

Respuesta inmunológica a varias proteínas del *H. pylori* en pacientes guatemaltecos

Immune response to various H. pylori proteins in Guatemalan patients

Glenda B. Tello¹, Vanesa I. Wannan¹, Andrea M. Duarte¹, Walter O. Guerra³, Isabel E. Guerra³,
Ana C. Ortiz⁴, Alfonso Zetina³, Jorge Gómez³, Jorge L. De León², Karla J. Lange¹, Vivian L. Matta¹

¹Escuela de Química Biológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala,

²Unidad de Bioinformática, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, ³Instituto de Cancerología/
Hospital Dr. Bernardo del Valle S y ⁴Clínica Privada

*Autor al que se dirige la correspondencia: vivian.matta@fulbrighmail.org

Recibido: 09 de septiembre 2019 / Revisión: 17 de julio 2020 / Aceptado: 20 de septiembre 2020

Resumen

Se determinó la respuesta inmunológica a proteínas recombinantes de *Helicobacter pylori* en pacientes dispepticos (adultos y niños), pacientes con cáncer gástrico y sus familiares asintomáticos adultos viviendo con ellos. Se utilizó la prueba recomLine[®] Helicobacter IgG e IgA, y con base en el reconocimiento de los factores de virulencia VacA y CagA se determinó si la cepa de *H. pylori* era de tipo I o II. El análisis de los datos fue descriptivo y analítico y se estimaron los intervalos de confianza de 95%, con un nivel de error de 0.05 y Odds ratio. El 58.7% (121/206) de los pacientes presentó la bacteria en tinción histológica de biopsia, positividad que disminuyó con la edad y daño histológico. La frecuencia de la respuesta a los anticuerpos IgG fue mayor que IgA, en ambos casos ésta fue menor en los niños. Las proteínas del *H. pylori* más reconocidas tanto por IgA como IgG fueron VacA y CagA, y la respuesta a las otras proteínas investigadas fue mayor al aumentar el daño histológico. La cepa tipo I fue la que predominó en la población en estudio con 66% (136/206). Se deben continuar con los estudios de prevalencia de la cepa tipo I del *H. pylori* y del reconocimiento de sus antígenos en la población guatemalteca a fin de determinar su utilidad en el diagnóstico y pronóstico de la infección.

Palabras claves: *Helicobacter pylori*, proteínas recombinantes, tipo de cepa, anticuerpos IgG e IgA, Cag A, VacA

Abstract

The immune response to recombinant *Helicobacter pylori* proteins was determined in dyspeptic patients (adults and children), patients with gastric cancer and their asymptomatic adults' relatives living with them. The recomLine[®] Helicobacter IgG and IgA test was used and based on the recognition of the virulence factors VacA and CagA, it was determined whether the *H. pylori* strain was type I or II. The data analysis was descriptive and analytic, and 95% confidence intervals were estimated, with an error level of 0.05, and Odds ratio. The patients that presented the bacterium in histological biopsy were 58.7% (121/206), positivity that decreased with age and histological damage. The frequency of response to IgG antibodies was higher than IgA, in both cases it was lower in children. VacA and CagA were the *H. pylori* proteins most recognized by both IgA and IgG and it was observed that the number of recognized proteins was greater with increasing histological damage. The type I strain was the one that predominated in the study population 66% (136/206). Prevalence studies of the type I strain of *H. pylori* and the recognition of its antigens in the Guatemalan population should continue in order to determine its usefulness in the diagnosis and prognosis of infection.

Keywords: *Helicobacter pylori*, recombinants proteins, strain type, IgG and IgA antibodies, Cag A, VacA



Introducción

La infección por *Helicobacter pylori* ha sido documentada en Guatemala desde el 1991, habiéndose reportado su presencia en niños y adultos, así como su asociación con patologías gástricas como dispepsia, gastritis y cáncer gástrico, lo que demuestra su importancia en la región (Cifuentes et al., 2012; Díaz et al., 2017; Dowsett et al., 1999; Jiménez Buckley, 1991; Matta et al., 2017). Hay reportes de la infección por *H. pylori* en niños que aumenta hasta en la etapa adulta y se ha asociado a las condiciones sanitarias, hacinamiento, baja educación, ausencia de drenajes y de agua potable (Fortuny, 2001).

La infección por *H. pylori* representa un riesgo de 5-8 veces mayor para el desarrollo de cáncer gástrico, más para el tipo intestinal que el difuso, habiéndose encontrado que el 80% de los adenocarcinomas tipo intestinal están asociados a la infección (Matta & De León, 2015; Parsonnet et al., 1991; Ramírez Ramos & Sánchez Sánchez, 2008).

Se ha descrito que factores propios del estómago facilitan la colonización de la bacteria entre ellos la acidez y peristalsis, sin embargo, los propios de la bacteria son más importantes entre ellos la presencia de la ureasa, flagelos, citotoxina vacuolizante VacA y toxina CagA. El gen que codifica esta toxina no está presente en todas las cepas, por lo que con base en su presencia se dividen en cepa Cag positivas o cepas tipo I que se asocian a una mayor virulencia e inducen un daño gástrico visible, mientras que el tipo II o Cag negativas se asocian a una menor virulencia y se comportan como bacterias comensales más que patógenas (Censini et al., 1996; Covacci et al., 1999; Cover & Blaser, 2009).

