal, los sujetos positivos para infección por *H. pylori* pero CagA negativos tenían un OR 2,7 (IC 95%: 1,3-5,6) para desarrollar cáncer gástrico en comparación con los controles no infectados; sin embargo, aquellos seropositivos para ambos, *H. pylori* y CagA, tenían un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico de tipo intestinal con OR 4,1 (IC 95%: 2,2-7,7) (NOMURA et al., 2002).

Metaanálisis de estudios que investigan la seropositividad de CagA independientemente del estado de *H. pylori* identificaron que la seropositividad CagA aumenta el riesgo de cáncer gástrico OR 2,87 (IC 95%: 1,95-4,22) en relación con el riesgo de solo infección por *H. pylori* OR 2,31 (IC del 95%: 1,58-3,39) (PARK et al., 2018).

La aparición característica de genotipo de *H. pylori vacA s1m1* en nuestro estudio fue del 41,8%; muy similar a la reportada por Shetty et al. (2021); en contraparte el estudio ecuatoriano de Rodríguez-Burneo et al. (2019) identificó un 20% de genotipo positivo para *vacA m1* y 8,57% para *vacA s1*.

Los genotipos mostraron que *s1m1* secretan más toxina; en contraste, *s1m2* secreta escasa toxina y *s2m2* que secreta una cantidad insuficiente o no secreta toxina, esta última es considerada la menos lesiva. La heterogeneidad de los alelos de *vacA* es un aspecto dominante por las diferencias en las manifestaciones clínicas. Los polimorfismos de *vacA* difieren de acuerdo a las cepas debido a su composición genética y variación geográfica. Por ejemplo, el genotipo *m1* aparece más frecuentemente que el *m2* en la población africana mientras que los dos subtipos se distribuyen casi por igual dentro de Europa y Latinoamérica (GHOSE et al., 2005). Un reciente metaanálisis que incluyó 25 estudios sugirió que el riesgo de cáncer gástrico está más fuertemente asociado con los alelos *vacA s1m1* (PORMOHAMMAD et al., 2018).

Identificamos que la presencia de metaplasia intestinal gástrica se asoció con el genotipo *vacA s1m1* OR 2,33 (IC 95%: 1,03-5,24) e inclusive únicamente con el genotipo *vacA m1* OR 2,71 (IC 95%: 1,17-6,29). Nuestro hallazgo de relación con la metaplasia intestinal gástrica es análogo a estudio realizado en Brasil que mostró que el genotipo *vacA s1m1* puede considerarse factor de virulencia importante en el desarrollo de enfermedades gástricas (PEREIRA et al., 2014). Un metaanálisis mostró que individuos infectados con *H. pylori vacA s1* o *m1* tienen un riesgo mayor de cáncer gástrico en poblaciones occidentales (OR 2,5-5,32) (MATOS et al., 2013). Por otra parte, *H. pylori* genotipo *vacA i1* se asoció con mayor riesgo de cáncer gástrico en el área media de Asia y medio Oriente (OR 10,89) (LIU et al., 2016).

Ambos genes *vacA* y *cagA* están conectados con la secreción de dos diferentes toxinas potentes que pueden alterar la forma de las células epiteliales gástricas, inducir actividad de las células inmunitarias y conducir a severas alteraciones gástricas (WROBLEWSKI et al., 2010). De hecho, cuando hay virulencia de múltiples factores, el riesgo de resultados clínicos perjudiciales es mayor. Por ejemplo, en un seguimiento a largo plazo de una cohorte infectada con cepas que son simultáneamente *cagA* y *vacA s1m1* genopositivo, se asoció a 4,8 veces mayor riesgo de progresión a lesiones gástricas pre cancerosas en comparación con los infectados con cepas *cagA* negativo y *vacA s2m2* (GONZÁLEZ et al., 2011).

En pacientes dispépticos positivos para la infección por *H. pylori* (n = 267) sometidos a endoscopia digestiva alta en 14 países europeos, la presencia combinada de anticuerpos Ig G contra CagA y VacA se asoció significativamente con gastritis atrófica del cuerpo OR 3,09 (IC 95%: 1,26-7,56) (DIGESTIVES, 2002).

Las cepas positivas para el gen *iceA1* producen más IL-8 como factor pro inflamatorio que aquellas cepas negativas, por lo que varios estudios han sugerido que *iceA1* está asociado con el desarrollo de úlceras pépticas (XU; BLASER, 2001). En nuestro estudio, la frecuencia de *iceA1* fue del 14,9%, que es considerablemente más baja en relación con los estudios informados en China, Tailandia y Corea (CHOMVARIN et al., 2008; FELICIANO et al., 2015; KIM et al., 2001; XUE; BLASER, 2001).

Ciftci et al. (2011) informó que el genotipo *iceA1* de *H. pylori*, en comparación con el genotipo *iceA2*, fue más frecuente entre los pacientes con gastritis crónica y cáncer gástrico. Por el contrario, Liu et al. (2012) demostró que como mecanismo patogénico de la enfermedades, los genes de virulencia de *H. pylori* fueron más relevantes que la densidad de la colonización; y que entre los aislados de pacientes con cáncer gástrico el 26% eran del genotipo *iceA1* y 46% de genotipo *iceA2*.

En un estudio transversal desarrollado en Egipto se mostró frecuencia del gen *iceA* de 46,29%; asimismo, *iceA1* se halló presente en 8,3% de pacientes con gastritis y en 6,25% de los pacientes con úlcera péptica (ABU-TALEB et al., 2018).

En el presente estudio *iceA1* se asoció con el desarrollo histológico de hiperplasia folicular linfoidea gástrica OR 3,13 (IC 95%: 1,2-8,16). Asociación que varía entre las diversas poblaciones, en Brasil; por ejemplo, el alelo *iceA1* se asoció con gastritis (GATTI et al., 2006).

En el mismo contexto, Huang et al. (2016) demostró que la presencia de cepas *iceA1* aumentó significativamente el riesgo de úlcera péptica en comparación con gastritis. Un metaanálisis mostró que la presencia del gen *iceA1* se asoció con un pequeño aumento de riesgo de úlceras pépticas (OR 1,28) en los países occidentales (SHIOTA et al., 2012).

En nuestro estudio la presencia del gen *iceA1* presentó un efecto protector contra el desarrollo de atrofia gástrica OR 0,33 (IC 95%: 0,12-0,91); sin embargo, hasta el momento actual los estudios desarrollados manifiestan que la relación entre la presencia de cepas *iceA1* positivas y su desenlace histológico y clínico es controvertido.

A nivel mundial aproximadamente el 48% de las cepas son *dupA* positivo (HUSSEIN, 2010). En el presente estudio la frecuencia de *dupA* hallada fue de 48,9%; similar a la reportada en Bélgica 43,7% y Sudáfrica 53,4% (IDOWU et al., 2019). Frecuencia inferior de *dupA* (18,8%) fue reportada en el norte de Irak (SALIH et al., 2013) y también de 39% en Irán (DADASHZADEH et al., 2017).

De lo manifestado, se señala que la frecuencia del gen *dupA* varía de acuerdo a las regiones geográficas, es de 84,8% en Sudáfrica, 70% en Estados Unidos y 43,7% en Bélgica (ARGENT et al., 2007).

Curiosamente, a diferencia de otros factores de virulencia, como *cagA*, *vacA*, *oipA* y *babA2*, que según se informa están asociados con un mayor riesgo de úlcera péptica y cáncer gástrico; *dupA* fue el primer factor de virulencia de *H. pylori* que se asoció con protección frente a lesiones pre neoplásicas y cáncer gástrico OR 0,42 (IC 95%: 0,2-0,9) (LU et al., 2005).

Sin embargo, *dupA* ha sido considerado como marcador de úlceras pépticas, un metaanálisis mostró que cepas de *H. pylori* portadoras del gen poseían 1,41 veces (IC 95%: 1,12-1,76) de riesgo de desarrollar de úlcera duodenal (SHIOTA et al., 2010); no obstante, en nuestro estudio esta asociación no logró ser establecida. Asimismo, algunos autores no lograron asociar a *dupA* como predictor de ulceración duodenal en estudios realizados en Sudáfrica, China, Norte América y Bélgica (ARGENT et al., 2007).

La adhesina de unión al antígeno del grupo sanguíneo (BabA) está ubicada en la membrana externa del *H. pylori* y es codificada por el gen *babA2*. Se caracteriza por ser un gen activo en la unión del antígeno Leb del epitelio gástrico con la bacteria y determina la densidad de colonización, actividad y cronicidad de la inflamación. Su presencia está asociada con un mayor riesgo de enfermedad úlcero péptica, especialmente de úlcera duodenal en países occidentales (CHEN et al., 2013).

La frecuencia del gen *babA2* en nuestro estudio fue de 70,2%, similar a la reportada por un estudio Iraní que fue de 78% (DABIRI et al., 2017), superior a aquella reportada en población pediátrica de Eslovenia que fue de 47,9% (HOMAN et al., 2014), pero inferior a la reportada en estudio desarrollado en Tailandia que reportó 92% (CHOMVARIN et al., 2008).

En metaanálisis de Chen et al. (2013) se reportó una prevalencia general del gen *babA2* de 73,96% en pacientes con úlcera péptica y de 57,94% en sujetos control.

En nuestro estudio el genotipo *babA2* se asoció con el desarrollo de inflamación aguda OR 2,78 (IC 95%: 1,06-7,30) e hiperplasia folicular linfoidea gástrica OR 2,56 (IC 95%: 1,14-5,77). Metaanálisis de estudios de casos y controles mostraron que el genopositivo de *babA2* está asociado con un mayor riesgo de enfermedad ácido péptica (OR 2,07) en los países occidentales, pero no en los países asiáticos (CHEN et al., 2013).

Asimismo, un estudio centrado en la expresión de la proteína BabA demostró que los pacientes de países occidentales con BabA-H y BabA-L tenían un 18,2 (IC 95%: 1,7-198) y 33,9 veces (IC 95%: 2,8-411) mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico en comparación con aquellos que eran *babA2* negativos (FUJIMOTO et al., 2007).

Del mismo modo, el metaanálisis desarrollado por Chen et al. (2013) mostró que *babA2* se asoció significativamente con un mayor riesgo de desarrollo de úlcera péptica, especialmente úlcera duodenal, con OR correspondientes de 2,06 y 1,58; al mismo tiempo, se encontró hallazgos estadísticamente significativos más evidente en poblaciones occidentales OR 2,73 para úlcera péptica y OR 2,23 úlcera duodenal; sin embargo, los OR de úlcera péptica y duodenal en asiáticos fueron relativamente menores (1,37 y 1,15, respectivamente) y sin significación estadística. No se observó asociación de riesgo significativo para el desarrollo de úlcera gástrica y cáncer gástrico; además se observó una tendencia a la disminución para desarrollo de úlcera gástrica (OR 0,75). En nuestro estudio, de igual forma, la presencia del gen *babA2* mostró un efecto protector contra el desarrollo de úlcera gástrica OR 0,24 (IC 95%: 0,09-0,67).

La relación del *cagPAI* con el desarrollo de enfermedad es complejo porque las cepas tipo 1 también expresan típicamente *babA* y la forma virulenta *s1* de *vacA*; mientras que las cepas *cagA* negativas de Estados Unidos de América y Europa Occidental pueden carecen de expresión *babA* y contienen alelos *s2* de *vacA*. Al mismo tiempo, la variación geográfica parece jugar un papel importante en el perfil de virulencia de las cepas de *H. pylori*, la tipificación de secuencia multilocus (MLST) ha identificado siete poblaciones y subpoblaciones bacterianas con una distribución geográfica distinta atribuible a la población ancestral provenientes de África, Asia Central y Asia Oriental (FALUSH et al., 2003). Asimismo, un estudio de casos y controles mostró que la infección con cepas "triple positivas" para *cagA*, *vacA s1* y *babA2* se asociaron significativamente con el desarrollo de úlcera péptica ($p < 0,0001$) y adenocarcinoma ($p = 0,014$) (HANSEN; HILGENFELD, 2013). Igualmente, cepas triple positivas se asociaron con el desarrollo de úlcera duodenal y adenocarcinoma (GERHARD et al., 1999), cepas con

genes *cagA*, *vacA s1m1* y *babA2* se encontró que funcionaban sinérgicamente para causar metaplasia intestinal (ZAMBON et al., 2003).

La asociación entre el estado de actividad de *oipA* y las graves manifestaciones clínicas detectadas en varios trabajos se explica por la propiedad de la proteína OipA que induce secreción de IL-8 que juega un papel trascendental en la colonización bacteriana e inflamación de la mucosa gástrica (YAMAOKA et al., 2002). Un metaanálisis informó que el estado de *oipA* "activo", está significativamente asociado con un mayor riesgo de enfermedad ácido péptica (OR 3,97) y cáncer gástrico (OR 2,43) especialmente en los países occidentales (LIU et al., 2013).

Nuestro estudio reveló una alta frecuencia de cepas con el gen *oipA* (93,6%) similar a estudios previos realizados en Venezuela 93,8% (TORRES et al., 2014) y China que varió desde 88,1% (XUE et al., 2021) hasta 100% (ZHAO et al., 2020).

El estudio de Sallas et al. (2019) reportó que el gen *oipA* se encontró asociado con el desarrollo de gastritis crónica y su estado "activo" fue más frecuente en pacientes con cáncer gástrico.

A pesar de que existen varios estudios que examinan la asociación entre la presencia de genotipo *oipA* con el desarrollo de enfermedad de úlcero péptica y cáncer gástrico los resultados han sido controversiales (CHIARINI et al., 2009; DABIRI et al., 2009). Similar a estos trabajos, nosotros tampoco hallamos asociación entre el estado de *oipA* y las diversas enfermedades gástricas.

Asimismo, parece que el estado de *oipA* por sí solo no es un marcador útil para predecir el resultado clínico de la infección por *H. pylori*, especialmente en poblaciones con una alta frecuencia de infección con cepas virulentas (TORRES et al., 2014). Por lo tanto, su presencia sola o en combinación con otros genes debe ser examinada con cuidado para establecer asociaciones con los diversos trastornos gastrointestinales.

Pese al amplio conocimiento sobre las diferentes consecuencias clínicas que la infección por *H. pylori* ocasiona descritas desde su descubrimiento, aún queda mucho por investigar para una comprensión total de sus mecanismos patogénicos subyacentes. Además de los genes de virulencia de *H. pylori*, factores como la respuesta inmunológica del huésped y la prolongada infección condiciona la gravedad de las enfermedades gastroduodenales secundarias.

