

Diagnóstico serológico de *Helicobacter pylori* en pacientes con síntomas digestivos

Amilcar Duquesne Alderete ¹, Rafael Llanes Caballero ², Onelkis Feliciano Sarmiento ³, Rosabel Falcón Márquez ⁴.

1. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Microbiología. Master en Educación Médica Superior y en Bacteriología Micología. Profesor Auxiliar. Hospital Ortopédico Docente " Fructuoso Rodríguez ". Calle Nueva Edificio 10, apto 5, entre 38 y Ave Bosque. Reparto Nuevo Vedado. Municipio Plaza de La Revolución. La Habana. Código Postal 10600. Teléf.: 8836655. Móvil 53249870. E-mail: alduque@infomed.sld.cu
2. Especialista de Segundo Grado en Microbiología. Master en Bacteriología- Micología. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. IPK.
3. Licenciada en Bioquímica. Master en Bacteriología- Micología. Profesor Instructor. Investigador Agregado. IPK
4. Licenciada en Bioquímica. Doctora en Ciencias de la Salud. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. IPK

RESUMEN

Introducción: Debido a la importancia clínica que reviste la infección por *Helicobacter pylori*, las investigaciones se han enfocado a la búsqueda de métodos de diagnóstico menos invasivos como es el caso de la serología.

Objetivo: Evaluar la serología como método diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes de la Atención Primaria de Salud con síntomas digestivos.

Métodos: Estudio descriptivo en el Policlínico 19 de Abril y el IPK entre el 2012 y el 2016 en 92 adultos con síntomas digestivos a los cuales se les realizó una endoscopia con tres tomas de ponche de biopsia para test de ureasa, histopatología y cultivo de *Helicobacter pylori*. Se les extrajo sangre venosa para la aplicación de un sistema serológico ELISA comercial.

Resultados: Se observó positividad del sistema ELISA en 28,3% de los casos negativos a *Helicobacter pylori* y en 33,3% de los pacientes con lesiones gástricas malignas y premalignas. La sensibilidad mostrada por el sistema serológico evaluado fue elevada (97,83%), mientras que su especificidad fue baja (63,04%).

Conclusiones: Se recomienda la serología para el diagnóstico de *Helicobacter pylori* en aquellos casos con lesiones gástricas en los que el microorganismo no pueda ser hallado por los métodos convencionales.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, serología, Paciente *Helicobacter pylori* positivo, Paciente *Helicobacter pylori* negativo.

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es reconocido como el patógeno bacteriano más común asociado a la gastritis crónica y a la úlcera péptica en los humanos^{1,2}. Esta bacteria está considerada como agente carcinógeno clase I, dada su estrecha asociación con el adenocarcinoma gástrico y el linfoma de mucosa gástrica (Mucosa associated lymphoid tissue) (MALT)^{3,4}.

La prevalencia de la infección varía con el nivel socioeconómico de la población, siendo muy elevada en África, Asia y zonas de centro y sur América, pero relativamente baja en el Norte y Oeste de Europa, Norteamérica y Australia^{1,4}. Desde 1994 se conoce la relación existente entre la infección por *H. pylori* con la edad, sexo, nivel socioeconómico, hacinamiento, inmigración y antecedentes familiares de patología gastroduodenal^{5,6}.

Debido a la importancia clínica que reviste la infección por este microorganismo, las investigaciones se han enfocado a la búsqueda de métodos de diagnóstico más eficientes. Para establecer el diagnóstico microbiológico de la infección por *H. pylori* se utilizan pruebas invasivas (prueba rápida de la ureasa, histología y cultivo) y no invasivas (detección de: anticuerpos en suero frente a antígenos de *H. pylori*, antígenos bacterianos y CO₂ en el aliento)⁴ atendiendo al requerimiento o no de endoscopia. Ambos métodos tienen similares valores de sensibilidad y especificidad⁵, los no invasivos son particularmente importantes, por ser menos costosos para el diagnóstico preliminar de la infección por la bacteria sobre todo los estudios de seroprevalencia.