En Guatemala, Hernández reportó que el 100% de las cepas de *H. pylori* aisladas de pacientes con cáncer gástrico presentaban un patrón positivo para la presencia de los genes “*VAC SI/MI*” y “*CAG A*”, los cuales se han reportado en cepas altamente virulentas y asociadas a la producción de un daño más severo (2002).

La serología ha sido utilizada para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, sin embargo, hasta la fecha presenta problemas por baja sensibilidad/especificidad y no diferenciar si la infección es causada por la cepa I o II del *H. pylori*. Actualmente existe la prueba recomLine que en membrana de nitrocelulosa tiene inmovilizadas proteínas recombinantes de los principales factores de virulencia del *H. pylori* entre ellos CagA,

VacA, GroEl, gGT, HcpC y UreA, la que presenta una alta sensibilidad y especificidad (97.6% y 96.2%) y ha demostrado ser una herramienta muy importante en el diagnóstico de la infección por *H. pylori*. Groel o Chaperonina es una proteína que pertenece a la familia de las chaperonas, que es necesaria para la adecuada conformación de las diferentes proteínas de la bacteria y está asociada a la adhesión de la bacteria a las células epiteliales gástricas e inducción de la respuesta inflamatoria. La gGT o Gamma-glutamyl transpeptidasa es una proteína endógena que tiene dos subunidades 40kD y 20kD y es un factor de virulencia secretado por la bacteria que juega un papel muy importante en la evasión de la respuesta inmune, colonización de la bacteria y apoptosis celular. Su presencia esta inversamente asociada a la presencia de lesiones gástricas preneoplásicas. La UreA es una subunidad de la ureasa, que juega un papel importante en la colonización del *H. pylori* (Formichella et al., 2013).

El objetivo del presente estudio fue determinar la respuesta inmunológica a las diferentes proteínas recombinantes de *H. pylori* en pacientes dispépticos (adultos y niños), familiares viviendo con los pacientes con cáncer gástrico y pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico, para que de acuerdo al reconocimiento a las proteínas con la prueba recomLine determinar si la infección es causada por la cepa tipo I o II de *H. pylori*, establecer las proteínas que son reconocidas por los diferentes grupos así como si existe una asociación con la patología presente, información que será de utilidad para el estudio epidemiológico de la infección.

Materiales y Metodos

Muestra

El grupo de estudio se conformó por (1) 100 pacientes dispépticos entre ellos 60 menores de edad y 40 pacientes mayores de 18 años positivos para *H. pylori* en la biopsia gástrica, (2) 71 pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico y (3) 35 familiares de los pacientes con cáncer gástrico, todos accedieron voluntariamente a participar en el estudio. En el caso de los familiares de los pacientes con cáncer gástrico se invitó al menos un familiar por paciente, mayor de 18, que vivieran con él y que no presentaran sintomatología sugestiva de infección por *H. pylori*, aceptando únicamente 35 personas.

Procedencia de los casos: entre los pacientes con dispepsia había 60 casos menores de edad que

asistieron a una clínica privada de gastroenterología pediátrica para su tratamiento por síntomas de dispepsia y el consentimiento fue firmado por los padres y/o responsables. Los pacientes con dispepsia adultos y los pacientes con cáncer gástrico fueron atendidos por su patología en la Liga Nacional Contra el Cáncer e Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” durante el período de un año (mayo 2016 – mayo 2017). A todos los participantes del estudio, previo a la extracción se les dio a conocer el procedimiento, importancia y beneficios de su participación en el estudio a través de un consentimiento informado. El estudio contó con la autorización del Comité de Bioética de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Metodología

Los datos clínicos y epidemiológicos se obtuvieron a través de una encuesta epidemiológica elaborada para el estudio. Se obtuvo una muestra sanguínea por punción venosa utilizando método al vacío con tubos sin aditivos, el suero fue separado por centrifugación y conservado en congelación a -20 °C hasta su análisis.

A cada uno de los pacientes se les determinó los anticuerpos IgG e IgA contra *H. pylori* utilizando la prueba recomLine Helicobacter IgG e IgA de Mikrogen Diagnostik®, siguiendo las instrucciones del fabricante. Se determinó la respuesta de cada paciente a las diferentes proteínas de *H. pylori* y con base en la respuesta a los antígenos CagA y VacA se caracterizó la cepa como tipo I o II.

A todos los pacientes se les realizó una endoscopia y una biopsia gástrica. Del reporte se recolectó información sobre la presencia del *H. pylori* y la respuesta inflamatoria observada.

Análisis estadístico

Se llevaron a cabo los análisis descriptivos, adicionalmente se estimaron los intervalos de confianza de 95%, con un nivel de significancia de 0.05 para la estimación de diferencias.

Los datos obtenidos de las pruebas se colocaron en tablas 2x2 comparando los resultados obtenidos. Se calculó el Odds Ratio con sus respectivos intervalos de confianza, nivel de error de 0.05 lo que permitió determinar cuántos pacientes que presentan una biopsia positiva para *H. pylori* tienen una infección de tipo I o tipo II.