Hasta la actualidad ningún estudio ha evaluado el papel de todos los genes relacionados con la virulencia bacteriana y el desarrollo consecutivo de los diversos trastornos vinculados; los resultados de investigaciones globales exhiben asociaciones inconsistentes y controvertidas, que pueden ser reflejo de la diversidad demográfica.

Asimismo, reciente evidencia sugiere que factores ambientales también pueden afectar el resultado de la infección por *H. pylori*; por ejemplo, tanto el alto contenido de sal como el bajo contenido de hierro en la dieta aumentan la virulencia bacteriana (GADDY et al., 2014; NOTO et al., 2012).

Si bien el estudio de *H. pylori* comenzó con ingentes esfuerzos para caracterizar sus factores de virulencia, desarrollar biomarcadores para identificar cepas patógenas, prevenir la infección y tratarla oportuna y eficazmente; también una mejor comprensión de sus mecanismos reguladores, su asociación con el huésped y los factores medio ambientales puede al final tener un mayor beneficio para el paciente.

De manera general, la carencia de diagnóstico temprano de la infección, escasez de pruebas no invasivas para su diagnóstico y confirmación de erradicación, elevado costo y falta de disponibilidad de varios medicamentos como son las sales de bismuto, furazolidona y rifabutina para su tratamiento, poca adherencia al tratamiento por parte de los pacientes, falta de estudios locales de alta calidad que muestren la resistencia bacteriana y desconocimiento de las guías de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori* por parte de los galenos constituyen las principales barreras a superar en Ecuador.

El presente estudio presenta varias limitaciones, se realizó en un solo centro y los sujetos incluidos fueron sintomáticos; por lo tanto, no podemos excluir la posibilidad de un sesgo de selección, además el tamaño de muestra fue reducido. La naturaleza transversal del estudio dificulta también la búsqueda de la relación de causalidad. Por otro lado, nuestros hallazgos son útiles para recolectar información con respecto a las consecuencias clínicas e histológicas de la infección por *H. pylori* y su asociación con los diversos genotipos, debido a que este es el primer estudio realizado en Ecuador con esta particularidad.

Es fundamental identificar a la población en riesgo para desarrollo de cáncer gástrico, entre otras complicaciones; ya que ello nos ayudará a focalizar un seguimiento endoscópico estrecho y adecuado previniendo la aparición de graves desenlaces clínicos.

Es recomendable desarrollar estudios de cohorte prospectiva, con mayor número de participantes, multicéntricos y en diferentes regiones geográficas que permitan obtener resultados extrapolables a toda la población ecuatoriana.

CONCLUSIONES

Es el primer estudio desarrollado en Ecuador que relaciona varios de los principales genes involucrados en la patogénesis de *H. pylori* con características clínicas, endoscópicas e histológicas.

Los genes *cagA*, *babA2*, *iceA1*, *vacAm1*; y la combinación *vacA s1m1* de *H. pylori* se asocian con características histológicas de inflamación aguda gástrica, hiperplasia folicular y metaplasia intestinal. La combinación *cagA/vacA s1m1* se asoció con el desarrollo de úlcera duodenal.

Centralizar nuestra atención en un solo factor de virulencia es limitado, ya que existen irrefutables vínculos entre factores genéticos con diferentes roles y significados biológicos disímiles que pueden actuar sinérgicamente para inducir varias enfermedades gastroduodenales de diversa gravedad.

La comprensión del papel de los genes de virulencia de *H. pylori* en la patogénesis de la infección nos permitirá desarrollar estrategias para brindar medidas preventivas; y de tal manera, evitar adquirir la infección y en caso de estar presente tratarla oportuna y eficazmente.

Este trabajo contribuye con información genotípica de la infección por *H. pylori* en Ecuador e intenta delimitar la enfermedad gastro intestinal provocada por la infección; de esta manera focalizar el seguimiento clínico, endoscópico e histopatológico para finalmente evitar sus complicaciones.

La actual evidencia proporciona una base para ulteriores investigaciones para que en el futuro los genes de *H. pylori* o sus combinaciones se usen como marcadores de enfermedades graves del tracto digestivo superior.

REFERENCIAS

- AABAKKEN, L. et al. Minimal standard terminology for gastrointestinal endoscopy–MST 3.0. **Endoscopy**, v. 41, n. 08, p. 727-728, 2009.
- ABDALLAH, T. M. et al. Sero-prevalence and factors associated with *Helicobacter pylori* infection in Eastern Sudan. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**, v. 4, n. 2, p. 115-119, 2014.
- ABU-TALEB, A. M. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* *cagA* and *iceA* genes and their association with gastrointestinal diseases. **International Journal of Microbiology**, 2018.
- ACHTMAN, M. et al. Recombination and clonal groupings within *Helicobacter pylori* from different geographical regions. **Molecular Microbiology**, v. 32, n. 3, p. 459-470, 1999.
- ACOSTA, C. P.; MUÑOZ, S.; SIERRA, C. H. Resúmenes V Congreso internacional y VIII Congreso Colombiano de genética. Prevalencia de los genes *Cag A*, *Ice A* y *Vac A* en pacientes con *Helicobacter pylori* asociados con cáncer gástrico en el Cauca. **Colombia Médica**, p. 66-102, 2008.
- AL QABANDI, A. et al. Distribution of *vacA* and *cagA* genotypes of *Helicobacter pylori* in Kuwait. **Acta Tropica**, v. 93, n. 3, p. 283-288, 2005.
- ALAZMI, W. M. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among new outpatients with dyspepsia in Kuwait. **BMC Gastroenterology**, v. 10, n. 1, p. 1-4, 2010.
- ALIAGA RAMOS, J.; CEDRÓN CHENG, H.; PINTO VALDIVIA, J. Comparación de prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con dispepsia entre dos instituciones de diferentes estratos socioeconómicos en el periodo 2017-2018. **Revista de Gastroenterología del Perú**, v. 39, n. 3, p. 211-214, 2019.
- ALM, R. A. et al. Comparative genomics of *Helicobacter pylori*: analysis of the outer membrane protein families. **Infection and Immunity**, v. 68, n. 7, p. 4155-4168, 2000.
- AMIEVA, M.; PEEK JR, R. M. Pathobiology of *Helicobacter pylori*–induced gastric cancer. **Gastroenterology**, v. 150, n. 1, p. 64-78, 2016.
- ANSARI, S.; YAMAOKA, Y. *Helicobacter pylori* BabA in adaptation for gastric colonization. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 23, n. 23, p. 4158, 2017.
- ARGENT, R. H. et al. The presence of *dupA* in *Helicobacter pylori* is not significantly associated with duodenal ulceration in Belgium, South Africa, China, or North America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 9, p. 1204-1206, 2007.
- ATHERTON, J. C. et al. (). Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori* association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. **Journal of Biological Chemistry**, v. 270, n. 30, p. 17771-17777, 1995.

- ATHERTON, J. C.; BLASER, M. J. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 119, n. 9, p. 2475-2487, 2009.
- AYDIN, O. et al. Interobserver variation in histopathological assessment of *Helicobacter pylori* gastritis. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 9, n.10, p. 2232, 2003.
- BACKERT, S.; BLASER, M. J. The role of CagA in the gastric biology of *Helicobacter pylori*. **Cancer Research**, v. 76, n. 14, p. 4028-4031, 2016.
- BARKER, N. et al. Lgr5+ ve stem cells drive self-renewal in the stomach and build long-lived gastric units in vitro. **Cell Stem Cell**, v. 6, n. 1, p. 25-36, 2010.
- BARTON, P. M. et al. A second-order simulation model of the cost-effectiveness of managing dyspepsia in the United States. **Medical Decision Making**, v. 28, n. 1, p. 44-55, 2008.
- BASTOS, J. et al. Sociodemographic determinants of prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* infection in Portuguese adults. **Helicobacter**, v. 18, n. 6, p. 413-422, 2013.
- BELTRÁN-ANAYA, F. O. et al. The EPIYA-ABCC motif pattern in CagA of *Helicobacter pylori* is associated with peptic ulcer and gastric cancer in Mexican population. **BMC Gastroenterology**, v. 14, n. 1, p. 223, 2014.
- BLACK, C. J. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. **Gut**, v. 71, p. 1697-1723, 2022.
- BORDIN, D. S. et al. Current *Helicobacter pylori* Diagnostics. **Diagnostics**, v. 11, p. 1458, 2021.
- BRAGA, A. B. et al. *Helicobacter pylori* colonization among children up to 6 years: results of a community-based study from Northeastern Brazil. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 53, n. 6, p. 393-397, 2007.
- BUGAYTSOVA, J. A. et al. *Helicobacter pylori* adapts to chronic infection and gastric disease via pH-responsive BabA-mediated adherence. **Cell host & microbe**, v. 21, n. 3, p. 376-389, 2017.
- BUJÁN MURILLO, S. et al. Carcinoma gástrico: revisión bibliográfica. **Medicina Legal de Costa Rica**, v. 37, n. 1, p. 62-73, 2020.
- CAPELLE, L. G. et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 71, n. 7, p. 1150-1158, 2010.
- CEBRIÁN, A.; DE LA CONCHA, G.; FERNÁNDEZ-URIÉN, I. Cáncer gástrico. **Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado**, v. 12, n. 3, p. 118-127, 2016.
- CHANG, W. L.; YEH, Y. C.; SHEU, B. S. The impacts of *H. pylori* virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. **Journal of Biomedical Science**, v. 25, n. 1, p. 1-9, 2018.

- CHATTOPADHYAY, S. et al. Multiplex PCR assay for rapid detection and genotyping of *Helicobacter pylori* directly from biopsy specimens. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, n. 6, p. 2821-2824, 2004.
- CHEN, M. Y. et al. Association of *Helicobacter pylori* babA2 with peptic ulcer disease and gastric cancer. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 19, n. 26, p. 4242, 2013.
- CHIARINI, A. et al. Prevalence of virulence-associated genotypes of *Helicobacter pylori* and correlation with severity of gastric pathology in patients from western Sicily, Italy. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 28, n. 5, p. 437-446, 2009.
- CHMIELA, M. et al. Host pathogen interactions in *Helicobacter pylori* related gastric cancer. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 23, n. 9, p. 1521, 2017.
- CHOMVARIN, C. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, cagE, iceA and babA2 genotypes in Thai dyspeptic patients. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 30-36, 2008.
- CHUNG, C. et al. Diversity of VacA intermediate region among *Helicobacter pylori* strains from several regions of the world. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 48, n. 3, p. 690-696, 2010.
- CIFTCI, I. et al. Investigation of *Helicobacter pylori* iceA1 and iceA2 genes in patients with chronic gastritis and gastric cancer. **Mikrobiyoloji Bulteni**, v. 45, n. 2, p. 228-233, 2011.
- CORREA, P. et al. A model for gastric cancer epidemiology. **The Lancet**, v. 306, n. 7924, p. 58-60, 1975.
- CORREA, P. et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cross-sectional studies. **Cancer Research**, v. 50, n. 15, p. 4731-4736, 1990.
- CORREA, P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. **Cancer Research**, v. 52, n. 24, p. 6735-6740, 1992.
- CRAANEN, M. E. et al. Subtypes of intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*. **Gut**, v. 33, n. 5, p. 597-600, 1992.
- CURADO, M. P.; DE OLIVEIRA, M. M.; DE ARAÚJO FAGUNDES, M. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Latin America and the Caribbean populations: A systematic review and meta-analysis. **Cancer epidemiology**, v. 60, p. 141-148, 2019.
- DABIRI, H. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, cagE, oipA, iceA, babA2 and babB genotypes in Iranian dyspeptic patients. **Microbial Pathogenesis**, v. 105, p. 226-230, 2017.
- DABIRI, H. et al. Distribution of *Helicobacter pylori* cagA, cagE, oipA and vacA in different major ethnic groups in Tehran, Iran. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 24, n. 8, p. 1380-1386, 2009.

DADASHZADEH, K. Relevance of *Helicobacter pylori* dupA and OipA genotypes and development of gastric disease. **Biomed Research Internacional**, v. 28, n. 19, p. 8179-8183, 2017.

DE BRITO, B. B. et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 25, n. 37, p. 5578, 2019.

DELGADO ARCENTALES, F. R. **Comparación de genes de virulencia entre helicobacter pylori y otras especies de helicobacter en pacientes ecuatorianos**. Tesis (Maestría en Microbiología) – Colegio de Posgrados. Universidad San Francisco de Quito, Quito - Ecuador, 2018. Disponible en: <http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/7987>. Acceso en: 21 ago. 2022.

DEN HOED, C. M. et al. Follow-up of premalignant lesions in patients at risk for progression to gastric cancer. **Endoscopy**, v. 45, n. 4, p. 249-56, 2013.

DEN HOLLANDER, W. et al. *Helicobacter pylori* in children with asthmatic conditions at school age, and their mothers. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 43 n. 8, p. 933-943, 2016.

DIGESTIVES, I. Risk factors for atrophic chronic gastritis in a European population: results of the Eurohepygast study. **Gut**, v. 50, p. 779-785, 2002.

DINIS-RIBEIRO, M. et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): Guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). **Virchows Archiv**, v. 460, n. 1, p. 19-46, 2012.

DIXON, M. F. et al. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 20, n. 10, p. 1161-1181, 1996.

DOSSUMBEKOVA, A. et al. *Helicobacter pylori* HopH (OipA) and bacterial pathogenicity: genetic and functional genomic analysis of hopH gene polymorphisms. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 194, n. 10, p. 1346-1355, 2006.

ESSAWI, T. et al. Determination of *Helicobacter pylori* virulence genes in gastric biopsies by PCR. **International Scholarly Research Notices**, 2013.

EVANS, J. A. et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 82, n. 1, p. 1-8, 2015.

FALUSH, D. et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. **Science**, v. 299, n. 5612, p. 1582-1585, 2003.

FELICIANO, O. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, and iceA genotypes in Cuban patients with upper gastrointestinal diseases. **BioMed Research Internacional**, 2015.

FERREIRA, R. M. et al. A novel method for genotyping the *Helicobacter pylori* vacA intermediate region directly in gastric biopsy specimens. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 50, n. 12, p. 3983-3989, 2012.

FISCHER, W. et al. Systematic mutagenesis of the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island: essential genes for CagA translocation in host cells and induction of interleukin-8. **Molecular Microbiology**, v. 42, n. 5, p. 1337–1348, 2001.

FOEGEDING, N. J. et al. An overview of *Helicobacter pylori* VacA toxin biology. **Toxins**, v. 8, n. 6, p. 173, 2016.