Las pruebas no invasivas son también recomendadas para los niños; sobre todo en países en vías de desarrollo, reservándose su uso para seguimiento de pacientes e investigaciones puntuales^{2,7}.

En Cuba, el diagnóstico se realiza generalmente por métodos invasivos. La obtención de biopsias de la mucosa gástrica permite realizar diversas pruebas diagnósticas entre las que se encuentra el estudio histopatológico que tiene como ventaja la observación de las características de la mucosa^{2,4,6}.

El diagnóstico serológico, como una de las herramientas diagnósticas en la determinación de la infección por *H. pylori*, no ha sido evaluado exhaustivamente. Algunos estudios realizados en Cuba por investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC) y del Instituto de Endocrinología, han empleado varios sistemas comerciales para el diagnóstico serológico de la infección⁸⁻¹⁰. Hasta estos momentos no se ha determinado la seroprevalencia de la infección por *H. pylori* en Cuba, tampoco hay reportes en los cuales se utilice el diagnóstico serológico en la Atención Primaria de Salud (APS).

En Cuba y en muchos países, no existen estudios de prevalencia de enfermedades del tracto digestivo superior, los reportes generalmente se refieren a la frecuencia de estas enfermedades en serie de casos en endoscopias generalmente hospitalarias, las cuales no son representativas de lo que realmente ocurre en la población en general. En tales estudios las enfermedades más comúnmente encontradas son gastritis, úlcera péptica (duodenal y gástrica), hernia hiatal y cáncer gástrico¹¹⁻¹⁵.

La disponibilidad de la endoscopia en las facilidades de Atención Primaria de Salud (APS) brinda un mayor acceso de la población a dicho servicio y permite diagnósticos más tempranos de enfermedades del tracto digestivo ¹⁶. La literatura internacional contiene alguna evidencia del diagnóstico endoscópico en la APS, por ejemplo, en los Estados Unidos y en el Reino Unido, donde la mayoría de los procedimientos se hacen por iniciativas de los médicos en el sector público, pero no como un programa integrador ¹⁷⁻²⁰. A este respecto, la experiencia cubana aparece como única.

A inicios del siglo XXI, se introducen cambios críticos en la salud pública en Cuba y de particular interés son los cambios en la APS, donde se introducen nuevas tecnologías para hacer los procedimientos diagnósticos más accesibles como es el caso de la endoscopia ¹⁶. Independientemente de esto, reactivos como la ureasa, que harían más fácil el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en la APS aún faltan en este importante nivel de salud.

En toda la literatura revisada solo se encuentra el reporte un trabajo conducido por el Dr. Galbán y colaboradores ²¹, del Instituto de Gastroenterología de La Habana, donde incluyeron 3556 pacientes que se realizaron endoscopias en 22 servicios de endoscopia en Policlínicos de 15 municipios de La Habana de Mayo a Noviembre del 2007. Esta investigación tiene como objetivo describir la prevalencia de las principales enfermedades del tracto digestivo superior y sus principales factores de riesgo en pacientes vistos en facilidades de la APS en La Habana. El diagnóstico de la infección por *H. pylori* fue realizado a través del test de Ureasa solamente.

Todo lo anteriormente expuesto motivó al autor a realizar la presente investigación que pretende evaluar la serología en pacientes adultos con sintomatología digestiva que pertenecen a la APS, nivel de atención que recibe 90% de los pacientes en Cuba y que constituye el eslabón fundamental del Sistema de Atención Pública Cubano.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal en el Policlínico Universitario 19 de Abril en coordinación con el Instituto Pedro Kouri (IPK), para evaluar el desempeño de un ELISA comercial de diagnóstico serológico de la infección por *H. pylori* en adultos mayores de 18 años con sintomatología digestiva que acudieron a dicha área de atención de salud a realizarse endoscopía del tracto digestivo superior. El período de estudio estuvo comprendido entre los meses de Noviembre de 2012 y mayo de 2016. La población objeto de estudio estuvo constituida por 92 pacientes (46 *H. pylori* positivos y 46 *H. pylori* negativos).