Resultados

Se evaluaron un total de 206 personas, 171 pacientes y 35 familiares a quienes se les realizó una endoscopia y biopsia gástrica en busca de la presencia del *H. pylori*. De ellos 121 (58.7%) fueron positivos para la presencia de la bacteria en biopsia gástrica. Esta positividad fue mayor en el caso de los niños con dispepsia con 59 casos positivos (98.3%, IC: 64.5, 93.0), y fue disminuyendo con la severidad de la patología, de tal manera que en los pacientes con cáncer gástrico se observó en menor frecuencia la bacteria, únicamente en 10 casos (14.1%, IC: 0.3, 44.5) (Tabla 1).

La respuesta de los anticuerpos IgA fue menor en los niños, únicamente 5 casos positivos (8.33%, IC: 0, 52.5) y los que presentaron la mayor positividad fueron los pacientes con cáncer gástrico con 47 casos positivos (66.2%, IC: 50.1, 79.1). La respuesta observada con los anticuerpos IgG fue mayor en todos los grupos, los niños presentaron la menor positividad con 14 casos (23.3%, IC: 4.7, 50.8) y los pacientes con cáncer gástrico la mayor respuesta con 69 casos (97.2 %, IC: 89.9, 99.6) (Tabla 2).

Con relación al reconocimiento antigénico en los cuatro grupos, se observó que fue aumentando con la edad y la severidad del daño histológico, de tal manera que, únicamente las proteínas VacA y CagA fueron las reconocidas por los niños, mientras que los otros tres grupos reconocieron en mayor frecuencia otras proteínas como GroEL, FliD, δ GT, HtrA y HpaA, sin embargo, es evidente que las proteínas VacA y CagA fueron las más frecuentes. En el caso de los anticuerpos tipo IgG se observó un mayor reconocimiento antigénico en los pacientes con cáncer gástrico, siendo la proteína CagA la mayor reconocida en los cuatro grupos (Tabla 3 y Figura 1).

Con base en el reconocimiento de las proteínas VacA y CagA las cepas de *H. pylori* causantes de la patología fueron categorizadas como tipo I o tipo II, encontrando que el tipo I fue el más frecuente con 136 casos (66.0%), mientras que el tipo II se reportó únicamente en 12 casos (5.8%). El predominio de la cepa tipo I fue indudable en los cuatro grupos de estudio como puede observarse en la Tabla 4 y Figura 2.

El reconocimiento antigénico observado en el grupo de familiares de pacientes con cáncer gástrico fue característico de cada paciente lo que no permitió establecer asociación específica con su respectivo familiar.

Tabla 1

Positividad en la biopsia gástrica a la presencia de *H. pylori* en los cuatro grupos de estudio (N = 206)

	Negativo		Positivo		IC (95%) *	No hay lámina	
	N	%	N	%		N	%
Niños con dispepsia	59	98.3	1	1.7			
Adultos con dispepsia	7	17.5	33	82.5	(64.5, 93.0)		
Familiares de pacientes con cáncer	16	45.7	19	54.3	(28.8, 75.5)		
Paciente con cáncer gástrico	49	69.0	10	14.1	(0.3, 44.5)	12	16.9
Total	73	35.4	121	58.7		12	5.8

Nota. N = Número % = porcentaje * $p > .05$

Tabla 2

Positividad a los anticuerpos IgA e IgG en la prueba *RecomLine* en los grupos de estudio (N = 206)

	Negativo		Dudoso		Positivo		
	N	%	N	%	N	%	IC (95%) *
IgA							
Niños con dispepsia	55	91.7			5	8.33	(0, 52.2)
Adultos con dispepsia	16	40.0			24	60.0	(36.6, 77.9)
Familiares de pacientes con cáncer	12	34.3			23	65.7	(42.7, 83.6)
Pacientes con cáncer gástrico	24	33.8			47	66.2	(50.1, 79.1)
IgG							
Niños con dispepsia	44	73.3	3	3.33	14	23.3	(4.7, 50.8)
Adultos con dispepsia	2	5.0			38	95.0	(82.2, 99.3)
Familiares de pacientes con cáncer	8	22.9			27	77.1	(57.7, 91.4)
Pacientes con cáncer gástrico	2	2.8			69	97.2	(89.9, 99.6)

Nota. N = Número % = porcentaje * $p > .05$

Tabla 3

Reconocimiento antigénico de anticuerpos IgG e IgA a las proteínas de *H. pylori* en los pacientes del estudio (N = 206)