FORD, A. C. et al. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 7, 2015.

FRANCO, A. T. et al. Regulation of gastric carcinogenesis by *Helicobacter pylori* virulence factors. **Cancer research**, v. 68, n. 2, p. 379-387, 2008.

FUJIMOTO, S. et al. *Helicobacter pylori* BabA expression, gastric mucosal injury, and clinical outcome. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 5, n. 1, p. 49-58, 2007.

GADDY, J.A. et al. The host protein calprotectin modulates the *Helicobacter pylori* cag type IV secretion system via zinc sequestration. **PLoS Pathog**, v.10, n. 10, p. e1004450, 2014.

GARCÍA, A. et al. Genotipificación de aislados clínicos de *Helicobacter pylori* en base a genes asociados a virulencia cagA, vacA y babA2: primer aislamiento de una cepa babA2 positiva en pacientes chilenos. **Revista Médica de Chile**, v. 134, n. 8, p. 981-988, 2006.

GATTI, L. L. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* cagA, iceA and babA2 alleles in Brazilian patients with upper gastrointestinal diseases. **Acta Tropical**, v. 100, n. 3, p. 232-240, 2006.

GERHARD, M. et al. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 96, n. 22, p. 12778-12783, 1999.

GHOSE, C. et al. High frequency of gastric colonization with multiple *Helicobacter pylori* strains in Venezuelan subjects. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 6, p. 2635-2641, 2005.

GLOBAL CANCER OBSERVATORY. Globocan. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. **Cancer over time**. Updated December 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr>. Acceso en: 21 ago. 2022.

GONZÁLEZ, C. A. et al. *Helicobacter pylori* cagA and vacA genotypes as predictors of progression of gastric preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 106, n. 5, p. 867, 2011.

GORRELL, R. J. et al. A novel NOD1-and CagA-independent pathway of interleukin-8 induction mediated by the *Helicobacter pylori* type IV secretion system. **Cellular Microbiology**, v. 15, n. 4, p. 554-570, 2013.

- GUARNER, J. et al. Helicobacter pylori diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. **European Journal of Pediatrics**, v. 169, n. 1, p. 15-25, 2010.
- HAMASHIMA, C. et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 4, p. 259-267, 2008.
- HANSEN, G.; HILGENFELD, R. Architecture and regulation of HtrA-family proteins involved in protein quality control and stress response. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 70, n. 5, p. 761-775, 2013.
- HATAKEYAMA, M. Structure and function of Helicobacter pylori CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. **Proceedings of the Japan Academy, Series B**, v. 93, n. 4, p. 196-219, 2017.
- HAYASHI, Y. et al. CagA mediates epigenetic regulation to attenuate let-7 expression in Helicobacter pylori-related carcinogenesis. **Gut**, v. 62, n. 11, p. 1536-1546, 2013.
- HERAS, J. M. **Factores de virulencia de Helicobacter pylori involucrados en su persistencia, colonización y patogenicidad**. Trabajo de fin de grado (Grado en Farmacia) – Ciencias Biomédicas. **Universidad Complutense de Madrid**, Madrid – España, 2017. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/56453/>. Acceso en: 21 ago. 2022.
- HOLCOMBE, C. Helicobacter pylori: the African enigma. **Gut**, v. 33, n. 4, p. 429, 1992.
- HOMAN, M., et al. Prevalence of the Helicobacter pylori babA2 gene and correlation with the degree of gastritis in infected Slovenian children. **Antonie Van Leeuwenhoek**, v. 106, n. 4, p. 637-645, 2014.
- HOOI, J. K. et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. **Gastroenterology**, v. 153, n. 2, p. 420-429, 2017.
- HSU, P. I. et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric malignancy. **Official journal of the American College of Gastroenterology ACG**, v. 102, n. 4, p. 725-730, 2007.
- HUANG, J. Q. et al. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. **Gastroenterology**, v. 125, n. 6, p. 1636-1644, 2003.
- HUANG, X. et al. Relationship between the iceA gene of Helicobacter pylori and clinical outcomes. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 12, p. 1085, 2016.
- HUSSEIN, N. R. The association of dupA and Helicobacter pylori-related gastroduodenal diseases. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 29, n. 7, p. 817-821, 2010.
- IDOWU, A. et al. Detection of Helicobacter pylori and its virulence genes (cag A, dup A, and vac A) among patients with gastroduodenal diseases in Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, South Africa. **BMC Gastroenterology**, v. 19, n. 1, p. 1-10, 2019.
- ILVER, D., et al. Helicobacter pylori adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. **Science**, v. 279, n. 5349, p. 373-377, 1998.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICAS Y CENSOS DEL ECUADOR. INEC. **Anuario de nacimientos y defunciones, Registro estadístico de defunciones generales 1997 - 2019.** Actualizado Diciembre 2019. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/anuario-de-nacimientos-y-defunciones/>. Acceso en: 21 ago. 2022.

JAVED, S.; SKOOG, E. C.; SOLNICK, J. V. Impact of *Helicobacter pylori* virulence factors on the host immune response and gastric pathology. **Molecular Mechanisms of Inflammation: Induction, Resolution and Escape by *Helicobacter pylori***, p. 21-52, 2019.

JEYAMANI, L. et al. CagA and VacA genes of *Helicobacter pylori* and their clinical relevance. **Indian Journal of Pathology and Microbiology**, v. 61, n. 1, p. 66-69, 2018.

JONES, K. R. et al. Polymorphisms in the intermediate region of VacA impact *Helicobacter pylori*-induced disease development. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 49, n. 1, p. 101-110, 2011.

JONKERST, D. et al. Evaluation of immunohistochemistry for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosal biopsies. **Journal of Infection**, v. 35, n. 2, p. 149-154, 1997.

JUNG, S. W. et al. The intact dupA cluster is a more reliable *Helicobacter pylori* virulence marker than dupA alone. **Infection and Immunity**, v. 80, n. 1, p. 381-387, 2012.

KANG, D. W. et al. MicroRNA-320a and microRNA-4496 attenuate *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A (CagA)-induced cancer-initiating potential and chemoresistance by targeting β -catenin and ATP-binding cassette, subfamily G, member 2. **The Journal of Pathology**, v. 241, n. 5, p. 614-625, 2017.

KAO, C. Y.; SHEU, B. S.; WU, J. J. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. **Biomedical Journal**, v. 39, n. 1, p. 14-23, 2016.

KATELARIS, P et al. *Helicobacter pylori* World Gastroenterology Organization Global Guideline. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 57, n. 2, p. 111-126, 2023.

KHEDMAT, H. et al. *Helicobacter pylori* Infection in the general population: A Middle Eastern perspective. **Caspian Journal of Internal Medicine**, v. 4, n. 4, p. 745, 2013.

KIM, I. J.; BLANKE, S. R. Remodeling the host environment: modulation of the gastric epithelium by the *Helicobacter pylori* vacuolating toxin (VacA). **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 2, p. 37, 2012.

KIM, S. Y. et al. Genotyping CagA, VacA subtype, IceA1, and BabA of *Helicobacter pylori* isolates from Korean patients, and their association with gastroduodenal diseases. **Journal of Korean Medical Science**, v. 16, n. 5, p. 579-584, 2001.

KISHK, R. M. et al. Genotyping of *Helicobacter pylori* virulence genes cagA and vacA: Regional and National Study. **International Journal of Microbiology**, 2021.

KONTUREK, P. C. et al. H. pylori infection, atrophic gastritis, cytokines, gastrin, COX-2, PPAR gamma and impaired apoptosis in gastric carcinogenesis. **Medical Science Monitor**, v. 9, n. 7, 2003.

KUIPERS, E. J. et al. Helicobacter pylori and atrophic gastritis: importance of the cagA status. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 87, n. 23, p. 1777-1780, 1995.

KUSTERS, J. G.; VAN VLIET, A. H.; KUIPERS, E. J. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 19, n. 3, p. 449-490, 2006.

KWOK, T. et al. Helicobacter exploits integrin for type IV secretion and kinase activation. **Nature**, v. 449, n. 7164, p. 862, 2007.

LAGE, J. et al. Surveillance of patients with gastric precancerous conditions. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 30, n. 6, p. 913-922, 2016.

LAI, C. H. et al. High prevalence of cagA-and babA2-positive Helicobacter pylori clinical isolates in Taiwan. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 40, n. 10, p. 3860-3862, 2002.

LAMB, A. et al. Helicobacter pylori CagA activates NF- κ B by targeting TAK1 for TRAF6-mediated Lys 63 ubiquitination. **EMBO Reports**, v. 10, n. 11, p. 1242-1249, 2009.

LEE, H. C. et al. Performance of routine Helicobacter pylori invasive tests in patients with dyspepsia. **Gastroenterology Research and Practice**, 2013.

LEE, J. Y.; KIM, N. Diagnosis of Helicobacter pylori by invasive test: histology. **Annals of Translational Medicine**, v. 3, n. 1, 2015.

LEHOURS, P. et al. Which test to use to detect Helicobacter pylori infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma?. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 98, n. 2, p. 291-295, 2003.

LI, J. Gastric cancer in young adults: a different clinical entity from carcinogenesis to prognosis. **Gastroenterology Research and Practice**, 2020.

LINZ, B. et al. An African origin for the intimate association between humans and Helicobacter pylori. **Nature**, v. 445, n. 7130, p. 915, 2007.

LIU, X. et al. A systematic review on the association between the Helicobacter pylori vacA i genotype and gastric disease. **FEBS Open Bio**, v. 6, n. 5, p. 409-417, 2016.

LIU, Y. E. et al. The relationship between H. pylori virulence genotypes and gastric diseases. **Polish Journal of Microbiology**, v. 61, n. 2, p. 147-150, 2012.

LIU, J. et al. Association of presence/absence and on/off patterns of Helicobacter pylori oipA gene with peptic ulcer disease and gastric cancer risks: a meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 555, 2013.

LU, H. et al. Duodenal ulcer promoting gene of Helicobacter pylori. **Gastroenterology**, v. 128, n. 4, p. 833-848, 2005.

- MANNICK, E. E. et al. Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine, and apoptosis in *Helicobacter pylori* gastritis: effect of antibiotics and antioxidants. **Cancer Research**, v. 56, n. 14, p. 3238-3243, 1996.
- MARTÍNEZ, D.; OTERO, W.; RICAURTE, O. Impacto del sistema OLGA en la detección de gastritis crónica atrófica en Colombia: un estudio de casos y controles. **Revista Colombiana de Gastroenterología**, v. 31, n. 4, p. 360-367, 2016.
- MATHEWOS, B.; MOGES, B.; DAGNEW, M. Seroprevalence and trend of *Helicobacter pylori* infection in Gondar University Hospital among dyspeptic patients, Gondar, North West Ethiopia. **BMC Research Notes**, v. 6, n. 1, p. 1-4, 2013.
- MATOS, J. I. et al. *Helicobacter pylori* CagA and VacA genotypes and gastric phenotype: a meta-analysis. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 25, n. 12, p. 1431-1441, 2013.
- MATSUO, Y.; KIDO, Y.; YAMAOKA, Y. *Helicobacter pylori* Outer Membrane Protein-Related Pathogenesis. **Toxins**, v. 9, n. 3, p. 101, 2017.
- MC CLAIN, M. S.; BECKETT, A. C.; COVER, T. L. *Helicobacter pylori* vacuolating toxin and gastric cancer. **Toxins**, v. 9, n. 10, p. 316, 2017.
- MOAYYEDI, P. M. et al. ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia. **Official Journal of the American College of Gastroenterology ACG**, v. 112, n. 7, p. 988-1013, 2017.
- MONCAYO ORTIZ, J. I. et al. Evaluación de diferentes pruebas para el diagnóstico de *H. pylori*. **Investigaciones Andina**, v. 13, n. 23, p. 297-311, 2011.
- MONSON, J. R.; WEISER, M. R. **Sabiston Textbook of Surgery**, The Biological Basis of Modern Surgical Practice, New York, USA, 2007. 2353 p. ISBN 9781416036753.
- MONTERO-OLEAS, N. et al. The remarkable geographical pattern of gastric cancer mortality in Ecuador. **Cancer epidemiology**, v. 51, p. 92-97, 2017.
- MORGAN, C. et al. Detection of p53 mutations in precancerous gastric tissue. **British Journal of Cancer**, v. 89, n. 7, p. 1314, 2003.
- MOSS, S. F. The clinical evidence linking *Helicobacter pylori* to gastric cancer. **Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology**, v. 3, n. 2, p. 183-191, 2017.
- MULLIS, K. et al. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. **Cold Spring Harbor Laboratory Press symposia on quantitative biology**, v. 51, p. 263-273, 1986.
- MURATA-KAMIYA, N. et al. *Helicobacter pylori* exploits host membrane phosphatidylserine for delivery, localization, and pathophysiological action of the CagA oncoprotein. **Cell Host and Microbe**, v. 7, n. 5, p. 399-411, 2010.
- NDIP, R. N. et al. *Helicobacter pylori* antigens in the faeces of asymptomatic children in the Buea and Limbe health districts of Cameroon: a pilot study. **Tropical Medicine & International Health**, v. 9, n. 9, p. 1036-1040, 2004.