Estudio endoscópico de la vía digestiva superior

Se realizó en el Departamento de Endoscopia del Policlínico 19 de Abril con fibroendoscopio adulto Olympus GIF P30, luego de aplicar lidocaína a 2% en la orofaringe. Se tomaron 3 ponches de biopsia a nivel del antro pilórico, para garantizar la compatibilidad de los resultados de la Prueba Rápida de Ureasa (PRU) la histopatología y el cultivo ²².

Prueba rápida de la ureasa (PRU)

Se realizó también en el Departamento de Endoscopia del Policlínico 19 de Abril y se empleó para la misma uno de los ponches de biopsia de mucosa gástrica. Se procedió según las normas y procedimientos del Laboratorio Nacional de Referencia –IPK (LNR-IPK). Esta muestra fue tomada por el médico endoscopista con la Licenciada en enfermería asistente. El médico microbiólogo se encargó de la interpretación de los resultados que estuvo en las primeras 4 horas posteriores a la inoculación del medio ^{23, 24}.

Estudio histopatológico

Las biopsias fueron analizadas en el Departamento de Anatomía Patológica del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri (IPK). Se estudió una muestra de mucosa gástrica, que fue transportada a este departamento en frascos ámbar de 2 mL con solución de formol neutro tamponado a 10%. Las muestras fueron incluidas en bloques de parafina y posteriormente coloreadas con hematoxilina-eosina ²⁵.

Cultivo

El fragmento de biopsia restante se envió al LNR-IPK en un medio de transporte específico para *H. pylori* (Portagerm pylori [PORT-PYL]), BioMerieux, para realizar el cultivo en las siguientes 24 horas de inoculada la muestra de biopsia ²⁶. La muestra se sembró en medio de Agar Columbia (BIOCEN), suplementado con 10% de sangre de carnero, 1% de suero fetal bovino (GIBCO) y suplemento inhibidor DENT (OXOID) (VCNT) y suplemento vitamínico DENT (OXOID) (Vitox). Las placas se incubaron a 37° C en jarras de 2,5 L (OXOID) en atmósfera de microaerofilia con un 5% de O₂, 10% de CO₂ y 85% de N₂ (sobres Campy Packs, OXOID), durante 3-5 días ²⁵.

La identificación morfológica de las colonias se realizó mediante la coloración de Gram (Bacilos Gram negativos) y las pruebas bioquímicas oxidasa, catalasa y ureasa (Positivas) ²⁵. El cultivo puro del microorganismo se conservó en caldo cerebro corazón más glicerol a 20% a -70°C. Como controles positivo y negativo del medio de cultivo y de las pruebas de identificación se emplearon las cepas de referencia de *H. pylori* ATCC 43504 y *Escherichia coli* ATCC 25922, respectivamente.

Diagnóstico de *H. pylori*

Se consideró paciente *H. pylori* positivo aquel paciente con histopatología positiva, PRU positivo y cultivo positivo. Se consideró igualmente positivo aquel paciente con histopatología positiva y PRU positivo.

Se consideró paciente *H. pylori* negativo aquel paciente con histopatología, PRU y cultivos negativos.

Serología

Se realizó en LNR-IPK a partir del suero procesado en el Laboratorio Clínico del Policlínico 19 de Abril conservado a -20C. Se utilizó para el diagnóstico un sistema ELISA comercial de la IBL INTERNATIONAL ²⁷ siguiendo las recomendaciones de la casa comercial que permitió la determinación cualitativa y cuantitativa de IgM, IgG e

IgA anti *H. pylori*. Para la determinación serológica se conformaron dos grupos de estudio de 46 pacientes cada uno. Un primer grupo formado por 46 pacientes positivos (casos) un segundo grupo integrado por 46 pacientes negativos (controles) en los que la bacteria no fue encontrada en ninguno de los métodos diagnósticos anteriormente mencionados.

En dependencia del resultado se clasificó en: positivo, dudoso y negativo según el valor de corte establecido por el sistema para la cuantificación de cada inmunoglobulina. (Tabla 1)

Tipo de determinación	Negativo	Dudoso	Positivo
Cualitativa	<0,8	0,8-1,2	>1,2
Cuantitativa	<8 U/mL	8-12 U/mL	>12 U/mL

Plan de análisis estadístico

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

Para evaluar de desempeño del ELISA comercial serológico se utilizaron los indicadores (Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Razón de Verosimilitud Positiva y Razón de Verosimilitud Negativa, Índice de Youden e Índice de Kappa) para los cuales se utilizó un nivel de significación de 0,05 con 95% de intervalo de confianza.