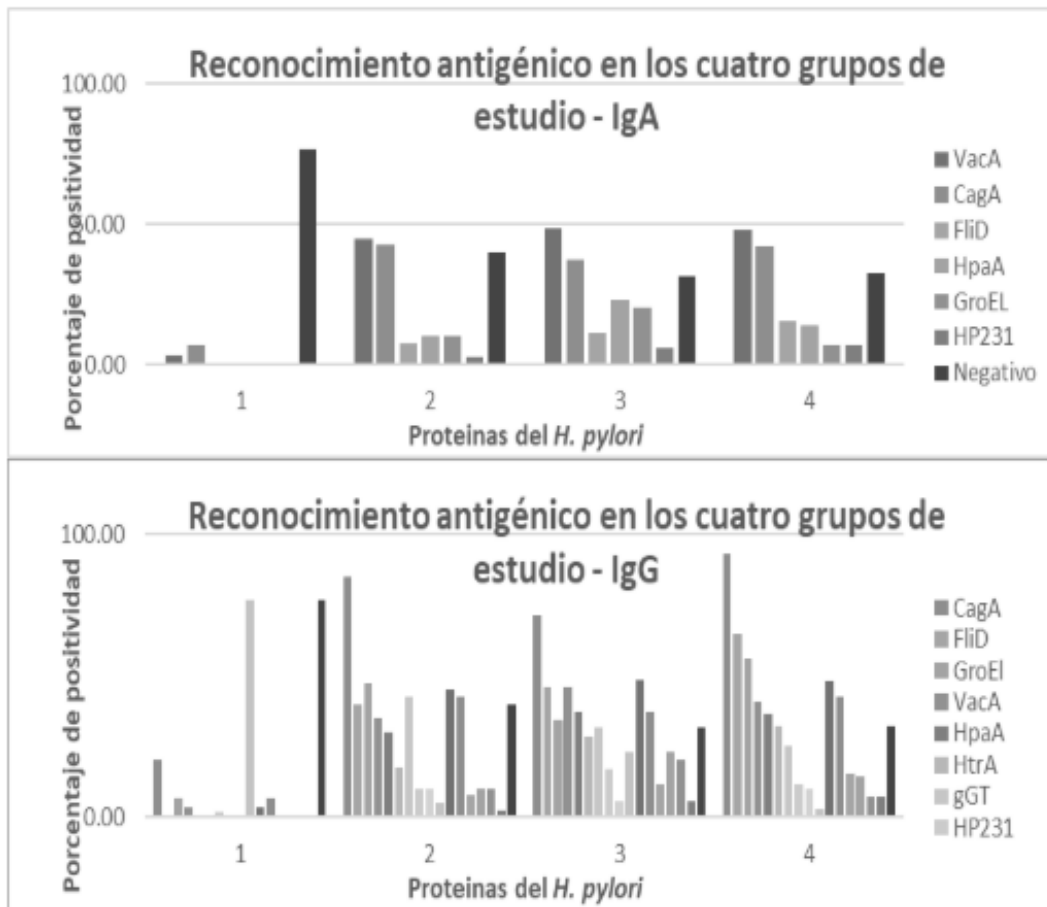
	Niños con dispepsia		Adultos con dispepsia		Familiares de pacientes con cáncer		Paciente con cáncer gástrico	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Acs. IgA								
VacA	2	3.33	18	45.00	17	48.57	34	47.89
CagA	4	6.67	17	42.50	13	37.14	30	42.25
FliD	0	0.00	3	7.50	4	11.43	11	15.49
HpaA	0	0.00	4	10.00	8	22.86	10	14.08
GroEL	0	0.00	4	10.00	7	20.00	5	7.04
HP231	0	0.00	1	2.50	2	5.71	5	7.04
Negativo	46	76.67	16	40.00	11	31.43	23	32.39
Acs. IgG								
CagA	12	20.00	34	85.00	25	71.43	66	92.96
FliD	0	0.00	16	40.00	16	45.71	46	64.79
GroEL	4	6.67	19	47.50	12	34.29	40	56.34
VacA	2	3.33	14	35.00	16	45.71	29	40.85
HpaA	0	0.00	12	30.00	13	37.14	26	36.62
HtrA	0	0.00	7	17.50	10	28.57	23	32.39
δGT	1	1.67	17	42.50	11	31.43	18	25.35
HP231	0	0.00	4	10.00	6	17.14	8	11.27
NapA	0	0.00	4	10.00	2	5.71	7	9.86
Negativo	46	76.67	2	5	8	22.86	2	2.82

Nota. N = Número % = porcentaje

Posteriormente se calculó el riesgo que tiene un paciente con biopsia positiva para *H. pylori* que ésta sea de tipo I, encontrando que es de 0.9 (IC: 0.43 – 1,89), es decir que un paciente con biopsia positiva para *H. pylori* tiene 0.9 veces más probabilidad que esta cepa sea del tipo I y por consiguiente desarrollar carcinoma

gástrico. Es importante resaltar que el amplio rango obtenido indica que puede pasar de ser un factor protector a un agresor. Al calcular el riesgo que tiene un paciente con anticuerpos IgG para que la infección de *H. pylori* sea tipo I es de 1174.33 (IC: 68.66, 20085.00) es cual es muy amplio (Tabla 5).

Figura 1
 Reconocimiento antigénico de anticuerpos IgA e IgG a las diferentes proteínas de *H. pylori* en los cuatro grupos de estudio (N = 206)



Nota. 1 = Niños con dispepsia, 2 = Adultos con dispepsia, 3 = Familiares de pacientes con cáncer y 4 = Pacientes con cáncer gástrico

Tabla 4
 Tipo de cepa de *H. pylori* presente en los grupos de estudio (N = 206)

	Tipo I		Tipo II		Negativo	
	N	%	N	%	N	%
Niños con dispepsia	12	20.0	2	3.3	46	76.7
Adultos con dispepsia	34	85.0	4	10.0	2	5.0
Familiares de pacientes con cáncer	26	74.3	1	2.9	8	22.9
Pacientes con cáncer gástrico	64	90.1	5	7.0	2	2.8
Total	136	66.0	12	5.8	58	28.2