- NOMURA, A. M. et al. Helicobacter pylori CagA seropositivity and gastric carcinoma risk in a Japanese American population. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 186, n. 8, p. 1138-1144, 2002.
- NOTO, J. M. et al. Iron deficiency accelerates Helicobacter pylori-induced carcinogenesis in rodents and humans. **The Journal of Clinical Investigation**, v.123, n.1, p. 479–492, 2012.
- NOTO, J. M. et al. Strain-specific suppression of microRNA-320 by carcinogenic Helicobacter pylori promotes expression of the antiapoptotic protein Mcl-1. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 305, n. 11, p. G786-G796, 2013.
- OLBERMANN, P. et al. A global overview of the genetic and functional diversity in the Helicobacter pylori cag pathogenicity Island. **PLoS Genetics**, v. 6, n. 8, p. e1001069, 2010.
- OLING, M. et al. Prevalence of Helicobacter pylori in dyspeptic patients at a tertiary hospital in a low resource setting. **BMC Research Notes**, v. 8, n. 1, p. 1-6, 2015.
- OLIVEROS, R. et al. Cáncer gástrico: una enfermedad prevenible. Estrategias para intervención en la historia natural. **Revista Colombiana de Gastroenterología**, v. 34, n. 2, p. 177-189, 2019.
- OLIVEROS, R.; NAVARRERA, L. F. Diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer gástrico en Colombia desde 2004 a 2008 (REGATE-Colombia). **Revista Colombiana de Gastroenterología**, v. 27, n. 4, p. 269-274, 2012.
- ÖZTEKIN, M. et al. Overview of Helicobacter pylori Infection: Clinical Features, treatment, and nutritional aspects. **Diseases**, v. 9, n. 4, p. 66, 2021.
- PARK, J. Y. et al. Epidemiology of Helicobacter pylori and CagA-positive infections and global variations in gastric cancer. **Toxins**, v. 10, n. 4, p. 163, 2018.
- PEEK, J. R. et al. Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a Helicobacter pylori gene, iceA, that is associated with clinical outcome. **Proceedings of the Association of American Physicians**, v. 110, n. 6, p. 531-544, 1998.
- PELETEIRO, B. et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 59, n. 8, p. 1698-1709, 2014.
- PEREIRA, W. N. et al. Association among H. pylori virulence markers dupA, cagA and vacA in Brazilian patients. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 20, p. 1-5, 2014.
- PIGNATELLI, B. et al. Inducible nitric oxide synthase, anti-oxidant enzymes and Helicobacter pylori infection in gastritis and gastric precancerous lesions in humans. **European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)**, v. 7, n. 6, p. 439-447, 1998.
- PISCIONE, M. et al. Eradication of Helicobacter pylori and gastric cancer: a controversial relationship. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 630852, 2021.

PITTAYANON, R. et al. The risk of gastric cancer in patients with gastric intestinal metaplasia in 5-year follow-up. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 46, n. 1, p. 40-45, 2017.

PORMOHAMMAD, A. et al. Risk of gastric cancer in association with *Helicobacter pylori* different virulence factors: a systematic review and meta-analysis. **Microbial Pathogenesis**, v. 118, p. 214-219, 2018.

RAMÍREZ-MENDOZA, P. et al. Evaluación histopatológica de gastritis atrófica. Comparación de los sistemas Sidney y OLGA. **Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social**, v. 46, n. 2, p. 135-139, 2008.

RAMÍREZ-MENDOZA, P. et al. Estadificación de la gastritis con el sistema OLGA; prevalencia de estadios avanzados de atrofia gástrica en pacientes mexicanos. **Revista de Gastroenterología de México**, v. 76, n. 4, p. 302-308, 2011.

RAWLA, P.; BARSOUK, A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. **Gastroenterology Review/Przeegląd Gastroenterologiczny**, v. 14, n. 1, p. 26-38, 2019.

REN, S. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 37, n. 3, p. 464-470, 2022.

REYES CH, J. et al. Susceptibilidad antibiótica de *Helicobacter pylori*: un estudio de prevalencia en pacientes con dispepsia en Quito, Ecuador. **Revista Colombiana de Gastroenterología**, v. 32, n. 4, p. 305-310, 2017.

RODRÍGUEZ-BURNEO, N. et al. Análisis molecular de *Helicobacter pylori* (genes de patogenicidad) en biopsias gástricas de pacientes de la Sierra y Oriente Ecuatorianos. **Revista Ecuatoriana de Medicina Eugenio Espejo**, v. 7, n. 11, p. 1-7, 2019.

ROLDÁN, I. J.; CASTAÑO, R.; NAVAS, M. C. Mutaciones del gen ARN ribosómico 23S de *Helicobacter pylori* asociadas con resistencia a claritromicina en pacientes atendidos en una unidad de endoscopia de Medellín, Colombia. **Biomédica**, v. 39, p. 117-129, 2019.

ROLLAN, A. et al. Non-invasive diagnosis of gastric mucosal atrophy in an asymptomatic population with high prevalence of gastric cancer. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 12, n. 44, p. 7172, 2006.

ROLLÁN, A. et al. Diagnóstico precoz de cáncer gástrico: Propuesta de detección y seguimiento de lesiones premalignas gástricas: protocolo ACHED. **Revista Médica de Chile**, v. 142, n. 9, p. 1181-1192, 2014.

RUGGE, M. et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. **Gut**, v. 56, n. 5, p. 631-636, 2007.

RUGGE, M. et al. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 17, n. 41, p. 4596, 2011.

- SAHARA, S. et al. Role of *Helicobacter pylori* cagA EPIYA motif and vacA genotypes for the development of gastrointestinal diseases in Southeast Asian countries: a meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 223, 2012.
- SALIH, A. M. et al. The distribution of cagA and dupA genes in *Helicobacter pylori* strains in Kurdistan region, northern Iraq. **Annals of Saudi Medicine**, v. 33, n. 3, p. 290-293, 2013.
- SALLAS, M. L., et al. Status (on/off) of oipA gene: Their associations with gastritis and gastric cancer and geographic origins. **Archives of microbiology**, v. 201, n. 1, p. 93-97, 2019.
- SELBACH, M. et al. Src is the kinase of the *Helicobacter pylori* CagA protein in vitro and in vivo. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 9, p. 6775-8, 2002.
- SEPULVEDA, A. R. et al. CpG methylation and reduced expression of O6-methylguanine DNA methyltransferase is associated with *Helicobacter pylori* infection. **Gastroenterology**, v. 138, n. 5, p. 1836-1844, 2010.
- SHARNDAMA, H. C.; MBA, I. E. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. **Brazilian Journal of Microbiology**, p. 1-18, 2022.
- SHETTY, V. et al. Profile of *Helicobacter pylori* cagA & vacA genotypes and its association with the spectrum of gastroduodenal disease. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 39, n. 4, p. 495-499, 2021.
- SHEU, S. M. et al. Presence of iceA1 but not cagA, cagC, cagE, cagF, cagN, cagT, or orf13 genes of *Helicobacter pylori* is associated with more severe gastric inflammation in Taiwanese. **Journal of the Formosan Medical Association= Taiwan Yi Zhi**, v. 101, n. 1, p. 18-23, 2002.
- SHEU, B. S. et al. Host gastric Lewis expression determines the bacterial density of *Helicobacter pylori* in babA2 genopositive infection. **Gut**, v. 52, n. 7, p. 927-932, 2003.
- SHEU, S. M. et al. *H. pylori* clinical isolates have diverse babAB genotype distributions over different topographic sites of stomach with correlation to clinical disease outcomes. **BMC Microbiology**, v. 12, n. 1, p. 89, 2012.
- SHIOTA, S. et al. *Helicobacter pylori* from gastric cancer and duodenal ulcer show same phylogeographic origin in the Andean region in Colombia. **PloS One**, v. 9, n. 8, p. e105392, 2014.
- SHIOTA, S. et al. *Helicobacter pylori* iceA, clinical outcomes, and correlation with cagA: a meta-analysis. **PloS One**, v. 7, n. 1, p. e30354, 2012.
- SHIOTA, S. et al. Systematic review and meta-analysis: the relationship between the *Helicobacter pylori* dupA gene and clinical outcomes. **Gut Pathogens**, v. 2, n. 1, p. 1-6, 2010.
- SIGAL, M. et al. *Helicobacter pylori* activates and expands Lgr5+ stem cells through direct colonization of the gastric glands. **Gastroenterology**, v. 148, n. 7, p. 1392-1404, 2015.

SIPPONEN, P.; GRAHAM, D. Y. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 42, n. 1, p. 2-10, 2007.

SMITH, A. et al. Health-related quality of life of adolescent and young adult patients with cancer in the United States: the Adolescent and Young Adult Health Outcomes and Patient Experience study. **Journal of clinical oncology**, v. 31, n. 17, p. 2136, 2013.

ŠTERBENC, A. et al. Helicobacter pylori virulence genes. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 25, n. 33, p. 4870, 2019.

SUGIMOTO, M.; YAMAOKA, Y. The association of vacA genotype and Helicobacter pylori-related disease in Latin American and African populations. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 15, n. 9, p. 835-842, 2009.

SUGIMOTO, M.; ZALI, M. R.; YAMAOKA, Y. The association of vacA genotypes and Helicobacter pylori-related gastroduodenal diseases in the Middle East. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 28, n. 10, p. 1227-1236, 2009.

SUNG, J. K. Diagnosis and management of gastric dysplasia. **The Korean Journal of Internal Medicine**, v. 31, n. 2, p. 201, 2016.

SÝKORA, J. et al. Epidemiology of Helicobacter pylori infection in asymptomatic children: a prospective population-based study from the Czech Republic. Application of a monoclonal-based antigen-in-stool enzyme immunoassay. **Helicobacter**, v. 14, n. 4, p. 286-297, 2009.

TABASSAM, F. H.; GRAHAM, D.Y.; YAMAOKA, Y. OipA plays a role in Helicobacter pylori-induced focal adhesion kinase activation and cytoskeletal re-organization. **Cellular Microbiology**, v. 10, n. 4, p. 1008-1020, 2008.

TAMMER, I. et al. Activation of Abl by Helicobacter pylori: a novel kinase for CagA and crucial mediator of host cell scattering. **Gastroenterology**, v. 132, n. 4, p. 1309-19, 2007.

TORRES, J. et al. Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America. **Cancer Causes & Control**, v. 24, n. 2, p. 249-256, 2013.

TORRES, K. et al. Study of the oipA genetic diversity and EPIYA motif patterns in cagA-positive Helicobacter pylori strains from Venezuelan patients with chronic gastritis. **Microbial Pathogenesis**, v. 76, p. 26-32, 2014.

UEHARA, G. et al. Edad óptima para el despistaje endoscópico de cáncer gástrico en pacientes con dispepsia sin síntomas de alarma. **Revista de Gastroenterología del Perú**, v. 27, n. 4, p. 339-348, 2007.

VALENZUELA ZAPATA, S. L. **Estudio epidemiológico en la población ecuatoriana de los factores de riesgo asociados a la infección con helicobacter pylori**. Tesis (Ingeniero en procesos Biotecnológicos) – Colegio de Ciencias Biológicas y Ambientales. Universidad San Francisco de Quito, Quito - Ecuador, 2016. Disponible en: <http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/5905>. Acceso en: 21 ago. 2022.

VÁZQUEZ BUITRÓN, P. C. **Prevalencia por infección por *Helicobacter pylori* y asociación con patologías gástricas en pacientes adultos de chequeo ejecutivo desde enero del 2010 hasta septiembre del 2012 del Hospital Metropolitano de Quito-Ecuador.** Tesis (Médico) – Colegio de Ciencias de la Salud. Universidad San Francisco de Quito, Quito - Ecuador, 2013. Disponible en: <http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/1503>. Acceso en: 21 ago. 2022.

WANG, Y. K. et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 21, n. 40, p. 11221, 2015.

WARREN, J. R.; MARSHALL, B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. **The Lancet**, v. 321, n. 8336, p. 1273-1275, 1983.

WINTER, J. A. et al. A role for the vacuolating cytotoxin, VacA, in colonization and *Helicobacter pylori*-induced metaplasia in the stomach. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 210, p. 954-963, 2014.

WONG, M. C. et al. Global incidence and mortality of gastric cancer, 1980-2018. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 7, p. e2118457, 2021.

WROBLEWSKI, L. E.; PEEK JR, R. M.; WILSON, K. T. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 23, n. 4, p. 713-739, 2010.

XU, Q.; BLASER, M. J. Promoters of the CATG-specific methyltransferase gene hpyIM differ between iceA1 and iceA2 *Helicobacter pylori* strains. **Journal of Bacteriology**, v. 183, n. 13, p. 3875-3884, 2001.

XUE, Z. et al. Geographic distribution of the cagA, vacA, iceA, oipA and dupA genes of *Helicobacter pylori* strains isolated in China. **Gut Pathogens**, v. 13, n. 1, p. 1-11, 2021.

YAHIRO, K. et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein-1 (LRP1) mediates autophagy and apoptosis caused by *Helicobacter pylori* VacA. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, p. 31104-31115, 2012.

YAMAOKA, Y. Roles of *Helicobacter pylori* BabA in gastroduodenal pathogenesis. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 14, n. 27, p. 4265, 2008.

YAMAOKA, Y. et al. Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. **Gastroenterology**, v. 123, n. 2, p. 414-424, 2002.

YAMAOKA, Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 7, n. 11, p. 629-641, 2010.

YOON, H.; KIM, N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer. **Gut and Liver**, v. 9, n. 1, p. 5, 2015.

YUCEL, O.; SAYAN, A.; YILDIZ, M. The factors associated with asymptomatic carriage of *Helicobacter pylori* in children and their mothers living in three socio-economic settings. **Japanese Journal of Infectious Diseases**, v. 62, n. 2, p. 120-124, 2009.

ZAMANI, M. et al. Role of food in environmental transmission of *Helicobacter pylori*. **Caspian Journal of Internal Medicine**, v. 8, n. 3, p. 146, 2017.

ZAMANI, M. et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 47, n. 7, p. 868-876, 2018.

ZAMBON, C. F. et al. *Helicobacter pylori* babA2, cagA, and s1 vacA genes work synergistically in causing intestinal metaplasia. **Journal of Clinical Pathology**, v. 56, n. 4, p. 287-291, 2003.

ZATERKA, S. et al. Factors related to *Helicobacter pylori* prevalence in an adult population in Brazil. **Helicobacter**, v. 12, n. 1, p. 82-88, 2007.

ZHAO, Q. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* babA, oipA, sabA, and homB genes in isolates from Chinese patients with different gastroduodenal diseases. **Medical Microbiology and Immunology**, v. 209, n. 5, p. 565-577, 2020.

ZULLO, A. et al. Intestinal metaplasia surveillance: searching for the road-map. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 19, n. 10, p. 1523, 2013.

APÉNDICE A - Formulario de consentimiento informado

“Genotipo de *Helicobacter pylori* y su asociación con hallazgos clínicos e histopatológicos en pacientes atendidos en el Área de Endoscopia Digestiva del Hospital General Docente de Calderón durante el primer semestre del año 2020”.

Quito D.M,del 202..

Este formulario de Consentimiento informado va dirigido a los pacientes que serán sometidos a endoscopia digestiva alta más biopsias gástricas endoscópicas en el Área de Endoscopia Digestiva del Hospital General Docente de Calderón, a quienes se les ha invitado a participar en la investigación: **“Genotipo de *Helicobacter pylori* y su asociación con hallazgos clínicos e histopatológicos en pacientes atendidos en el Área de Endoscopia Digestiva del Hospital General Docente de Calderón durante el primer semestre del año 2020”.**

A.- Información del estudio.-

1. NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL Y PATROCINADOR:

Dr. Cesar Santiago Bustos Fraga

Médico Tratante de Gastroenterología Hospital General Docente de Calderón

Docente Universidad Central del Ecuador

2. CENTRO QUE REALIZA LA INVESTIGACION: Hospital General Docente de Calderón – Instituto de Biomedicina, Universidad Central del Ecuador y Universidad de Sao Paulo, Brasil.