Consideraciones éticas

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

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

Se cumplieron las medidas de bioseguridad establecidas para el trabajo y manipulación de microorganismos y muestras según los niveles de riesgo establecidos por la Comisión Nacional de Seguridad Biológica en la Resolución 38/2006²⁸.

Para el trabajo en el laboratorio se tuvieron en cuenta las prácticas y procedimientos y los equipos de seguridad que corresponden al nivel de seguridad biológica II, según establece la Resolución Nro. 103 del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA), de fecha 8 de octubre de 2002 (Resolución N° 38, 2002). *H. pylori* está incluido entre los agentes biológicos que afectan al hombre, en el grupo de riesgo II, según establece la Resolución Nro. 38 del mismo organismo, del 24 de marzo de 2006, por lo que representa un riesgo individual moderado y comunitario limitado²⁹.

RESULTADOS

Tabla 2. Resultados de la serología por tipos de inmunoglobulinas en pacientes infectados o no por *H. pylori*. (n=92).

La tabla 2 muestra los resultados de la serología en los diferentes tipos de inmunoglobulinas en la totalidad de los pacientes estudiados por este método diagnóstico según la positividad de los mismos a *H. pylori*. En los pacientes positivos según los métodos de diagnóstico invasivos, la IgG arrojó valores de 97,8% de casos positivos, la IgM mostró ese mismo porcentaje de casos negativos mientras que para la IgA, 15,2% resultaron positivos y 76,1% negativos.

En los pacientes negativos la IgM se mantuvo en valores negativos en la totalidad de los pacientes, la IgA se mostró negativa en 95,7% y lo más llamativo es el hecho que la IgG en este grupo de pacientes se manifestó positiva en 13 pacientes que representaron 28,3% de los casos.

Tabla 3. Resultados de la serología por tipos de inmunoglobulinas en los pacientes con carcinoma gástrico y lesiones premalignas gástricas.

Resultados de Serología	Carcinoma y lesiones premalignas						Negativos a <i>H. pylori</i> por pruebas invasivas					
	IgM		IgG		IgA		IgM		IgG		IgA	
	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%
Positivo	-	0,0	6	33,3	1	5,6	-	0,0	13	28,3	-	0,0
Dudoso	-	0,0	1	5,6	-	0,0	-	0,0	4	8,7	2	4,3
Negativo	18	100,0	11	61,1	17	94,4	46	100,0	29	63,0	44	95,7
Total	18	100,0	18	100,0	18	100,0	46	100,0	46	100,0	46	100,0
Total	46	100,0	46	100,0	46	100,0	46	100,0	46	100,0	46	100,0

La tabla 3 refleja los resultados de la serología en los pacientes estudiados con cáncer gástrico (1 paciente) y lesiones premalignas, gastritis atrófica (2 paciente), displasia glandular (1 paciente), metaplasia intestinal (13 pacientes), displasia glandular y metaplasia intestinal (1 paciente). En estos pacientes la IgM se mantuvo negativa en todos los casos estudiados (100%), la IgA se mostró positiva en un paciente (5,6%). Por su parte la IgG se observó positiva en 6 pacientes (33,3%). De estos 6 pacientes, 2 resultaron ser verdaderos positivos y 4 verdaderos negativos. Uno de estos 4 casos fue el caso del carcinoma gástrico difuso. En uno de los pacientes verdadero positivo concomitaron los valores positivos de IgG e IgA.

Tabla 4. Valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, índice de validez, índice de Youden e índice Kappa para el kit comercial ELISA IBL para el diagnóstico serológico de *H. pylori*.