Nota. N = Número % = porcentaje

Figura 2

Tipo de cepa de *H. pylori* presente en los grupos de estudio (N = 206)

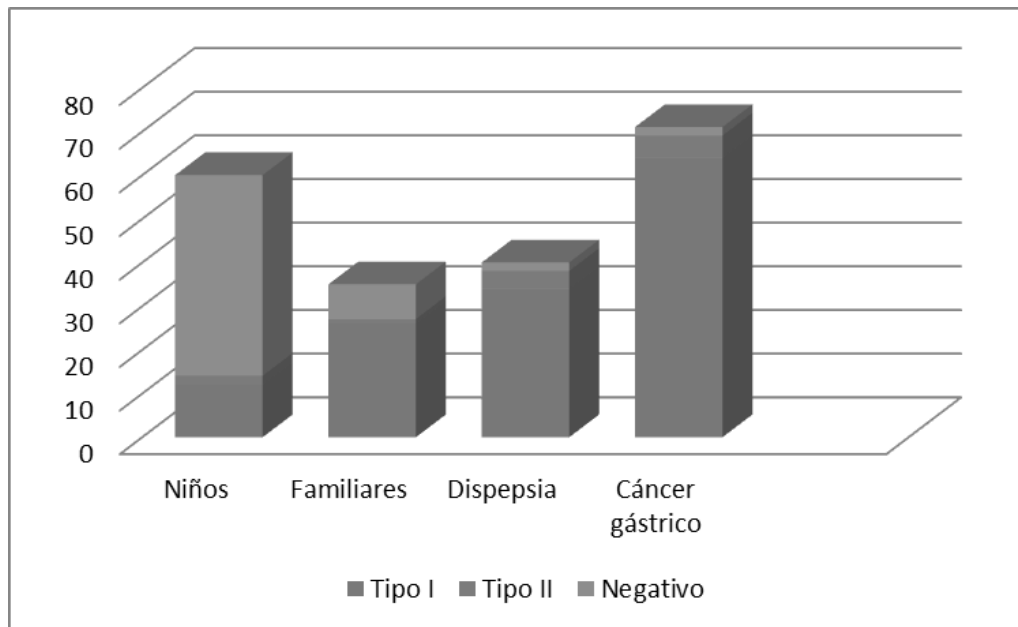


Tabla 5

Cálculo del riesgo que en una biopsia positiva para *H. pylori* la infección sea de tipo I (N = 74)

	Infección de tipo I			OR	IC (95%) *
	Positiva	Negativo	Total		
Biopsia					
Positiva	64	57	121	0.90	(0.43, 1.89)
Negativa	62	18	80		
Total	126	75	201		
Anticuerpos IgG					
Positivo	135	13	148	1174.33	(68.66, 20085.00)
Negativo	0	58	58		
Total	135	71	206		

Nota. * $p > .05$

Discusión

El objetivo del presente estudio fue determinar la respuesta inmunológica a las diferentes proteínas recombinantes estudiadas de *H. pylori* en cuatro grupos de pacientes dispépticos (niños y adultos), familiares adultos viviendo con los pacientes con cáncer gástrico y pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico para así determinar si con base en el reconocimiento de las bandas CagA y VacA, la infección corresponde a una cepa de tipo I o II de *H. pylori*.

Por análisis histológico se encontró un 58.7% de positividad a la infección, dato que concuerda con los estudios realizados en Guatemala que han reportado frecuencias que van del 29.73 al 72.19%, sin embargo, es importante señalar que en este estudio la frecuencia corresponde a una infección activa, ya que se reporta la presencia de la bacteria en tinción de las biopsias gástricas evaluadas. En el caso de la población infantil el criterio de inclusión al estudio fue presentar un resultado positivo a *H. pylori* en la biopsia, lo cual crea un sesgo en los resultados en este grupo en particular al incluir únicamente pacientes positivos (Alonzo et al., 2009; Cifuentes et al., 2012; Dowsett et al., 1999; Lange et al., 2011; Moreira Diaz, 1998; Orozco et al., 2011; World Gastroenterology Organization [WGO], 2010).

Entre los grupos de estudio se observaron grandes diferencias entre la presencia de la bacteria, así el 98.3% de los pacientes dispépticos menores de 18 años fueron positivos para la presencia de *H. pylori* en la biopsia, en contraste con los pacientes con cáncer gástrico en quienes se determinó una frecuencia del 14.1%, datos que contrastan con los resultados obtenidos por Correa y colaboradores (2016), quienes identificaron que el grado de daño a la mucosa gástrica correlaciona directamente con la cantidad de *H. pylori* detectado por métodos histológicos. Sin embargo, otros estudios han demostrado que en los estadios iniciales de la infección por la bacteria se estimula la inmunidad innata a las células T que inducen el desarrollo de las mutaciones genéticas en las células de la mucosa gástrica, en los estadios tardíos como ocurre con los pacientes con cáncer gástrico, presentan un crecimiento anormal en la mucosa gástrica lo que hace un ambiente no adecuado para la presencia de la bacteria por lo que la positividad a la misma disminuye, sin embargo el daño ya ha sido ocasionado y es irreversible. Esta puede ser la explicación de lo observado en este estudio (Chiba et al., 2008).

