

Universidad	Tecnológica de Pereira
Programa Académico	Medicina
Nombre del Semillero	Investigación Básica en Medicina
Nombre del Grupo de Investigación (si aplica)	Infección e Inmunidad
Línea de Investigación (si aplica)	Infección y cáncer
Nombre del Tutor del Semillero	Lida Inés Mancilla Estacio
Email Tutor	l.mancilla@utp.edu.co
Título del Proyecto	Determinación de la Frecuencia De <i>Helicobacter pylori</i> en Cavidad Oral en Una Población De Personas Asintomáticas por la Técnica de PCR. Estudio Piloto.
Autores del Proyecto	Karen Agudelo, Nicolás Sánchez, Andrés Felipe Usma, Lida Inés Mancilla, Juan Carlos Sepúlveda.
Ponente (1)	Karen Agudelo
Documento de Identidad	TI. 98100262878
Email	K.agudelo@utp.edu
Ponente (2)	Nicolás Sánchez,
Documento de Identidad	TI 99020205748
Email	nicolas.sanchez1@utp.edu.co
Teléfonos de Contacto	314 863 9661
Nivel de formación de los estudiantes ponentes (Semestre)	Tercer semestre
MODALIDAD (seleccionar una- Marque con una x)	PONENCIA <ul style="list-style-type: none"> • Investigación en Curso X • Investigación Terminada
Área de la investigación (seleccionar una- Marque con una x)	• Ciencias Naturales
	• Ingenierías y Tecnologías
	• Ciencias Médicas y de la Salud. X
	• Ciencias Agrícolas
	• Ciencias Sociales
	• Humanidades
	• Artes, arquitectura y diseño

DETERMINACIÓN DE LA FRECUENCIA DE *HELICOBACTER PYLORI* EN CAVIDAD ORAL EN UNA POBLACIÓN DE PERSONAS ASINTOMÁTICAS POR LA TÉCNICA DE PCR. ESTUDIO PILOTO.

Karen Agudelo¹, Nicolás Sánchez², Andrés Felipe Usma³, Lida Inés Mancilla⁴, Juan Carlos Sepúlveda⁵.

RESUMEN:

El cáncer gástrico es la principal causa de mortalidad por cáncer en ambos sexos en Colombia y la tercera en el mundo, siendo responsable por más de 700.000 muertes cada año¹. Los principales factores asociados con el desarrollo de este tipo de cáncer incluyen la predisposición genética, factores ambientales como bajo nivel socioeconómico y la infección con *Helicobacter pylori*; *H. pylori*². *Helicobacter pylori* es una bacteria Gram negativa considerada como un agente cancerígeno tipo I^{3 4} por que invade la mucosa gástrica e induce metaplasia intestinal. La inflamación, producida por la infección con *H. pylori* se asocia con un grupo de enfermedades gastroduodenales que fluctúa desde gastritis crónica, úlceras pépticas, cáncer gástrico tipo adenocarcinoma y linfoma asociado a MALT. El diagnóstico temprano de la infección es considerado un punto determinante en la reducción de las patologías asociadas a *H. pylori*. La prevalencia de la infección por *H. pylori* en Colombia es mayor al 80%. Las técnicas microbiológicas y clínicas establecidas para el diagnóstico de la presencia de *H. pylori*, son costosas e invasivas, lo que impide su implementación en programas de evaluación masiva de la población. La erradicación de la bacteria se basa en el tratamiento con dos antibióticos y un inhibidor de la bomba H⁺/K⁺, sin embargo la tasa de fracaso terapéutico es elevada debido al desarrollo de cepas con resistencia y al abandono del tratamiento. La idea de esta investigación es establecer la utilidad de la técnica de amplificación enzimática de ADN o PCR, para determinar la presencia de *H. pylori* en muestras de cavidad oral en un grupo de 100 personas asintomáticas procedentes de una región de Colombia con elevada prevalencia de cáncer gástrico. Adicionalmente se pretende caracterizar la población positiva para *H. pylori* y determinar los factores de riesgo sociodemográficos y posibles manifestaciones clínicas asociadas a la infección. El estudio contempla el análisis del grado de sensibilidad y especificidad de la prueba mediante la evaluación de concordancia en los resultados de la determinación de la presencia de antígenos de *H. pylori* en heces de los participantes por prueba inmunológica. Finalmente se plantea la evaluación del nivel de virulencia de los aislados, a través de la determinación de los genes *cagA* y *vacA* asociados con patogenicidad.

Palabras claves: *Helicobacter pylori*, diagnóstico molecular, PCR, cavidad oral, patogenicidad.