Parámetros	Valor (%)	IC (95 %)	
Sensibilidad	97,83	96,71	98,94
Especificidad	63,04	61,87	64,22
Índice de validez	80,43	79,84	81,03
Valor predictivo +	85,78	83,54	88,09
Valor predictivo -	92,73	91,34	93,89
Índice de Youden	0,61	0,60	0,63
RV+	2,65	2,64	2,66
RV-	0,03	0,03	0,03
Índice Kappa	0,60	0,45	0,76

Técnica tomada como referencia: Histopatología

Leyenda: +: positivo, -: negativo, RV: razón de verosimilitud

IC: intervalo de confianza del 95 % para una $p \leq 0,05$.

En la tabla 4 se observan los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, índice de validez, índice de Youden e índice Kappa del kit comercial ELISA IBL para el diagnóstico serológico de *H. pylori*. Los mejores parámetros estuvieron representados por la sensibilidad (97,83%) y el valor predictivo negativo (92,73%). Se obtuvo una baja especificidad (63,04%). La razón de verosimilitud positiva fue mayor que uno y la razón de verosimilitud negativa fue menor que uno. El índice de validez fue considerado bueno (80,43%) y los índices de Youden (0,61) y Kappa (0,60) como aceptables.

DISCUSIÓN

La IgM demuestra, según múltiples investigadores, tener poca utilidad diagnóstica tanto en niños como en adultos ya que la misma se eleva solo agudamente tras la infección y la infección por *H. pylori* es crónica³⁰.

Estudios realizados por Gutiérrez y colaboradores³¹, usando un set serológico para el diagnóstico de *H. pylori* (Anticuerpos IgG), muestran prevalencias entre 75 y 100%, aunque los datos son obtenidos de muestras poblacionales pequeñas.

Según el criterio del autor hay varias razones que pudieran explicar un 28,3% de positividad de la IgG en los pacientes negativos a *H. pylori*. Dentro de este grupo hay 4 pacientes (3 metaplasias intestinal y 1 carcinoma gástrico difuso) que tienen valores elevados de IgG. Es bien reconocida la asociación entre *H. pylori* y el carcinoma gástrico y las lesiones premalignas y desde hace varios años varios autores reportan que la progresión de estas lesiones generan un ambiente gástrico desfavorable para el crecimiento de *H. pylori* por lo que este puede ir disminuyendo gradualmente su carga microbiana y en algunos casos severos llegar incluso a erradicarse haciendo imposible su diagnóstico a través de los métodos invasivos^{32, 33}. Otro aspecto a tener en cuenta es la distribución parcheada del *H. pylori* en la mucosa gástrico, hecho que también está reconocido por varios autores, lo que justificaría que en varios ponches de biopsia

podiera no encontrarse el microorganismo. En estos casos los métodos diagnósticos invasivos puedan dar resultados imprecisos por errores en la toma de muestra. La serología no se ve afectada por la distribución parcheada ni por la presencia del cáncer y/o las lesiones premalignas^{32,34}.

Los cuatro pacientes que resultaron negativos por los métodos diagnósticos invasivos y que muestran títulos elevados de IgG constituyen una alerta ya que en caso de no haberse realizado el examen serológico los pacientes no hubieran tenido un tratamiento específico contra *H. pylori* y potencialmente estas lesiones pudieran haberse continuado perpetuando y agravando. Es por esta razón que hay autores que prescriben la indicación de serología y/o el test de urea en el aliento a todas aquellas lesiones premalignas que *H. pylori* no es encontrado en los métodos diagnósticos invasivos³⁵.

En Julio del 2010 en la revista de asociación médica China Hung y colaboradores reportan que un ELISA cuantitativo es adecuado para la detección de la infección por *H. pylori* en pacientes con gastritis atrófica gracias a su excelente sensibilidad³⁶.

Shin y colaboradores³⁷ por su parte evalúan la validez de las pruebas invasivas (Histopatología, Cultivo y test de ureasa detectan una especificidad disminuida de dichas pruebas para la detección de la infección por *H. pylori* en los pacientes con gastritis atrófica y metaplasia intestinal.