La severidad de la infección por *H. pylori* depende de la virulencia de la cepa, susceptibilidad del hospedero y factores ambientales. Uno de los métodos de diagnóstico de la infección no invasivo es la determinación de anticuerpos específicos en suero, de tal forma que arriba del 90% de los pacientes infectados tienen niveles detectables de anticuerpos IgG en suero (Schumann et al., 2006; Seo et al., 2016). En este estudio, al analizar los resultados de anticuerpos IgA e IgG anti *H. pylori* en los grupos de este estudio, se encontró que en la población adulta los anticuerpos IgA no presentaron variabilidad entre ellos, mientras que el rango obtenido para los anticuerpos IgG fue de 77.1 a 97.2%, muy similar a lo reportado en otros estudios de prevalencia de la infección en Guatemala, lo cual denota el impacto sobre la salud pública que tiene este agente.

En contraste, la frecuencia de positividad encontrada en los niños con dispepsia fue menor, siendo de 23.3% (14/61) para los anticuerpos IgG y 8.33% (5/61) para IgA, la baja proporción de población positiva en este grupo poblacional, contrasta con los resultados reportados por Matta y colaboradores (2017), quienes determinaron una prevalencia de anticuerpos IgG en 302 niños menores de diez años de 44.70%. Esta diferencia puede deberse entre otros factores al estadio de la infección, que en este caso corresponde a fase aguda, a la condición socioeconómica ya que en este estudio se incluyó a pacientes de una clínica privada mientras que en el otro estudio fueron pacientes de guarderías estatales, o a un compromiso en la inmunidad de los pacientes, como señala Quintana-Guzmán y colaboradores (2002). Además, se ha identificado que los niños pueden tener una respuesta inmune diferente, con menor expresión de anticuerpos que los adultos, y que presentan una mayor cantidad de resultados falsos negativos en la determinación de anticuerpos, lo cual se incrementa en los menores de 5 años (Seo et al., 2016).

En el caso de obtener un reconocimiento antigénico de las proteínas VacA y CagA en la prueba RecomLine, se consideró que la infección era causada por una cepa de *H. pylori* tipo I y si por el contrario este fue negativo correspondía al tipo II. Se identificó que el tipo I fue el más prevalente en los cuatro grupos, lo cual repercute en un mayor riesgo de progresión a cáncer gástrico ante la presencia de las proteínas CagA y VacA del *H. pylori*, ya que la presencia del gen asociado a la vacuolización (*vacA*) y del gen asociado a la citotoxicidad (*cagA*) se correlaciona con cepas que exhiben una mayor actividad citotóxica (Rivas &

Hernandez, 2000). En este estudio, el reconocimiento antigénico a las proteínas CagA y VacA fue frecuente en la población analizada 136/206 (66.0%), tendencia que se mantuvo en todos los grupos evaluados, lo que indicaría que la infección es causada por cepas de *H. pylori* tipo I. Es sabido que la cepa I de este microorganismo ocasiona daño a la mucosa gástrica, ya sea de forma citotóxica o vacuolizante, lo que desencadena una infiltración de leucocitos con la consecuente inflamación de la mucosa, hecho que favorece la división celular para reparar el daño de la mucosa lo que puede llevar al desarrollo del cáncer gástrico, por lo que se considera a la cepa I de *H. pylori* con alto poder carcinogénico.

El factor de virulencia del gen CagA se ha identificado en el 80-100% de las cepas de *H. pylori* aisladas en el este de Asia, en este estudio el antígeno CagA fue el reconocido con mayor frecuencia por anticuerpos IgG en todos los grupos evaluados 137/206 (66.5%). Así mismo, se ha identificado que el número de bandas inmuno reactivas se incrementan significativamente con la edad y con la severidad de la infección, como se observó en este estudio, donde el mayor reconocimiento se obtuvo con los anticuerpos IgG y en los pacientes adultos, especialmente en quienes tenían diagnóstico de cáncer gástrico.

En este estudio se observó un reconocimiento antigénico de otras proteínas del *H. pylori*, entre ellas GroEL, Flid y Hp231, que aumentó con el daño gástrico en la población estudiada. GroEL pertenece a la familia de chaperonas y es necesaria para el adecuado doblaje de las proteínas de la bacteria y para que pueda adherirse a la mucosa gástrica y agregarse, afectando la homeostasis gástrica (Bergonzelli et al., 2005). Ha sido señalada como un predictor para el desarrollo del cáncer (Formichella et al., 2013).

FliD es importante para el ensamblaje del flagelo funcional por lo que interviene en la movilidad de la bacteria, colonización y persistencia de la infección. Ha sido señalado como un marcador de erradicación y la presencia de los anticuerpos se considera como un alto riesgo de desarrollar cáncer gástrico (Wang et al., 2017).

Otras proteínas de *H. pylori* fueron reconocidas por los anticuerpos IgG de la población estudiada, HP231, NapA, HcpC y Ggt. Epplein y colaboradores reportan que la presencia de las tres primeras está aso-

ciadas a un incremento del 60-80% en el riesgo de padecer cáncer colorrectal (2013). Por otro lado, Ggt se ha descrito como un factor de virulencia importante del *H. pylori* relacionado con la evasión de la respuesta inmune.