¹ k.agudelo@utp.edu.co, Universidad Tecnológica de Pereira. ² nicolas.sanchez1@utp.edu.co, Universidad Tecnológica de Pereira. ³ andresfusma@gmail.com, Universidad Tecnológica de Pereira. ⁴ l.mancilla@utp.edu.co, Universidad Tecnológica de Pereira. ⁵ jcsepulv@utp.edu.co, Universidad Tecnológica de Pereira.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es la tercera causa de mortalidad por cáncer en el mundo en ambos sexos y la primera causa de mortalidad por cáncer en hombres y mujeres en Colombia. La infección por *H. pylori* contribuye con un porcentaje muy importante en el desarrollo de esta malignidad, puesto que se reporta en el 70% de los casos⁵. Las variaciones en la prevalencia de este tipo de cáncer, entre zonas geográficas aún del mismo país, se asocian por lo menos en parte, con la infección con *H. pylori* y ésta presenta una distribución similar en relación con la tasa de prevalencia de cáncer gástrico, siendo más elevada en países en desarrollo, como Latinoamérica y Asia, en donde supera el 50% en la población adulta^{6,7}.

En Colombia aunque la infección por *H. pylori* es superior al 80% en todo el país se reportan zonas con diferencias significativas en el riesgo para cáncer gástrico. Definiendo como zonas de alto riesgo a departamentos ubicados en regiones altas como Nariño y el altiplano Cundi-boyacense, con 25 veces más riesgo para esta malignidad, que los departamentos de la Costa Atlántica. Estas diferencias apoyan la idea de la susceptibilidad étnica y la presencia de otros factores de riesgo para el desarrollo de esta patología, entre las que se pueden mencionar la dieta rica en alimentos preservados a base de sal marina o ahumados y la exposición a factores ambientales como alcohol y tabaco⁴. La infección por *H. pylori* se asocia con enfermedades gastrointestinales como gastritis activa crónica, úlcera péptica, dispepsia y linfoma MALT (un linfoma de bajo grado de malignidad). El 85% de las úlceras gástricas y el 95% de las úlceras duodenales se asocian con esta infección⁸. La erradicación de esta infección es considerada una estrategia importante para reducir el riesgo de desarrollar carcinoma gástrico⁹, sin embargo el tratamiento no es éxito en un alto número de casos por la resistencia bacteriana a los antimicrobianos o por el abandono del tratamiento.

La idea principal de esta investigación es realizar un estudio piloto para determinar la utilidad de una técnica de biología molecular que permita la detección de *H. pylori* a partir de muestras de mucosa oral de personas asintomáticas en personas procedentes de áreas de Colombia con elevada prevalencia de cáncer gástrico. Adicionalmente se pretende caracterizar la población positiva para *H. pylori* con el fin de determinar los factores de riesgo sociodemográficos y posibles manifestaciones clínicas asociadas a la infección, con el propósito de establecer una prueba económica y sensible que permita para el diagnóstico de *H. pylori* para programas de tamizaje de cáncer gástrico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El diagnóstico en estadio temprano de cáncer gástrico, permite su curación en el 95% de los casos, sin embargo la tasa de sobrevivencia promedio de este cáncer en el mundo, es menor al 50%, debido a que la mayoría de los casos se diagnostican en los estadios avanzados (III o IV), cuando la probabilidad de curación es menor al 35%, debido a que el tratamiento de elección, gastrectomía total o parcial, no tiene eficacia en estos estadios¹⁰. En Colombia,

más del 50% de los casos son diagnosticados en estados avanzados de la enfermedad cuando la tasa de sobrevivencia a los cinco años no excede el 30%¹⁰ esto es debido a la ausencia de programas de tamizaje aún en las zonas de alto riesgo y la carencia de técnicas de diagnóstico de adecuada sensibilidad. Una de las estrategias planteadas para la disminución del cáncer gástrico ha sido su prevención, partiendo del enfoque de los factores de riesgo de cada región, en países de alta prevalencia de cáncer gástrico. La infección por *H. pylori* considerada un factor de riesgo de gran importancia en el desarrollo de cáncer gástrico y otras malignidades gastrointestinales, tiene un 80% de prevalencia en Colombia. Aunque la erradicación de la bacteria es una de las estrategias de mayor impacto, la eficacia de los tratamientos contra esta infección es reducida debido al desarrollo de mecanismos de resistencia bacteriana a antibióticos, poca adherencia del paciente al tratamiento y elementos externos que interfieren en la actividad de los fármacos como nutrientes, otros fármacos o la presencia de tóxicos como alcohol¹¹. Desde este enfoque se plantea que una estrategia conveniente para la reducción de la prevalencia de cáncer gástrico debe apuntar al desarrollo e implementación de técnicas de diagnóstico de la infección en etapas iniciales, previa al proceso inflamatorio, que permita un tratamiento eficaz para la erradicación bacteriana. Este proyecto plantea la evaluación de un método no invasivo, con la utilización de muestras de cavidad oral para el diagnóstico de *H. pylori* a través de la técnica de alta sensibilidad de biología molecular como la Reacción en cadena de la polimerasa o PCR, con el propósito de evaluar su posible implementación en programas de tamizaje en poblaciones de alto riesgo de cáncer gástrico.