3. PROPÓSITO DEL ESTUDIO: Determinar el conjunto de genes de la bacteria *Helicobacter pylori* mediante una técnica llamada reacción en cadena de la polimerasa si es que usted se encuentra infectado por este microorganismo. De esta manera lograr identificar cual gen o conjunto de genes se relaciona con el desarrollo de complicaciones graves para su salud.

4. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA O VOLUNTARIEDAD: Usted puede voluntariamente aceptar o rechazar participar en esta investigación; y si usted inicialmente acepta; puede posteriormente retractarse y retirarse de la misma en cualquier momento que usted decida sin que esto interfiera en su atención médica directa, ni se tomen represalias por tal acto, ni tampoco esto dará lugar a indemnizaciones para cualquiera de las partes. En caso de que usted decida dejar de formar parte de la investigación al firmar la revocatoria del consentimiento informado, tanto el material biológico (sus biopsias gástricas), sus datos recolectados y aquellos datos generados del procesamiento de sus muestras serán destruidos y eliminados; y no podrán ser utilizados para ningún fin. El hecho de producirse dicha revocación no supone ningún cambio en la relación con su médico ni perjuicio alguno en su diagnóstico/tratamiento y/o seguimiento.

5. PROCEDIMIENTO QUE SE REALIZARA: Usted será sometido al estudio endoscopia digestiva alta; la misma que fue generada por diversos síntomas/signos; y solicitada por diferentes profesionales, el estudio puede ser realizado en forma programada o urgente, así como también puede ser realizada bajo sedación anestésica o sin sedación. Durante el estudio endoscópico en forma rutinaria se tomarán cinco biopsias de la mucosa gástrica, es decir del recubrimiento interno de su estómago, que serán analizadas al microscopio para identificar si usted está infectado por la bacteria *Helicobacter pylori*. Si usted desea participar en esta investigación se tomará una muestra adicional de biopsia gástrica, en total serán seis; y en caso de estar infectado por la bacteria, en ésta muestra se detectará que genes posee el microorganismo.

Si usted no se encuentra infectado su muestra se desechará. Cabe mencionar que la realización de la endoscopia digestiva alta más la toma de las cinco biopsias se realiza como práctica habitual y su examen ya ha sido solicitado por su médico; si usted acepta participar, lo solicitado es permitir la toma de una biopsia gástrica adicional a las cinco, completar una encuesta y permitirnos recopilar el diagnóstico final de sus informes de endoscopia digestiva e informe histopatológico de biopsias gástricas.

Para ser incluido en el estudio debe cumplir los siguientes criterios:

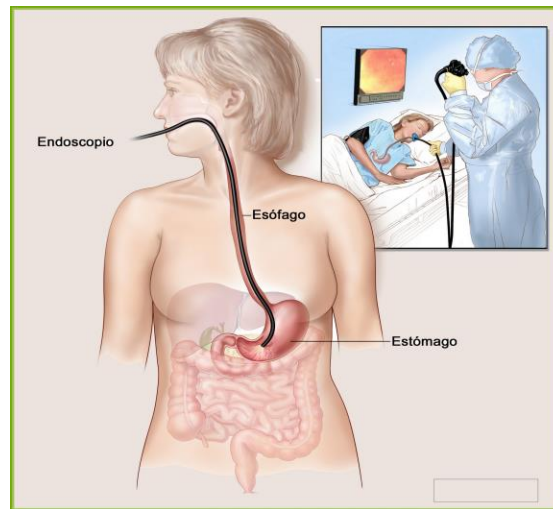
- Aceptar en forma voluntaria formar parte de la investigación mediante la firma del documento de consentimiento informado.
- Ser mayor de 18 años de edad.
- Si usted es adulto mayor de 65 años de edad debe entender a cabalidad este documento y aceptar su participación en forma voluntaria.
- Manifestar con veracidad las preguntas de una encuesta diseñada para recopilar datos personales y los motivos por el que se realizará el procedimiento endoscópico.

Usted no podrá participar en el estudio si cumple alguno de los siguientes criterios:

- No aceptar en forma voluntaria su participación en el estudio descrito y por lo tanto no firmar este documento.
- Presentar cualquier clase de limitación sea ésta física y/o psicológica, que dificulten la comprensión/entendimiento de este documento y por lo tanto de firmar el consentimiento informado.
- Ser menor de 18 años de edad.
- No informar en forma veraz sus datos personales y los motivos por los cuales se realizará el estudio endoscópico.
- Encontrarse recibiendo tratamiento con medicamentos del grupo de los inhibidores de bomba de protones (omeprazol) o antibióticos durante el mes previo a la realización de la endoscopia digestiva alta.
- Haber recibido durante el último año tratamiento de erradicación para *Helicobacter pylori* (para matar la bacteria).

6. DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO: La endoscopia digestiva alta más la toma de biopsias consiste en introducir a través de su boca una manguera flexible que posee en la punta una luz y una cámara que permite observar el interior de su esófago, estómago y la porción inicial del intestino. El examen tiene una duración aproximada de 10 minutos y durante el mismo se extraen seis pequeños fragmentos de 2 o 3 mm de diámetro mayor del recubrimiento interno de su estómago. Los responsables de su realización son los Médicos Tratantes de Gastroenterología del Hospital General Docente de Calderón y se realizará en el Área de Endoscopia Digestiva del Hospital de Calderón. Durante el estudio endoscópico en forma rutinaria se tomarán cinco biopsias de la mucosa gástrica, es decir del recubrimiento interno de su estómago, que serán analizadas al microscopio para identificar si usted está infectado por la bacteria *Helicobacter pylori* lo que se realizará en el Departamento de Anatomía Patológica por los Médicos Tratantes de Anatomía Patológica del Hospital General Docente de Calderón. Si usted desea participar en esta investigación se tomará una muestra adicional de biopsia gástrica que corresponde a una muestra biológica humana, la toma de ésta muestra será también realizada por el médico gastroenterólogo y será analizada en caso de estar infectado por la bacteria *Helicobacter pylori* en el Instituto de Investigación en Biomedicina de la Universidad Central del Ecuador, si usted no está

infectado su muestra se desechará. Si su muestra de biopsia gástrica está infectada se determinará que genes posee la bacteria a través de un método de biología molecular denominada reacción en cadena de la polimerasa o también conocido por sus siglas en inglés como *PCR*, una vez detectados los genes si muestra será desechada sin realizar ningún otro análisis. El personal responsable del análisis genético y el desecho final de las muestras son los Ingenieros Josselin Vicuña y Marco Salinas que laboran en el Instituto de Investigación en Biomedicina. Por ningún motivo su muestra de biopsia gástrica será exportada al extranjero.



7. **RIESGOS:** Los potenciales riesgos del procedimiento endoscópico son sangrado y/o perforación del esófago, estómago o intestino delgado que sucede en aproximadamente uno de cada 10.000 estudios; en el caso que ocurra un daño o complicación si se trata de sangrado se realizará durante el mismo procedimiento endoscópico el tratamiento para controlarlo que sea necesario, en forma inmediata por el médico tratante de gastroenterología; y si se trata de perforación, el tratamiento será quirúrgico; es decir, será indispensable la realización de una intervención quirúrgica en el mismo Hospital General Docente de Calderón para reparar la lesión, la misma que será realizada en forma confiable y emergente con el fin de velar por su seguridad y su vida. En caso de que algún participante requiera atención médica producto de alguna complicación durante el procedimiento de la toma de la biopsia gástrica través de la endoscopia; la cirugía o la atención que requiera será solventada a la brevedad y los gastos correrán a cargo en su totalidad del investigador principal, Cesar Santiago Bustos Fraga.
8. **BENEFICIOS:** Esta prueba es útil para diagnosticar inflamaciones del esófago (esofagitis) y del estómago (gastritis), así como tumores y úlceras. Ayuda a determinar el origen de ciertos síntomas, como la acidez debida al reflujo gastroesofágico, la dificultad para tragar, los dolores abdominales recurrentes, las náuseas y los vómitos frecuentes y la mala digestión; así como determinar la causa de un sangrado digestivo, el mismo que se manifiesta mediante vómitos de sangre (también llamado hematemesis), anemia o heces negras (también llamadas melenas); de tal manera que se asegura la atención necesaria y oportuna para la detección de cualquiera de estas enfermedades. Mediante el estudio de investigación a realizarse nos permitirá determinar la carga genética de la bacteria *Helicobacter pylori* frecuente en nuestro medio y cuál de ellas es la más dañina con el fin de tratar oportunamente la infección y sobre todo prevenirla. Una vez concluido el estudio de investigación todos los participantes que deseen tendrán acceso a los hallazgos de la investigación; y éstos serán explicados personalmente por el investigador

principal Cesar Santiago Bustos Fraga con la respectiva consejería médica. Los hallazgos generales, la interpretación de los mismos y las conclusiones del estudio estarán disponibles por escrito en un documento diseñado para el efecto, a partir del 01 de marzo del año 2021, el mismo que puede ser retirado en forma física del Área de Endoscopia Digestiva del Hospital de Calderón en el horario de lunes a viernes de 07h00 a 15h30; y en caso de ser requerido, éstos hallazgos pueden ser expuestos por el investigador, Cesar Santiago Bustos Fraga en el Área de Endoscopia Digestiva del Hospital de Calderón durante todo el mes de marzo del año 2021 de lunes a viernes de 13h30 a 15h30.

9. **COSTOS:** Los costos de la presente investigación serán completamente autofinanciados por el Investigador titular, Cesar Santiago Bustos Fraga.
10. **CONFIDENCIALIDAD:** Consta el compromiso escrito en el presente documento de no utilizar ninguno sus nombres ni apellidos por ningún motivo. Para el registro de los respectivos datos de interés en su lugar se ingresará un número asignado de acuerdo a un número de registro asignado en forma secuencial de ingreso al estudio de investigación que se colocará en la encuesta de recolección de datos, así como sus diagnósticos tanto de los reportes de endoscopia digestiva y estudio histopatológico se mantendrán en anonimato. De esta manera se respeta su confidencialidad. Adicionalmente expreso que los investigadores y el personal técnico y asistentes se declaran libres de cualquier tipo de conflicto de intereses para el desarrollo e implementación de este estudio de investigación. Toda la información recopilada será través de los formularios numerados sin incluir nombres y serán codificados por computadoras, eliminando la información de identificación individual de todos los participantes. La única forma de vincular la información de los datos con el genotipo de la bacteria en caso de estar infectado, será a través del número secuencial de ingreso al estudio asignado a cada participante.
11. **RESULTADOS ESPERADOS:** Este estudio tiene como finalidad descubrir los genes de la bacteria *Helicobacter pylori* que más daño causan; y relacionarlas con los diferentes hallazgos anormales descubiertos en los estudios de la endoscopia digestiva alta y el estudio histopatológico de las biopsias gástricas. Con el fin de detectar infecciones iniciales a través de métodos diagnósticos oportunos y tratar eficazmente infección por *Helicobacter pylori* además de prevenir complicaciones y ahorrar recursos al Estado Ecuatoriano, previniendo complicaciones graves para la salud de los ciudadanos.
12. **COMPENSACION:** No existe ningún tipo de compensación económica por la participación en el estudio. Una vez concluido el estudio la información que arroje la investigación será difundida por el investigador a través de un informe escrito; y si alguno de los participantes desea aclaratorias y tiene dudas al respecto, el investigador informará personalmente en forma clara y comprensible los hallazgos.
13. **TELÉFONOS DE CONTACTO:** Número de teléfono celular del Investigador Principal y Patrocinador de la investigación, Dr. Cesar Santiago Bustos Fraga 0997612831, lugar de trabajo Hospital General Docente de Calderón Áreas Clínicas – Gastroenterología – Ministerio de Salud Pública del Ecuador, horario de trabajo de 07h00 a 15h30, de lunes a viernes, sitio de contacto con el investigador Área de Endoscopia digestiva ubicada en el subsuelo 1 junto al Servicio de Emergencias de 12h00 a 15h30. Número de teléfono de domicilio del promotor de la investigación 02 2 377493. Correos institucionales: Hospital General Docente de Calderón: cesar.bustos@hgdc.gob.ec; Universidad Central del Ecuador: csbustos@uce.edu.ec; Universidad de Sao Paulo- Brasil: sbustosfraga@usp.br. Correo personal sbustosfraga@yahoo.com.

Número de teléfono del Subcomité de Ética de Investigaciones en Seres Humanos (SEISH) de la Universidad Central del Ecuador teléfono 3216365, correo electrónico institucional para contacto: gmrea@uce.edu.ec. Presidente Sr. Dr. Fernando Salazar Manosalvas, correo electrónico institucional: fmsalazar@uce.edu.ec. Secretaria Srta. María Soledad Bastidas, correo electrónico institucional: msbastidas@uce.edu.ec.

CONSENTIMIENTO INFORMADO: “Genotipo de *Helicobacter pylori* y su asociación con hallazgos clínicos e histopatológicos en pacientes atendidos en el Área de Endoscopia Digestiva del Hospital General Docente de Calderón durante el primer semestre del año 2020”.

Yo,portador de la cédula de ciudadanía número, por mis propios y personales derechos declaro he leído este formulario de consentimiento y he discutido ampliamente el investigador los procedimientos descritos anteriormente.

Entiendo que seré sometido a la realización de una endoscopia digestiva alta más biopsias gástricas comprendo que se tomará una biopsia adicional para el estudio de los genes de la bacteria *Helicobacter pylori*, en el caso de estar infectado ésta será analizada para determinar los genes bacterianos; así como también comprendo y acepto que deberé completar una encuesta y que de mi historia clínica será recopilado el diagnóstico final del estudio endoscopia digestiva alta y el diagnóstico final del informe histopatológico de biopsias gástricas.

Entiendo que los beneficios de la investigación que se realizará serán para la sociedad y que la información proporcionada se mantendrá en absoluta reserva y confidencialidad; y será utilizada exclusivamente con fines académicos y de investigación.

Dejo expresa constancia que he tenido la oportunidad de hacer preguntas sobre todos los aspectos de la investigación, las mismas que han sido contestadas a mi entera satisfacción en términos claros, sencillos y de fácil entendimiento.