Tomando en cuenta la respuesta observada a estas diferentes proteínas en la población en estudio, tanto por anticuerpos IgA como IgG, y que la misma aumentó con el daño gástrico, es evidente que es necesario realizar un seguimiento clínico en la población positiva a fin de establecer los posibles daños que pudieran observarse en la mucosa gástrica y prevenir el desarrollo del cáncer. Esto es importante ya que otros estudios realizados han reportado que el riesgo de producirse daño gástrico fue más pronunciado en los sujetos que fueron positivos a más de tres antígenos (p por tendencia = .0003) y que el estudio de la respuesta inmunológica a estas proteínas puede ser utilizado para identificar a los pacientes que pueden desarrollar cáncer gástrico, especialmente la seropositividad a los marcadores CagA y GroEL (Pan et al., 2014).

Por último, el análisis de riesgo realizado demostró que un paciente con biopsia positiva tiene una probabilidad de .9 de presentar una cepa tipo I y por consiguiente desarrollar cáncer gástrico, aunque es importante señalar que por el intervalo de confianza tan amplio puede pasar de ser un factor protector a un agresor. Este análisis no pudo realizarse basándose en la respuesta obtenida con anticuerpos IgG, ya que el rango obtenido es demasiado amplio.

Se concluye que la población guatemalteca está expuesta a la cepa de *H. pylori* tipo I que es la más patógena y virulenta por lo que puede inducir un mayor daño gástrico, lo que demuestra que los pacientes que presentan la infección deben ser tratados para eliminar la bacteria y evitar que se desarrollen los daños patológicos característicos e irreversibles.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a los pacientes que participaron en este estudio y al departamento de Citohistología por su valiosa colaboración. La realización de este trabajo ha sido posible gracias al apoyo financiero dentro del Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (FINDECYT/FONACYT), (Proyecto 11-2017).

Referencias

- Alonzo, L., Arroyo, G., Benito, M., Duarte, A., Matta, V., Nave, F., Pernilla, L., Polanco, S., Rodas, G., & Ruiz, R. (2009). Asociación entre la presencia de *Helicobacter pylori* y patología gástricas detectadas por endoscopia. *Revista Científica (Guatemala)*, 5(1), 34-40.
- Bergonzelli, G. E., Granato, D., Pridmore, R. D., Marvin-Guy, L. F., & Donnicola, D. (2005). GroEL of *Lactobacillus johnsonii* La1 (NCC 533) is cell surface associated: Potential role in interactions with the host and the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Infection and Immunity*, 74(1), 425-434. <http://doi.org/10.1128/IAI.74.1.425-434.2006>
- Censini, S., Lange, C., Xiang Z., Crabtree, J. E., Ghiara, P., Borodovsky, M., Rappuoli, R., & Covacci, A. (1996). Cag, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-Specific and disease-associated virulence factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(25), 14648-14653. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.25.14648>
- Chiba, T., Marusawa H., Seno, H., & Watanabe, N. (2008). Mechanism for Gastric Cancer Development by *Helicobacter pylori* Infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 23(8 pt 1), 1175-1181. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05472.x>.
- Cifuentes, G., Silvestre, G., Lange, K., & Matta, V. (2012). Frecuencia de Anticuerpos IgG anti *Helicobacter pylori* en expendedores de alimentos de la ciudad universitaria zona 12. *Revista Científica (Guatemala)*, 22(1), 24-29.
- Correa, S., Cardona, A. F., Correa, T., García, H. I., & Estrada, S. (2016). Prevalencia de *Helicobacter pylori* y características histopatológicas en biopsias gástricas de pacientes con síntomas dispépticos en un centro de referencia de Medellín. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 31(1), 9-15. <https://doi.org/10.22516/25007440.67>
- Covacci, A., Telford, J., Del Giudice, G., Parsonnet, J., & Rappuoli, R. (1999). *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science*, 284(5418), 1328-1333. <https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1328>
- Cover, T. L., & Blaser, M. (2009). *Helicobacter pylori* in health and disease. *Gastroenterology*, 136(6), 1863-1873. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.073>
- Díaz, Y., de León, J. L., Rivera, L., & Matta, V. (2017). Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en la población que asistió a las clínicas de Aprofam durante 2006-2011. *Ciencia, Tecnología y Salud*, 4(2), 217-226. <https://doi.org/10.36829/63CTS.v4i2.235>
- Dowsett, S. A., Archila, L., Segreto, V. A., Gonzalez, C. R., Silva, A., Vastola, K. A., Bartizek, R. D., & Kowolik, M. J. (1999). *Helicobacter pylori* infection in indigenous families of Central America: Serostatus and oral and fingernail carriage. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(8), 2456-2460. <https://doi.org/10.1128/JCM.37.8.2456-2460.1999>
- Epplein, M., Pawlita, M., Michel, A., Peek, R. M., Jr, Cai, Q., & Blot, W. J. (2013). *Helicobacter pylori* protein-specific antibodies and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 22(11), 1964-1974. <https://doi.org/doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0702>
- Formichella, L., Romberg, L., Bolz, C., Vieth, M., Geppert, M., Göttner, G., Nölting, C., Walter, D., Schepp, W., Schneider, A., Ulm, K., Wolf, P., Busch, D., Soutschek, E., & Gerhard, M. (2013). A novel line immunoassay based on recombinant virulence factors enables highly specific and sensitive serologic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical and Vaccine Immunology*, 20(11), 1703-1710. <https://doi.org/10.1128/CVI.00433-13>
- Fortuny, C. (2001). *Prevalencia de anticuerpos IgG séricos contra Helicobacter pylori en adultos en la aldea Los Pajales, Acatenango, Departamento de Chimaltenango* [Tesis de licenciatura, Universidad de San Carlos de Guatemala]. <http://bibliomed.usac.edu.gt/tesis/pre/2001/088.pdf>
- Hernández Hernández, R. D. (2002). *Detección de los genes de virulencia de cepas de Helicobacter pylori en biopsias de pacientes con cáncer gástrico* [Tesis licenciatura no publicada]. Universidad de San Carlos de Guatemala.