Las preguntas de investigación del proyecto planteado serían:

¿Cuál es la utilidad de la técnica de PCR a partir de muestras de cavidad oral para la detección de ADN de *Helicobacter pylori* y la determinación de su grado de patogenicidad?

¿Cuáles son los factores de riesgo de los individuos con infección por *Helicobacter pylori* en la Facultad de Ciencias de la Salud de la UTP?

JUSTIFICACIÓN

El cáncer gástrico es la primera causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres en nuestro país. En Colombia la tasa de sobrevivencia de los casos de cáncer gástrico es menor al 30%, debido a la ausencia de síntomas en la etapa inicial y a la carencia de sistemas de diagnóstico sensibles y de bajo costo que permitan detectar las células malignas en los estadios iniciales, además, no existe un programa de tamizaje en la población asintomática. La presencia de *H. pylori* en la mucosa gástrica es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico, esta bacteria ocasiona por mecanismos moleculares mediados a partir del proceso de inflamación, los cambios en el ADN de mucosa gástrica, que conllevan en personas susceptibles a la transformación celular. De igual manera la infección por *H. pylori* se asocia con el desarrollo de una serie de enfermedades gastrointestinales que ocasionan elevados costos al sistema de salud por el tratamiento y disminución de la capacidad laboral de los pacientes. Debido a la dificultad en la implementación de técnicas sensibles, de bajo costo y no invasivas que permitan el diagnóstico en los primeros estadios con amplia cobertura, la erradicación de esta infección

es un factor importante cuando se pretende reducir el riesgo de desarrollar carcinoma gástrico y otras enfermedades asociadas a la infección. Las técnicas que se emplean actualmente para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, son de elevado costo como la prueba de ureasa en aliento, análisis de antígenos de heces o anticuerpo en sangre, involucran técnicas invasivas como el análisis de biopsia o exudado gástrico. La erradicación de la bacteria que en la mayoría de los casos se inicia cuando se determinan las patologías asociadas a la infección como gastritis, presenta un elevado porcentaje de fracaso debido al desarrollo de cepas resistentes a los antimicrobianos o al abandono del tratamiento por efectos colaterales. En Colombia son pocos los estudios realizados para validar las técnicas de biología molecular en el diagnóstico de esta infección bacteriana, que han permitido el desarrollo de la epidemiología molecular en muchos países, por lo que se desconoce la frecuencia de portadores asintomáticos de *H. pylori* y no hay hasta la fecha estudios suficientes que permitan determinar la frecuencia de aislados cag+, asociados a cepas bacterianas más virulentas.

Este estudio se realizará por el semillero de estudiantes de medicina que pertenece al grupo de Infección e inmunidad de la Universidad Tecnológica de Pereira y pretende contribuir al desarrollo de criterios diagnóstico que puede ser usado por la comunidad médica con el propósito de lograr la detección temprana y erradicación de la infección por *H. pylori* y de esta manera aportar a la prevención del desarrollo de cáncer y sus patologías asociadas.

OBJETIVOS

Objetivo General

Establecer la utilidad de la técnica de biología molecular PCR para la determinar la frecuencia de *H. pylori* y el nivel de virulencia a partir de muestras de cavidad oral en una población de la Facultad de ciencias de la Salud de la UTP.

Objetivos específicos

1. Caracterizar la población de estudiantes de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UTP y establecer los factores de riesgo para la infección con *H. pylori*.
2. Determinar la frecuencia de *H. pylori* empleando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa PCR a partir de muestras de cavidad oral en una población de estudiantes de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UTP.
3. Determinar la sensibilidad y especificidad de la técnica por comparación con la prueba de determinación de antígenos en heces.
4. Determinar el nivel de virulencia de los aislado de *H. pylori* a través de la tipificación de los gens *cagA* y *vacA* empleando la técnica de PCR.