Declaro que se me ha proporcionado la información, teléfonos de contacto del investigador titular y del Sub Comité de Ética de Investigaciones en Seres Humanos de la Universidad Central del Ecuador a quienes podré contactar en cualquier momento, en caso de surgir alguna duda o pregunta, las mismas serán contestadas verbalmente, o, si yo deseo, con un documento escrito.

Comprendo que se me informará de cualquier nuevo hallazgo que se desarrolle durante el transcurso de esta investigación.

Comprendo que la participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento, sin que esto genere derecho de indemnización para cualquiera de las partes.

Comprendo que, si me enfermo o lastimo como consecuencia de la participación en esta investigación, se me proveerá de cuidados médicos y que el costo que esto demando corre a cuenta del investigador principal, Cesar Santiago Bustos Fraga.

Entiendo que los gastos en los que se incurra durante la investigación serán asumidos por el investigador titular.

Comprendo que las biopsias tomadas de mi estómago son muestras biológicas humanas, y serán utilizadas para determinar los genes del *Helicobacter pylori* y que una vez realizado el estudio el material biológico por el Instituto de Investigación de Biomedicina Rodrigo Fierro Benítez de la Universidad Central del Ecuador; éste será almacenado durante un lapso de 5 años, sus custodios en el Instituto de Investigación de Biomedicina no permitirán su uso en ninguna otra investigación adicional; luego de transcurridos 5 años de la culminación del estudio, las muestras serán desechadas. Comprendo que por ningún motivo mi biopsia gástrica será exportada al exterior.

Por último, he sido informado que al término de la presente investigación el resumen de los resultados y conclusiones estarán disponibles para mi conocimiento en forma clara y comprensible; y podré inclusive disponer de un ejemplar impreso que describirá los hallazgos, el mismo que lo podré retirar del área de endoscopia del Hospital General Docente de Calderón a partir del 01 de marzo del 2021; y en caso de dudas y de ser necesario las principales conclusiones serán explicadas personalmente por el investigador principal.

En virtud de lo anterior declaro que: he leído la información proporcionada; se me ha informado ampliamente del estudio antes mencionado, con sus riesgos y beneficios; se han resuelto a mi entera satisfacción todas las preguntas que he realizado; y, que la identidad, historia clínica y los datos relacionados con el estudio de investigación se mantendrán bajo absoluta confidencialidad, excepto en los casos determinados por la Ley, por lo que **SI CONSIENTO** voluntariamente participar en esta investigación en calidad de participante, entendiéndolo que puedo retirarme de ésta en cualquier momento sin que esto genere indemnizaciones de tipo alguno para cualquiera de las partes.

Nombre del Participante:

Cédula de ciudadanía:

Firma o huella digital

Fecha: Quito, DM (día)... de (mes)..... de (año).....

En caso de que el participante NO SE ENCUENTRE EN CAPACIDAD DE DAR SU CONSENTIMIENTO se incluye dos testigos.

Testigo No. 1

Nombre del testigo:

Cédula de ciudadanía:

Firma o huella digital

Fecha: Quito, DM (día)... de (mes)..... de (año).....

Testigo No. 2

Nombre del testigo:

Cédula de ciudadanía:

Firma o huella digital

Fecha: Quito, DM (*día*)... de (*mes*)..... de (*año*).....

Yo, Cesar Santiago Bustos Fraga, en mi calidad de *Investigador*, dejo expresa constancia de que he proporcionado toda la información referente a la investigación que se realizará y que he explicado completamente en lenguaje claro, sencillo y de fácil entendimiento a(nombres completos del participante) su calidad de participante como paciente del Hospital General Docente de Calderón, la naturaleza y propósito del estudio antes mencionado y los riesgos que están involucrados en el desarrollo del mismo. Confirmando que el participante ha dado su consentimiento libremente y que se le ha proporcionado una copia de este formulario de consentimiento. El original de éste instrumento quedará bajo custodia del investigador y formará parte de la documentación de la investigación.

Nombre del Investigador: Cesar Santiago Bustos Fraga

Cédula de Ciudadanía: 1710800242

Firma

Fecha: Quito, DM (*día*)... de (*mes*)..... de (*año*).....

NEGATIVA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

En virtud de lo anterior declaro que: he leído la información proporcionada; se me ha informado ampliamente del estudio antes mencionado, con sus riesgos y beneficios; se han resuelto a mi entera satisfacción todas las preguntas que he realizado; y, que la identidad, historia clínica y los datos relacionados con el estudio de investigación se mantendrán bajo absoluta confidencialidad, excepto en los casos determinados por la Ley, por lo que **NO CONSIENTO** voluntariamente participar en esta investigación en calidad de participante,.

Nombre del Paciente:

Cédula de ciudadanía:

Firma o huella digital

Fecha: Quito, DM (*día*)... de (*mes*)..... de (*año*).....

REVOCATORIA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Usted como participante del estudio de investigación **“Genotipo de *Helicobacter pylori* y su asociación con hallazgos clínicos e histopatológicos en pacientes atendidos en el Área de Endoscopia Digestiva del Hospital General Docente de Calderón durante el primer semestre del año 2020”**, cedió voluntariamente material biológico (biopsia gástrica) resultante de una endoscopia digestiva alta a la que fue sometido o.

Al ceder voluntariamente dicho material biológico, el mismo se guardó en el Instituto de Investigación en Biomedicina Rodrigo Fierro Benítez para fines investigativos, tratándose las muestras de forma confidencial y anónima, según dispone al respecto la legislación vigente. Usted es libre de solicitar, en cualquier momento, por

cualquier motivo y sin tener que dar explicación alguna, la retirada de dicho material del Instituto de Biomedicina. En este caso se procedería a la devolución o a la destrucción del mismo. El hecho de producirse dicha revocación no supone ningún cambio en la relación con su médico ni perjuicio alguno en su diagnóstico/tratamiento y/o seguimiento. En caso de revocación su muestra dejará de formar parte de la investigación y los datos obtenidos hasta ese momento no formarán parte de la misma.

Esta Hoja de Información y Revocación del Consentimiento Informado se guardará con su firma.

1.- He leído la Hoja de Información y de Revocación del Consentimiento Informado que me ha sido entregada.

2.- He hablado y aclarado las posibles dudas sobre mi revocación con el investigador principal Cesar Santiago Bustos Fraga.

3.- **REVOCO EL CONSENTIMIENTO** anteriormente prestado por lo que queda sin efecto a partir de este momento.

Nombre del Paciente:

Cédula de ciudadanía:

Firma o huella digital

Fecha: Quito, DM (día)... de (mes)..... de (año).....

Relativo a los familiares/tutores/representantes legales:

El paciente nombres y apellidos....., con cédula de ciudadanía No., no tiene capacidad de decidir en este momento.

Por lo que yo, nombres y apellidos....., con cédula de ciudadanía No.y en calidad de representante legal revoco el consentimiento anteriormente prestado por lo que queda sin efecto a partir de este momento.

Nombre del Representante legal:

Cédula de ciudadanía:

Firma o huella digital

Fecha: Quito, DM (día)... de (mes)..... de (año).....

APÉNDICE B - Instrumento de colecta de datos

Proyecto de investigación: Genotipo de *Helicobacter pylori* y asociación con hallazgos clínicos e histopatológicos.

A.- Variables socio demográficas, clínicas, endoscópicas e histológicas

PARA USO EXCLUSIVO DEL INVESTIGADOR

NUMERO ASIGNADO:

Por favor responda o escoja la opción correcta de las siguientes preguntas:

1. Ha tomado en el último mes medicamentos pertenecientes al grupo de inhibidores de bomba de protones, como por ejemplo: omeprazol, lansoprazol, esomeprazol o pantoprazol:
 - a. sí
 - b. no
2. Ha recibido durante el último año tratamiento de erradicación para la infección por *Helicobacter pylori*:
 - a. sí
 - b. no

En caso que las dos preguntas previas sean contestadas con **NO** continúe con el cuestionario.

A.- Datos sociodemográficos.-

3. Edad en años cumplidos:
4. Sexo:
 - a. masculino
 - b. femenino
 - c. otro
5. Nacionalidad:
 - a. ecuatoriano
 - b. extranjero
6. Auto identificación étnica:
 - a. mestizo
 - b. negro
 - c. indígena
 - d. montubio
 - e. afrodescendiente
 - f. otro
7. Lugar de nacimiento, provincia:
8. Lugar de residencia:
 - a. provincia.....
 - b. circunscripción.....
 - c. cantón.....
 - d. parroquia.....
 - e. zona
9. Estado civil:
 - a. soltero
 - b. casado
 - c. viudo
 - d. divorciado

- e. unión libre
 - f. separado
10. Escolaridad:
- a. analfabeto
 - b. primaria
 - c. secundaria
 - d. tercer nivel

B.- Datos clínicos.-

11. Síntomas por los cuales se realiza la endoscopia:
- a. dolor abdominal si no
 - b. distensión abdominal si no
 - c. sensación de llenura si no
 - d. ardor retroesternal si no
 - e. vómito si no
 - f. vómito con sangre si no
 - g. deposiciones negras o con sangre si no
 - h. otros síntomas, favor describalos:
12. Cuánto tiempo ha permanecido con los síntomas?
13. Tiene algún síntoma de los siguientes descritos a continuación:
- a. pérdida de peso si no
 - b. dificultad para tragar si no
 - c. dolor al tragar si no
 - d. anemia si no
 - e. deposiciones negras si no
 - f. vómito con sangre si no
 - g. masa abdominal si no
 - h. crecimiento de ganglios/nódulos linfáticos si no
14. Tiene antecedente de algún familiar con cáncer de esófago o estómago si no
- En caso de tener algún familiar con cáncer gástrico o de esófago, es su:
- a. padre si no
 - b. madre si no
 - c. otro familiar, favor describalo:
15. Tiene alguna enfermedad digestiva previamente diagnosticada si no
- En caso de tenerla es alguna de las siguientes:
- a. gastritis crónica si no
 - b. esofagitis si no
 - c. úlceras gástricas o duodenales si no
 - d. tumores/ cáncer gástrico o esofágico si no
 - e. otras enfermedades digestivas, favor describala:
16. Tiene alguna enfermedad crónica previamente diagnosticada si no
- En caso de tenerla, es alguna de las siguientes:
- a. diabetes mellitus si no
 - b. hipertensión arterial si no
 - c. artritis reumatoidea si no
 - d. cardiopatía – infarto cardiaco si no
 - e. infarto cerebral si no
 - f. otras enfermedades crónicas, favor describala:
17. Toma medicación en forma periódica dentro de los últimos 3 meses, es decir todos los días si no
- En caso de hacerlo es alguno de los siguientes los medicamentos:
- a. analgésicos anti inflamatorios (ej: ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, etc) si no
 - b. aspirina si no
 - c. suplementos de potasio si no

	moderada <input type="checkbox"/>
	severa <input type="checkbox"/>
Grado de atrofia:	leve <input type="checkbox"/>
	moderada <input type="checkbox"/>
	severa <input type="checkbox"/>
	no valorable <input type="checkbox"/>
Metaplasia intestinal	presente <input type="checkbox"/>
	ausente <input type="checkbox"/>
Folículos linfoides	presente <input type="checkbox"/>
	ausente <input type="checkbox"/>
Infección <i>H. pylori</i>	presente <input type="checkbox"/>
	ausente <input type="checkbox"/>

19.2. Hallazgos histológicos en la cisura gástrica:

Grado de cronicidad:	leve <input type="checkbox"/>
	moderada <input type="checkbox"/>
	severa <input type="checkbox"/>
Grado de actividad:	leve <input type="checkbox"/>
	moderada <input type="checkbox"/>
	severa <input type="checkbox"/>
Grado de atrofia:	leve <input type="checkbox"/>
	moderada <input type="checkbox"/>
	severa <input type="checkbox"/>
	no valorable <input type="checkbox"/>
Metaplasia intestinal	presente <input type="checkbox"/>
	ausente <input type="checkbox"/>
Folículos linfoides	presente <input type="checkbox"/>
	ausente <input type="checkbox"/>
Infección <i>H. pylori</i>	presente <input type="checkbox"/>
	ausente <input type="checkbox"/>

19.3. Hallazgos histológicos en el cuerpo gástrico:

Grado de cronicidad:	leve <input type="checkbox"/>
	moderada <input type="checkbox"/>
	severa <input type="checkbox"/>
Grado de actividad:	leve <input type="checkbox"/>
	moderada <input type="checkbox"/>
	severa <input type="checkbox"/>
Grado de atrofia:	leve <input type="checkbox"/>
	moderada <input type="checkbox"/>
	severa <input type="checkbox"/>
	no valorable <input type="checkbox"/>
Metaplasia intestinal	presente <input type="checkbox"/>
	ausente <input type="checkbox"/>
Folículos linfoides	presente <input type="checkbox"/>
	ausente <input type="checkbox"/>
Infección <i>H. pylori</i>	presente <input type="checkbox"/>
	ausente <input type="checkbox"/>

Estadio OLGA	estadio O	<input type="checkbox"/>
	estadio I	<input type="checkbox"/>
	estadio II	<input type="checkbox"/>
	estadio III	<input type="checkbox"/>
	estadio IV	<input type="checkbox"/>
	no valorable	<input type="checkbox"/>