La sensibilidad obtenida en el estudio aboga porque el kit tiene la capacidad de dar positivo en 97, 83% de los pacientes que están realmente enfermos. La especificidad lograda traduce que el kit por su parte identifica a los pacientes como negativos dentro de los pacientes sanos en un 63,04 %. Este valor como se puede observar no es tan alto como el valor de la sensibilidad, pero hay varias razones que pudieran explicar este resultado. En primer lugar, está la distribución parcheada de *H. pylori* en la mucosa gástrica que posibilita que se den falsos diagnósticos negativos por los métodos invasivos. Los métodos no invasivos como la serología no se ven afectados por este hecho por lo que la especificidad pudiera disminuir. En segundo lugar, los posibles falsos positivos del Kit, por diversas razones también pudieran disminuir la especificidad del sistema comercial³⁴.

La probabilidad de un resultado positivo en un enfermo es directamente la razón de verosimilitud positiva, por lo que en el kit serológico a evaluar es 2,65 veces mayor en los enfermos que en los no enfermos. La probabilidad de un resultado negativo se calcula dividiendo 1 entre la razón de verosimilitud negativa, por lo que en el kit serológico objeto de estudio esta probabilidad es 33,3 veces mayor en los no enfermos que en los enfermos ($1/0,04=33,3$)³⁸.

Los resultados del kit serológico de este estudio están por encima en todos los parámetros del estudio cubano realizado en el CIMEQ y el CNIC³⁹. Dicho estudio se realizó en 89 pacientes por lo que tiene un tamaño muestral muy parecido a nuestro estudio, la regla de oro para el diagnóstico en este caso fue el cultivo a pesar de que a los pacientes se les realizó también histopatología y PCR. En este estudio no se reporta el tipo de estudio serológico empleado lo que pudiera ser de importancia.

El estudio americano de la Stony Brooks muestra un mejor VP-⁴⁰. Dicho estudio se lleva a cabo en 4722 pacientes y tiene como regla de oro la detección de antígenos en

heces. Tanto el tamaño muestral como la regla de oro son diferentes a los de nuestro estudio.

Consideraciones finales

El test serológico empleado mostró un porcentaje elevado de positividad en los casos positivos a *H. pylori* lo que traduce su elevada sensibilidad. Más de una cuarta parte de los pacientes negativos a *H. pylori* tuvieron resultados serológicos positivos, este porcentaje se elevó aun más ante los pacientes con lesiones gástricas malignas y premalignas. Estos últimos datos indican una sensibilidad baja. Los autores de esta investigación recomiendan el uso de la serología como método diagnóstico en las investigaciones de tipo epidemiológicas y en los casos de lesiones malignas y premalignas gástricas en las que *H. pylori* no pueda ser demostrado en los métodos diagnósticos invasivos (PRU, histopatología y Cultivo).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garhart C, Czinn S. *Helicobacter pylori* Infection: Review of Pathogenesis and Immunity. Int Semin Paediatr Gastroenterol Nutr. 2004; 12(1):3-7.
2. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* Infection. N Engl J Med. 2002; 347(15):1175-186.
3. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. Clin Microbiol Rev. 1997; 10:720-41.
4. Blecker U. *Helicobacter pylori* Disease in Childhood. Clinical Pediatrics. 1996; 35: 175 – 183.
5. Patel P, Mendall MA, Khulusi S, Northfield TC, Strachan DP. *Helicobacter pylori* infection in childhood: Risk factors and effect on growth. BMJ. 1994; 29:1119-23.
6. Liberato L, Hernández M, Torroba L, Sánchez F, Ciriza L, Gómez A *et al*. Infección por *Helicobacter pylori* en población infantil: prevalencia, factores asociados e influencia sobre el crecimiento. An Pediatr (Barc). 2005; 63(6):489-94.
7. Guías Clínicas Prácticas *Helicobacter pylori* en los países en desarrollo. WGO. Consenso Maastricht .2006.
8. Roblejo Y, Samada M, Cansino J, Alfonso C, Martínez M, Marrero A. Comparación de métodos diagnósticos de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con desórdenes gastroduodenales. Rev CNIC Ciencias Biológicas. 2005; 36: 191-197.
9. Torres LE, Bermúdez L, Roblejo Y, Moreno A, Samada M, Cansino J, *et al*. Desarrollo de un método serológico propio para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* y su comparación con dos juegos comerciales. Rev CENIC Ciencias Biológicas. 2008; 39: 100-106.
10. Cabrera E, Tiberti C, Fuentes M, Perich P, Puig M, Vecchi E, *et al*. *Helicobacter pylori* y anticuerpos anti islotes pancreáticos en la diabetes mellitus. Rev Cubana Endocrinol. 2002; 13: 17-27.