- Jiménez Buckley, E. P. (1991). *Frecuencia de gastritis asociada a Helicobacter pylori en el Hospital General de Enfermedad Común. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social: Estudio prospectivo en pacientes Instituto Guatemalteco de Seguridad Social* [Tesis de licenciatura, Universidad de San Carlos de Guatemala]. http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_5982.pdf
- Lange, K., Matta, V., Nave, F., Alvarado, V., Camó, V., Donis, E., Dubón, M., García, M., Medina, N., Ramos, R., & Serrano A. (2011). Frecuencia de anticuerpos IgM e IgG anti *Helicobacter pylori* en estudiantes, personal docente y administrativo de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. *Revista Científica (Guatemala)*, 20(1), 96-101.
- Matta, V., & De León, J. (2015). Caracterización del cáncer gástrico en Guatemala. *Revista Científica (Guatemala)*, 25(2), 9-20.
- Matta, V., Lange-Cruz, K., Medina, N., Martínez, E., Hidalgo, E., & Schneider, R (2017). Cambios en la frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* en niños guatemaltecos durante 10 Años. *Ciencia, Tecnología y Salud*, 4(1), 7-14. <https://doi.org/10.36829/63CTS.v4i1.169>
- Moreira Diaz, J. P. (1998). *Prevalencia de Helicobacter pylori en pacientes con enfermedad péptica en el área rural* [Tesis de licenciatura, Universidad de San Carlos de Guatemala]. http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_7860.pdf
- Orozco, M., Posada L., Robles A., De León J., Lange K., & Matta V. (2011). Detección de anticuerpos IgG anti-*Helicobacter pylori* en profesionales de salud. *Revista Científica (Guatemala)*, 21(2), 51–55.
- Pan, K. F., Formichella, L., Zhang, L., Zhang, Y., Ma, J., Li, Z., Liu, C., Wang, Y., Goettner, G., Ulm, K., Classen, M., You, W., & Gerhard, M. (2014). *Helicobacter pylori* antibody responses and evolution of precancerous gastric lesions in a Chinese population. *International Journal of Cancer*, 134(9), 2118-2125. <https://doi.org/10.1002/ijc.28560>
- Parsonnet, J., Friedman, G. D., Vandersteen, V. P., Chang, Y., Vogelstein, J. H., Orentreich, N., & Sibley, R. K. (1991). *Helicobacter pylori* Infection and the Risk of Gastric Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 325(16), 1127-1131. <https://doi.org/10.1056/NEJM199110173251603>.
- Quintana-Guzmán, E. M., Salas-Chaves, P., Achí-Araya, R., Davidovich-Rose, H., & Schosinsky-Neerman, K. (2002). Valor diagnóstico de anticuerpos anti-*Helicobacter pylori* en pacientes referidos al servicio de endoscopia digestiva del Hospital San Vicente de Paul. *Revista Biomédica*, 13(1), 15-23.
- Ramírez Ramos, A., & Sánchez Sánchez, R. (2008). *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico. *Revista de Gastroenterología de Perú*, 28(3), 258-266.
- Rivas, F., & Hernandez, F. (2000). *Helicobacter pylori*: Factores de virulencia, patología y diagnóstico. *Revista Biomédica*, 11(3), 187-205.
- Schumann, C., Triantafilou, K., Maximilian Rasche, F., Möricke, A., Vogt, K., Triantafilou, M., Hahn, P., Schneider, M., & Lepper, P. (2006). Serum Antibody positivity for distinct *Helicobacter pylori* antigens in benign and malignant Gastrointestinal Disease. *International Journal of Medical Microbiology*, 296(4-5), 223-228. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2006.02.009>.
- Seo, J., Lim, C., Park, J., Yeom, J., Lim, J., Jun, J., Woo, H., Youn, H., Baik, S., Lee, W., Cho, M., & Rhee, K. (2016). Correlations between the CagA antigen and serum levels of anti-*Helicobacter pylori* IgG and IgA in children. *Journal of Korean Medical Science*, 31(3), 417-422. <https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.3.417>.
- Wang, T., Zhang, Y., Su, H., Li, Z., Zhang, L., Ma, J., Liu, W., Zhou, T., You, W., & Pan, K. (2017). *Helicobacter pylori* antibody responses in association with eradication outcome and recurrence: A population-based intervention trial with 7.3-year follow-up in China. *Chinese Journal of Cancer Research*, 29(2), 127-136. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2017.02.05>
- World Gastroenterology Organization. (2010). Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología. <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/helicobacter-pylori-spanish-2010.pdf>