B.- Variables genéticas.-

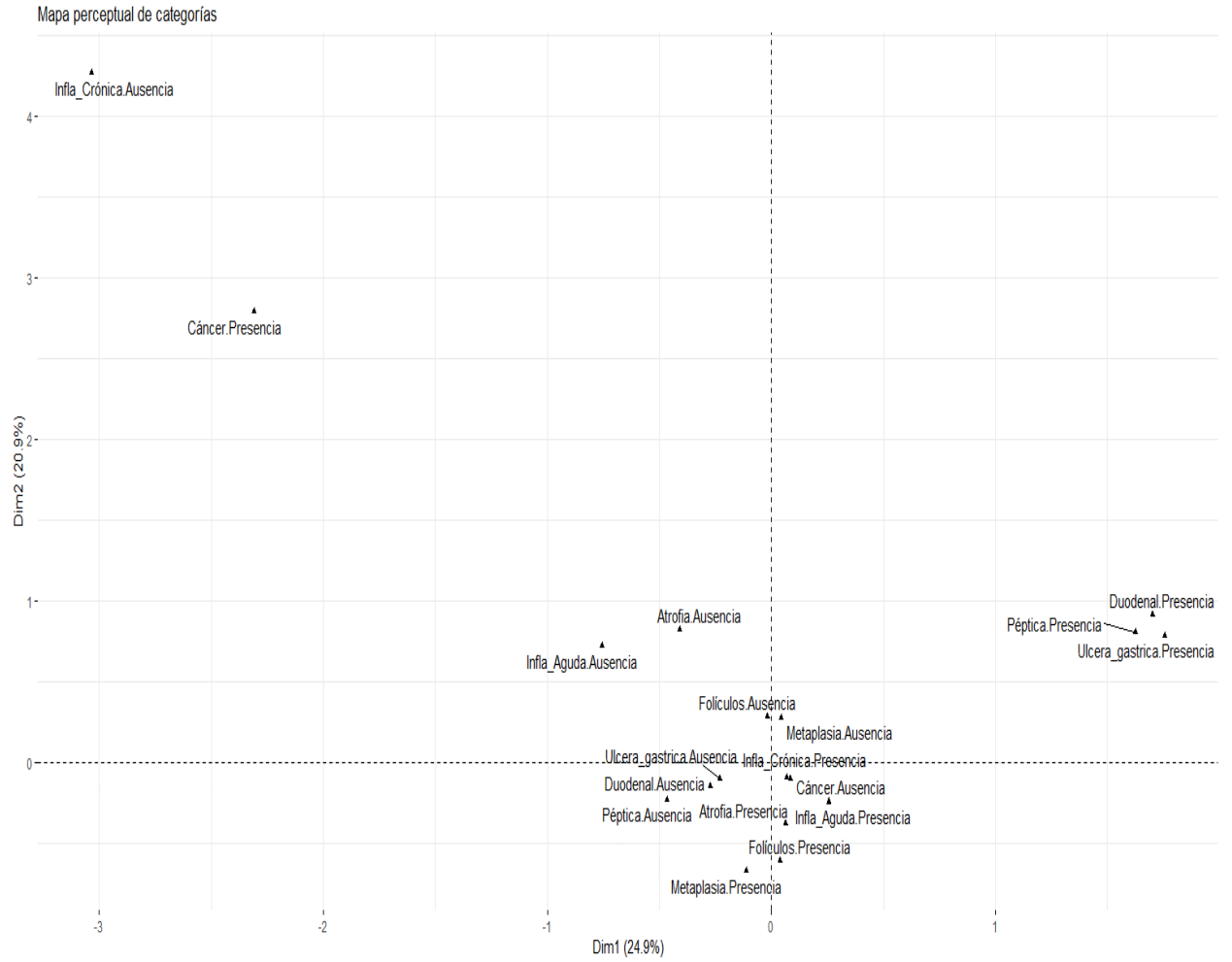
PARA USO EXCLUSIVO DEL INVESTIGADOR

NUMERO ASIGNADO:

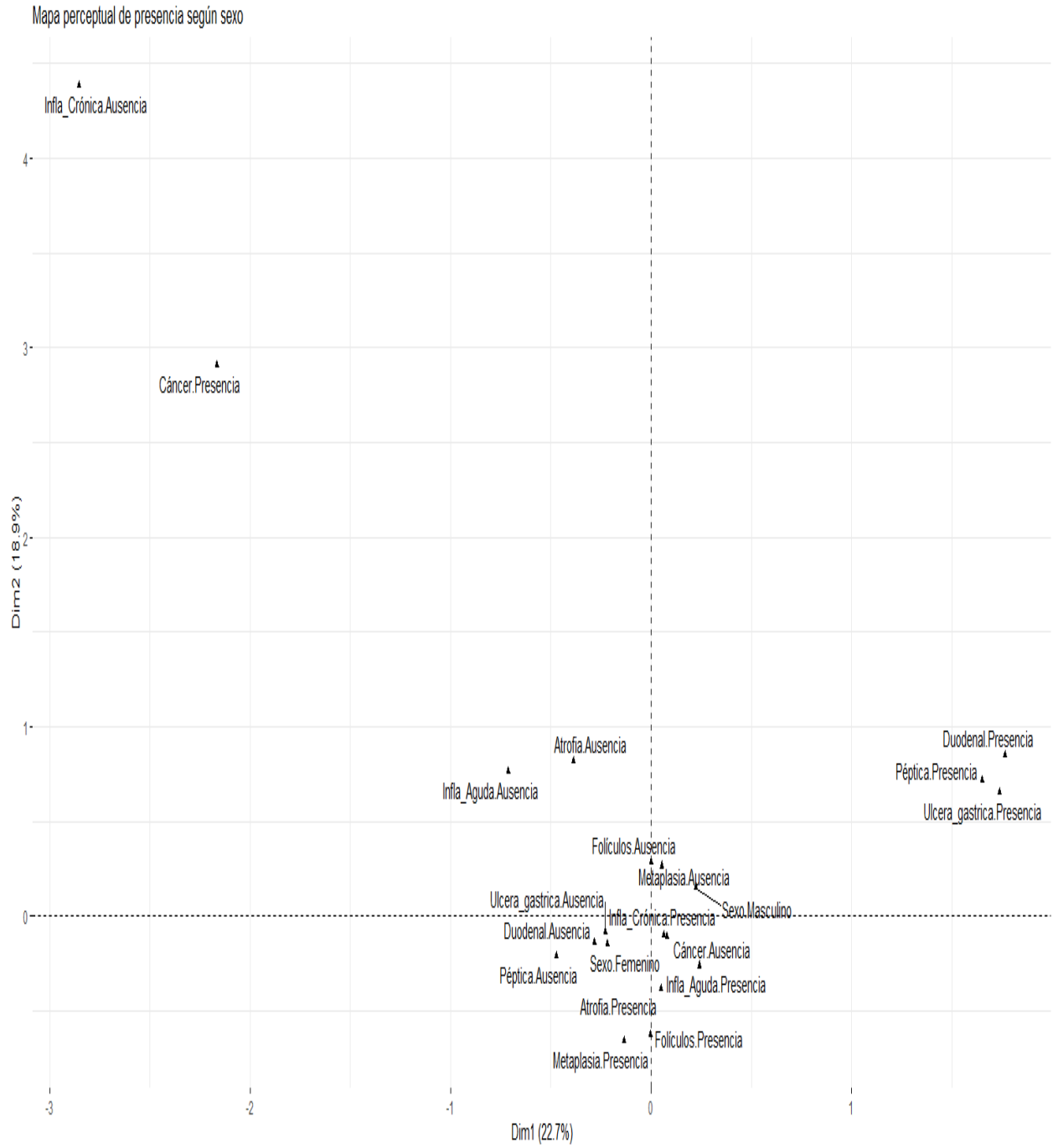
Expresión del gen

16S rRNA <i>H. pylori</i>	si	no
<i>cagA</i>	si	no
<i>vacA s1</i>	si	no
<i>vacA m1</i>	si	no
<i>babA2</i>	si	no
<i>dupA</i>	si	no
<i>iceA1</i>	si	no
<i>oipA</i>	si	no

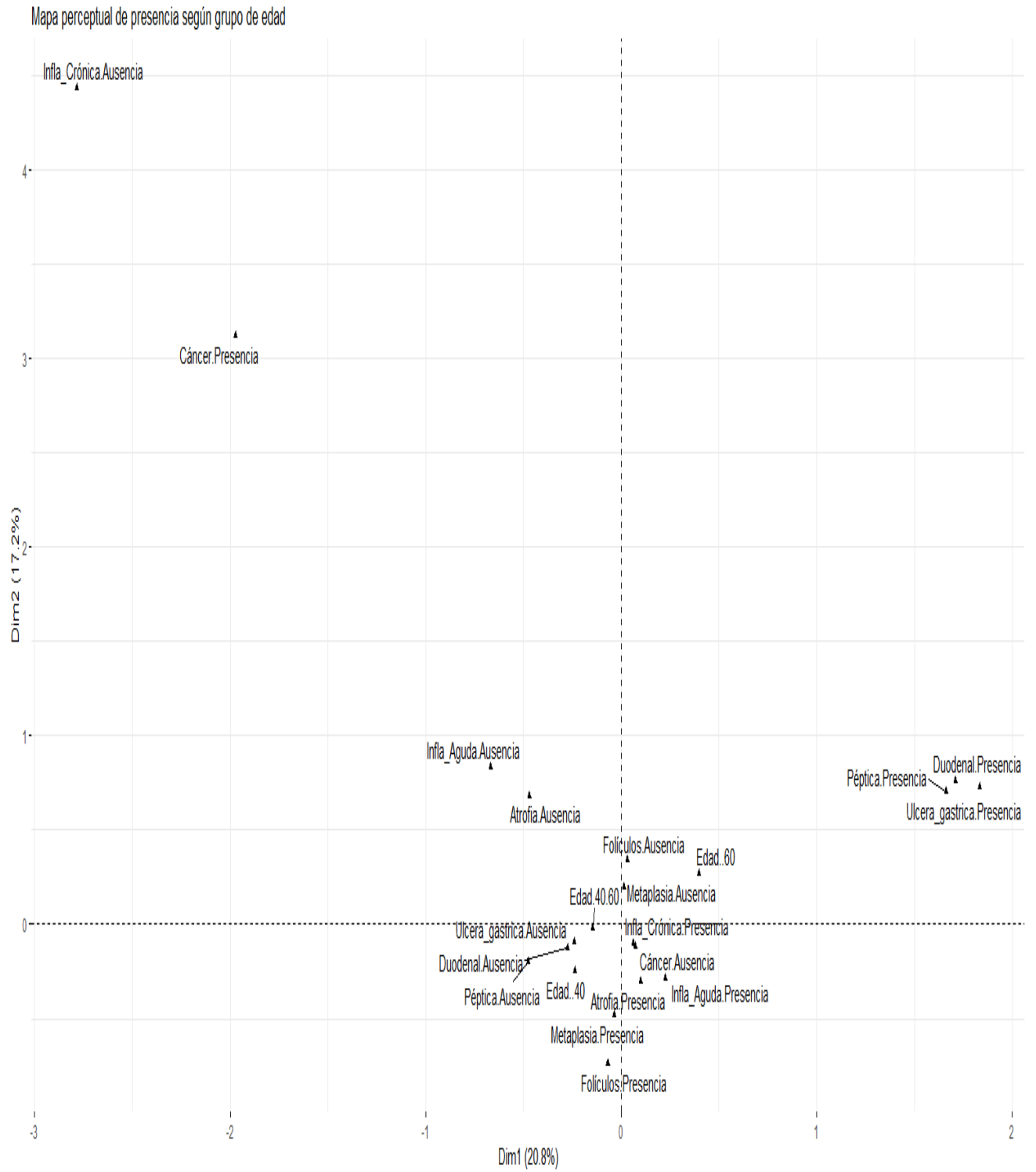
APÉNDICE C - Mapa perceptual de presencia y ausencia de hallazgos endoscópicos e histológicos



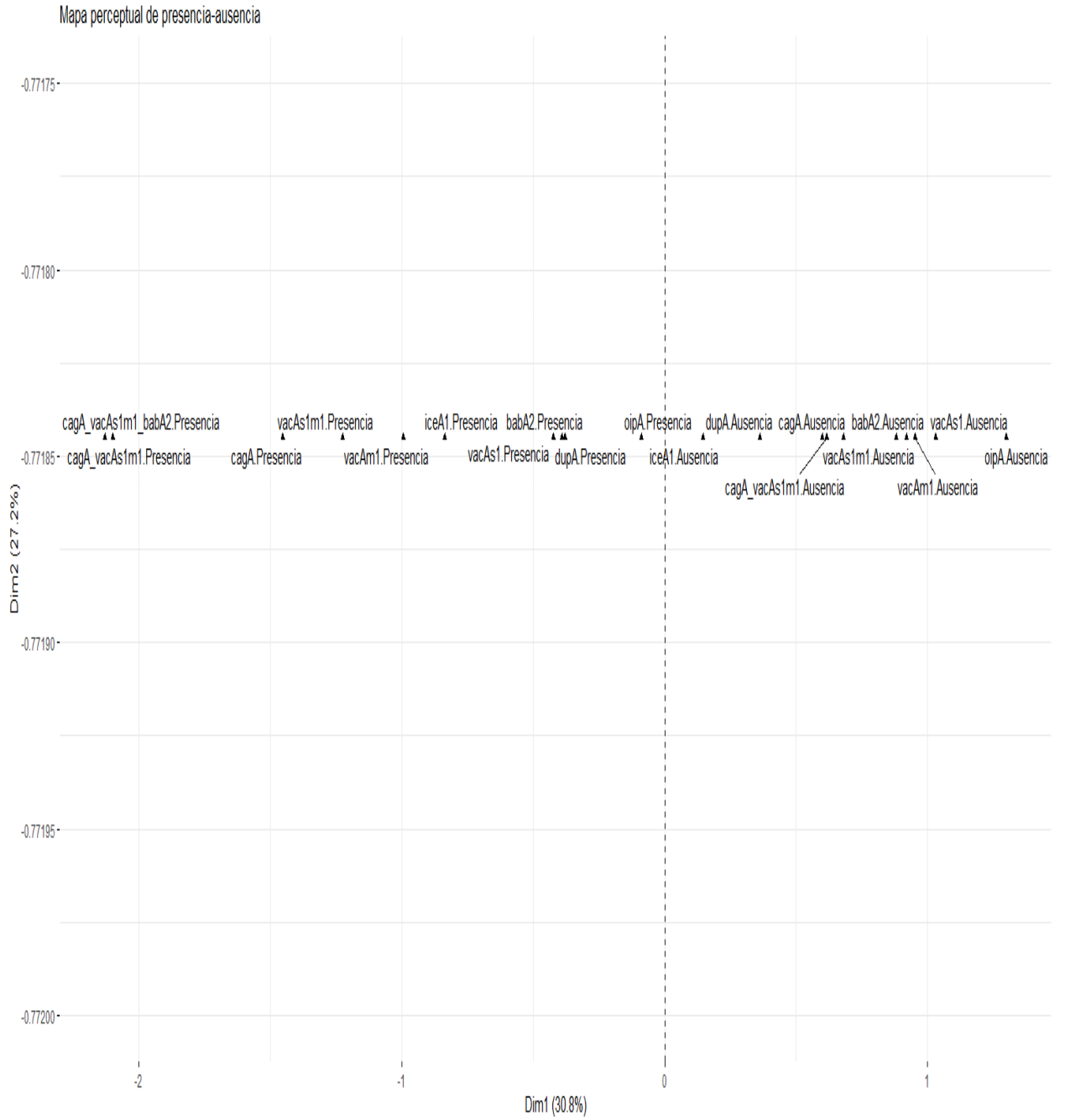
APÉNDICE D - Mapa perceptual de presencia y ausencia de hallazgos endoscópicos e histológicos según sexo