11. Gutiérrez Carrillo B, Cavazza Porro ME, Ortiz Princz D, Correnti M, Vidal Martínez T, Mégraud F, *et al.* Seroprevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con Gastritis Crónica, Úlcera Duodenal y Gástrica. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2008;27(2):23-34.
12. Gutiérrez B, Vidal T, Valmaña CE, Camou C, Mégraud F, Khoury L. Seroprevalencia de *Helicobacter pylori* en áreas del Caribe. Santo Domingo, República Dominicana. *Con Ciencia, Revista de Ciencias Naturales, Física y Tecnología.* 2005;1(1):4-8.
13. Wang YR, Richter JE, Dempsey DT. Trends and Outcomes of Hospitalizations for Peptic Ulcer Disease in the United States, 1993 to 2006 [Internet]. *Ann Surg.* 2010; 1:51–8. Available from: http://journals.lww.com/annalsurgery/Abstract/2010/01000/Trends_and_Outcomes_of_Hospitalizations_for_Peptic.8.aspx. [cited 2011 Jan 16].
14. Montes Teves P, Salazar Ventura S, Monge Salgado E. Cambios en la Epidemiología de la Úlcera Péptica y su Relación con la Infección con *Helicobacter pylori*. Hospital Daniel Carrion 2000–2005. *Rev Gastroenterol Perú.* 2007 Oct–Dec [cited 2011 Jan 16];27(4):382–8. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v27n4/a07v27n4.pdf>. Spanish.
15. Piñol JF; Paniagua EM. Cáncer gástrico: Factores de riesgo. *Rev Cubana Oncol.* 1998; 14:171-9.
16. Luna Morales EC, Sierra Pérez DC, Gandul Salabarría L. La transformación del policlínico en Cuba de cara al siglo XXI [Internet]. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2009 Jul–Sep;25(2):1–10. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252009000200016&lng=es. Spanish. [cited 2011 Jan 16].
17. Charles RJ, Cooper GS, Wong RC, Sivak MV Jr, Chak A. Effectiveness of open-access endoscopy in routine primary-care practice. *Gastrointest Endosc.* 2003 Feb; 57(2): 183–6.
18. Smale S, Bjarnason I, Forgacs I, Prasad P, Mukhood M, Wong M, *et al.* Upper gastrointestinal endoscopy performed by nurses: scope for the future? *Gut.* 2003 Aug; 52(8):1090–4.
19. Williams J, Russell I, Durai D, Cheung WY, Farrin A, Bloor K, *et al.* What are the clinical outcome and cost-effectiveness of endoscopy undertaken by nurses when compared with doctors? A Multi- Institution Nurse Endoscopy Trial (MINuET). *Health Technol Assess.* 2006 Oct;10(40): iii–iv, ix–x, 1–195.
20. Hernández Gómez LC. Presencia de la mujer en la Salud Pública Cubana [Internet]. *Rev Cub Salud Pública.* 2009 Mar; 35(1). Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662009000100010&lng=en. doi: 10.1590/ S0864-34662009000100010. Spanish. [cited 2011 Jan 16].
21. Galbán E, Arús E, Periles U. Hallazgos endoscópicos y factores de riesgo asociados en facilidades de Atención Primaria de Salud en La Habana, Cuba. *MEDICC Review.* 2012; Vol 14 (No 1):45-49.

22. Gatta L, Ricci C, Tampieri A, Vaira D. Non-invasive techniques for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2003; 9: 489-96.
23. Barriga Angulo G, Asumir Escorza C, Mercado F. La prueba del aliento en el diagnóstico de la infección por el *Helicobacter pylori*. *Rev Mex Patol Clin.* 2004; 51(4): 194-6.
24. Morales Espinosa M R, Castillo Rojas G, López Vidal Y, Cravioto A. En: *Helicobacter pylori.* 2006. Monografía disponible en: <http://bibliomedweb.unam.mx/microbios/cap16.pdf>.
25. Cava F, Cobas G. Dos décadas de *Helicobacter pylori*. *VacciMonitor.* 2003; 12(1):1-10.
26. Megraud F. Comparison of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multicenter European study. *J Pediatr.* 2005; 146:198-203.
27. Instructions for use. Enzyme immunoassays for the qualitative and quantitative determination of (IgA, IgG, IgM) antibodies against *Helicobacter pylori* in human serum and plasma. 2011. Disponible en [http://www. IBL-International.com](http://www.IBL-International.com). Revisado: 15/05/2013.
28. Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente. Resolución N° 38. Lista Oficial de los Agentes Biológicos que afectan al hombre, los animales y las plantas. *Gaceta Oficial República de Cuba.* 2006; 56: 999-1001.
29. Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente. Resolución N° 103. Reglamento para el establecimiento de los requisitos y procedimientos de seguridad biológica en las instalaciones en las que se hace uso de agentes biológicos y sus productos, organismos y fragmentos de estos con información genética. La Habana: CITMA; 2002. Disponible en: <http://www.medioambiente.cu/legislacione/resoluciones/R-103-02%20CITMA.htm>. Citado 16/06/2011.
30. Serrano CA, Gonzalez CG, Rollan AR, Duarte I, Torres J, Pena AJ, and Harris PR. Lack of diagnostic utility of specific immunoglobulin M in *Helicobacter pylori* infection in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008. 47:612–617.
31. Gutiérrez B, Vidal T, Valmaña CE, Camouuncas C, Santos A, Mégraud F, et al. Infección por *Helicobacter pylori* en Ciudad de La Habana, Cuba. Prevalencia de las cepas cagA positivas [Internet]. *Vaccimonitor.* 2005 Jul–Dec [cited 2011 Jan 16];14(2):15–9. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2005000200003&lng=en. Spanish.
32. Zhang C, Yamada N, Wu YL, Wen M, Matsuhisa T, Matsukura N. *Helicobacter pylori* infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(6):791-796.
33. Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia and dysplasia: A clinical perspective. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 36(5 suppl): S 29-S 36.

34. Sufi HZR, M Golam A, M Anisur R, MS Arfin, M Mahbub A, Tareq M B and *et al.* Non- invasive diagnosis of H pylori infection: Evaluation of serological tests with and without current infection marker CIM. *World J Gastroenterol.* 2008. 28; 14(8):1231-6.
35. Hsu Pi. Application of serology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis. *J Chin Med Assoc.* November 2010; Vol 73 (No 11):67-76.
36. Hung HH, Chen TS, Lin HC. Immunoglobulin G antibody against *Helicobacter pylori* is an accurate test for atrophic gastritis. *J Chin Med Assoc.* 2010; 73: 355–9.
37. Shin CM, Kim N, Lee HS, Lee HE, Lee SH, Park YS, Hwang JH. Validation of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* with regard to grade of atrophic gastritis and/or intestinal metaplasia. *Helicobacter.* 2009; 14: 512–9.
38. Luck AJ, Morgan JF, Reid F, O'Brien A, Brunton J, Price C, *et al.* The SCOFF questionnaire and clinical interview for eating disorders in general practice: comparative study. *BMJ.* 2002; 325: 755-6.
39. Alonso Soto J, Rodríguez González BL, Moreno Guerra A, Chao González L. Evaluación de la utilidad de diferentes métodos para el diagnóstico de *Helicobacter pylori*. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas.* 2013; 32(1):102-110.
40. She RC, Wilson AR, Litwin CM. Evaluation of *Helicobacter pylori* Immunoglobulin (IgG), IgA, and IgM Serologic Testing Compared to Stool Antigen Testing. *CLINICAL AND VACCINE IMMUNOLOGY.* AUG 2009; 28: p 1253-1255.

Recibido: 7/10/2016

Aprobado: 8/10/2016