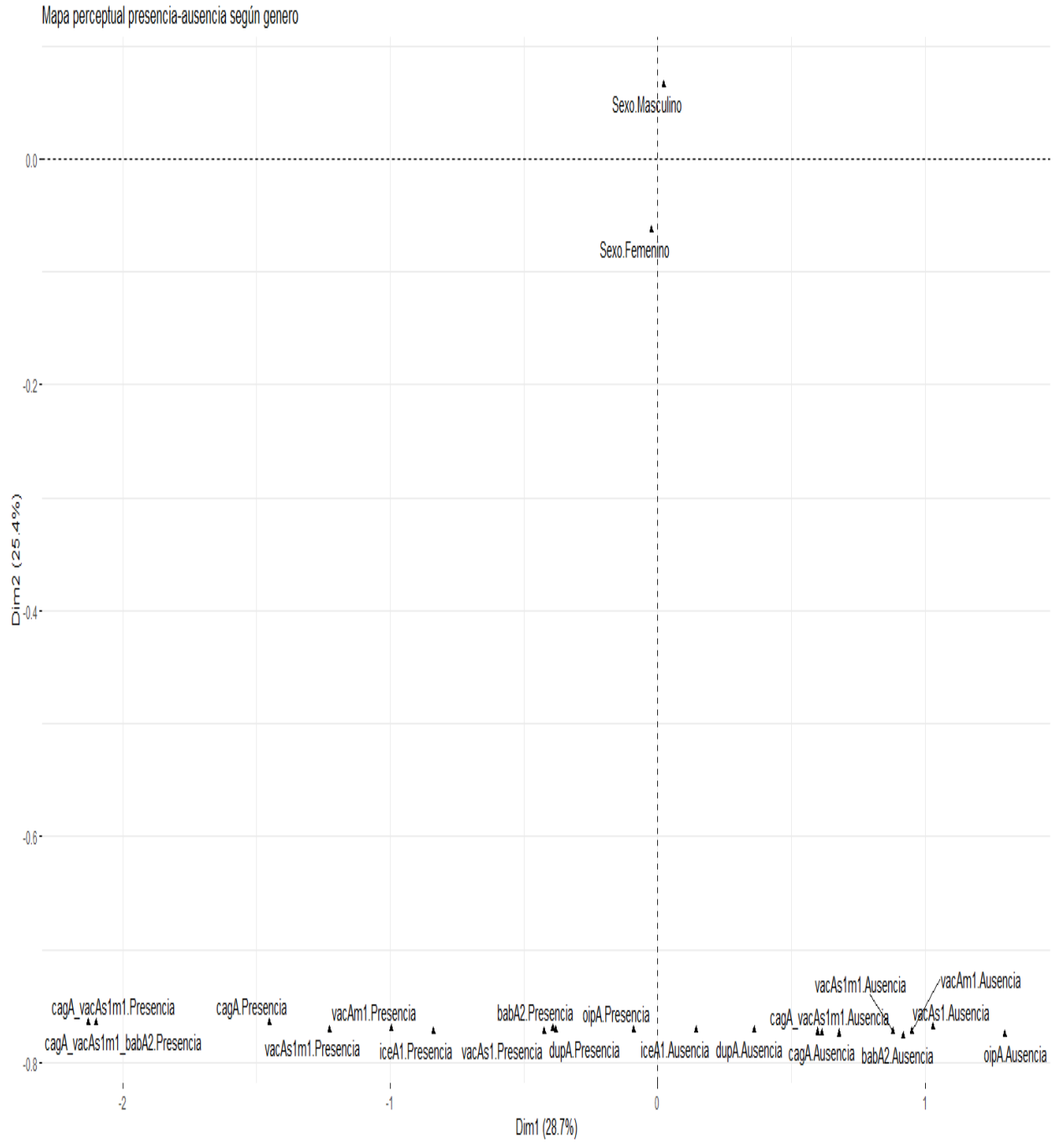
APÉNDICE E - Mapa perceptual de presencia y ausencia de hallazgos endoscópicos e histológicos según grupo etario



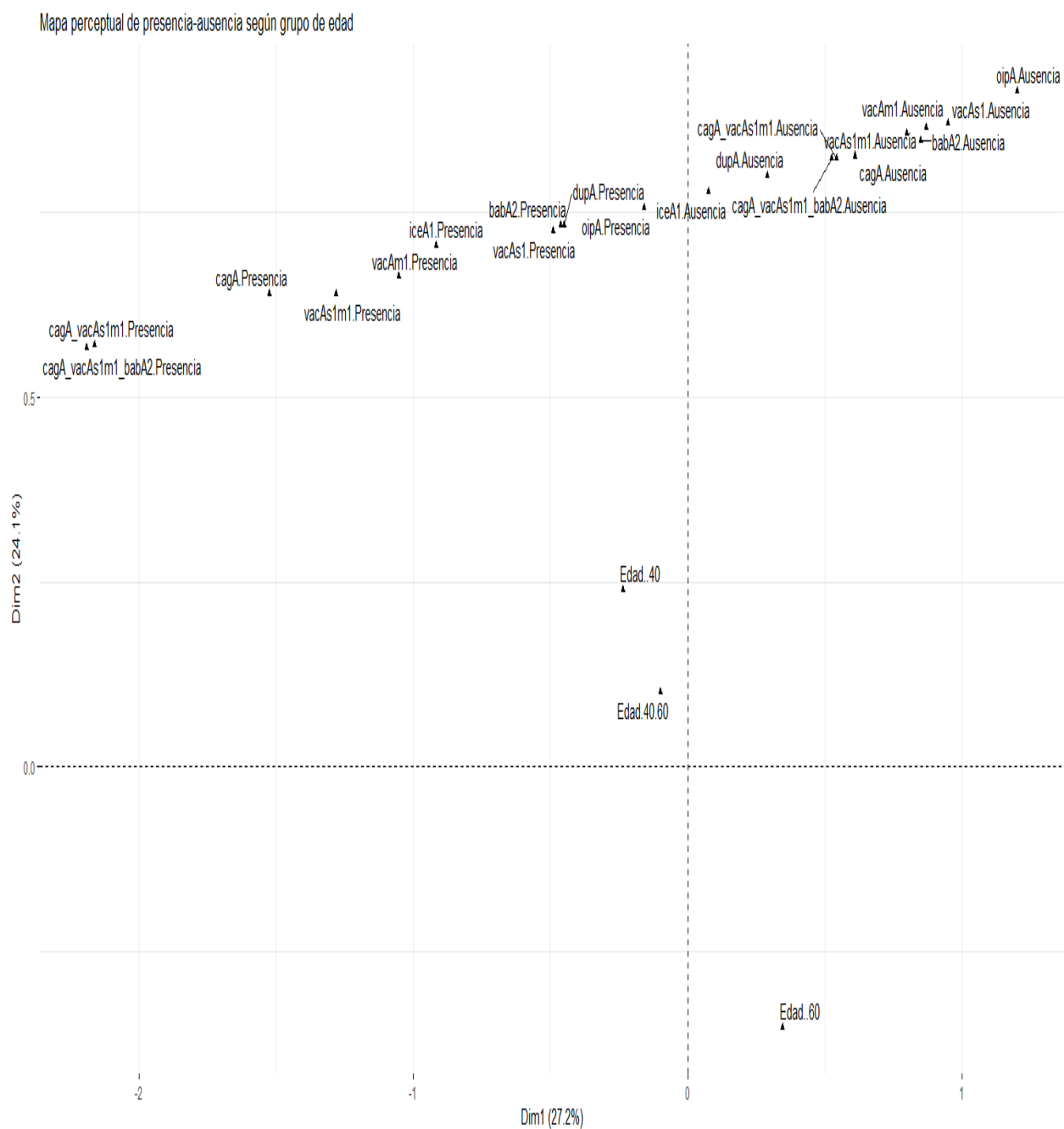
APÉNDICE F - Mapa perceptual de presencia y ausencia de los genes de *H. pylori*



APÉNDICE G - Mapa perceptual de presencia y ausencia de los genes de *H. pylori* según sexo



APÉNDICE H - Mapa perceptual de presencia y ausencia de los genes de *H. pylori* según grupo etario



APÉNDICE I - Número de pacientes portadores de los diferentes genes y combinaciones de genes de *H. pylori*

Genes específicos de <i>H. pylori</i>										Cáncer gástrico	#Pacientes	#Genes
cagA	vacAm1	vacAs1	iceA1	dupA	babA2	oipA	vacAs1m1	cagA*vacAs1m1	cagA*vacAs1m1*babA2			
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0
0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	4
0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	5	1
0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	8	2
0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	5	3
0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2	2
0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	3
0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	8	3
0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	4	4
1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	5
0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	4
0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	9	2
0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2	3
1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	4
0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	7	3
1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	4	4
0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	3	4
1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	6	5
0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	3	3
1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	2	5
0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	4
0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	2	5
1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	4	6
0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	2	3
1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	4
0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	3	4
0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	7	4
1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	3	5
0	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	10	5
1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	15	6
0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	4
1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	6
0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	6
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	5	7
0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	2	4
0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	3
1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	5
TOTAL PACIENTES											141	

ANEXO A - Criterios de alarma en para sospecha de cáncer gástrico y/o esofágico de acuerdo a NICE^a





Síntomas y signos considerados criterios de alarma
<p>Criterios de derivación definitivos para endoscopia urgente para evaluar cáncer gastroesofágico</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Personas de cualquier edad con disfagia 2. Personas ≥ 55 años^b con pérdida de peso y alguno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> i. Dispepsia. ii. Dolor abdominal superior. iii. Reflujo. <p>Criterios probables de derivación para endoscopia no urgente para evaluar cáncer gastroesofágico</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Personas con hematemesis. 2. Personas de ≥ 55 años^b con: <ol style="list-style-type: none"> i. Dispepsia resistente al tratamiento. ii. Dispepsia con recuento elevado de plaquetas o náusea o vómito. iii. Dolor abdominal superior con hemoglobina baja, aumento de plaquetas, náusea o vómito. IV. Reflujo con recuento elevado de plaquetas o náusea o vómito. v. Náuseas o vómitos con cualquiera de los siguientes: Pérdida de peso, reflujo, dispepsia o dolor abdominal superior. <p>* Masa abdominal superior que se considera consistente con cáncer de estómago y es un criterio de derivación probable para una cita en una clínica ambulatoria.</p>

^a NICE *National Institute for Health and Care Excellence*, Londres - Reino Unido.

^b La edad puede variar de acuerdo a la prevalencia de infección por *H. pylori* y la consecuente prevalencia de cáncer gástrico según las diferentes regiones.

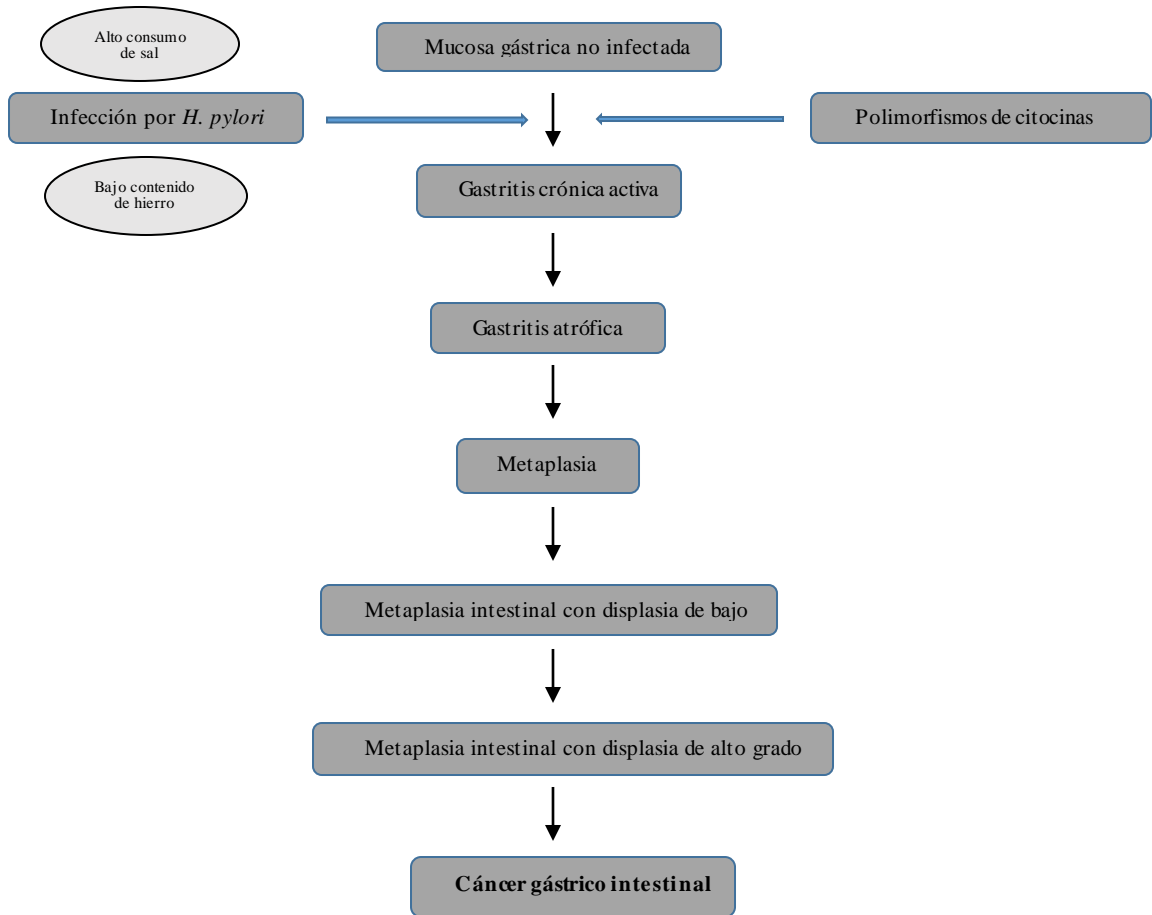
Fuente: Black et al., 2022.

ANEXO B - Clasificación del cáncer gástrico según Borrmann

Type I		Polypoid tumors
Type II		Fungating carcinomas
Type III		Ulcerated carcinomas
Type IV		Infiltrating carcinomas

Fuente: Monson; Weiser, 2007.

ANEXO C - Cascada de eventos en la patogenia del cáncer gástrico



Fuente: Correa P. et al., 1990; Cebrián, A.; De la Concha, G.; Fernández-Urién, I., 2016.