MARCO TEÓRICO:

Biología de *H. Pylori*

El *H. pylori* es un bacilo Gram negativo espiralado o ligeramente curvo, con 2-6 flagelos característicos unipolares, tiene extremos redondeados, de diámetro promedio de 2.5-4 μm de longitud y 0.5-1 μm de ancho. Está cubierta por subunidades unidas como anillo con un diámetro de 12-15 nm. La bacteria muestra una extraordinaria motilidad en soluciones viscosas y los flagelos juegan un papel central en esta motilidad ¹². *Helicobacter pylori* vive principalmente en la superficie de la capa mucosa gástrica y dentro de las glándulas y puede adherirse a las células secretoras de mucosa especialmente cerca de las uniones intercelulares. No se encuentra sobre células de tipo intestinal en caso de metaplasia intestinal. En contraste, tiene la habilidad para colonizar células gástricas metaplasicas presentes en el duodeno y de todas maneras, por ejemplo, en el esófago, en el Divertículo de Meckel y en el recto ¹².

En una baja proporción de las células, *H. pylori* podría ser intracelular, lo que contribuye a su persistencia, puede estar presente transitoriamente en la boca cuando regurgitamos y también podría ser encontrado en las heces pero no puede sobrevivir con organismos competitivos¹². La colonización por *H. pylori* está mediada por una gran familia de proteínas de membrana externa bacterianas y un grupo de proteínas de la membrana de las células epiteliales gástricas del hospedero, entre las proteínas de adhesión de *H. pylori* se mencionan las de unión al antígeno del grupo sanguíneo (BabA), al ácido siálico (SabA), a las lipoproteínas (AlpA y AlpB) y HopZ¹². La infección crónica o persistente de *H. pylori* se ha relacionado con la presencia de variantes de estos antígenos en la membrana de las células epiteliales gástricas que favorecen la afinidad de los receptores de la bacteria como el antígeno Lewis b. La infección persistente está también asociada con la expresión de antígenos específicos inducidos por la infección, específicamente se menciona que la adhesina de unión al ácido siálico SabA, puede inducir la expresión de enzimas que incrementen la síntesis del antígeno de Lewis¹².

El *H. pylori* afecta la mucosa gástrica mediante la producción de ureasa, citocinas, adhesinas y algunas proteínas como VacA y CagA. La ureasa, mediante diversos mecanismos, es responsable parcialmente del reclutamiento inicial de neutrófilos y monocitos, de una mayor activación y estimulación del sistema inmune, así como de la producción de una lesión inflamatoria local, asociada con la licuefacción del moco gástrico, lo cual expone indirectamente a la mucosa a la acción del pH ácido del estómago. El antígeno VacA está relacionado con la actividad citotóxica y consecuentemente, con el daño de la mucosa, con mayor grado de respuesta inflamatoria y destrucción epitelial. Este antígeno daña a la membrana mitocondrial liberando citocromo C e induciendo apoptosis. CagA induce, *in vitro*, la producción de IL-8 por las células del epitelio, lo que contribuyen a la infiltración de polimorfonucleares en la mucosa ¹².

La proteína CagA, codificada por el gen *cagA*, es altamente inmunogénica induciendo respuesta sérica de anticuerpos permitiendo la detección de cepas *cag*-positivas por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) o análisis de Western blot en muestras de suero simple. La actividad citotóxica de *H. pylori* es atribuida a la capacidad de generar grandes vacuolas intracelulares, la proteína responsable de estos efectos fue designada como citotoxina vacuolizante VacA. Es una proteína formadora de poros de alto peso

molecular codificada por el gen cromosomal *vacA*. Las proteínas *cagA* y *vacA* no poseen homólogos cercanos de en otras especies de *Helicobacter* ni en otras bacterias o células eucariotas. La proteína VacA se fragmenta y posteriormente ensambla varios monómeros que adquieren la capacidad de insertarse dentro la bicapa lipídica para formar canales de membrana anión selectivos, permitiendo que la urea y los aniones salgan¹². La toxina de 88 kda puede generar 2 fragmentos: p33 y p55, este último tiene un papel en la unión del VacA a las células del hospedero y el dominio p33 junto con 100 aminoácidos del dominio p55, es suficiente para inducir vacuolización intracelular. A diferencia de CagA, VacA esta conservada entre todas las cepas de *H. pylori* pero exhibe un alto nivel de diversidad genética.¹²

Mecanismos de oncogénesis de la bacteria

La bacteria *H. pylori* ha sido considerada por la Agencia Internacional para Investigación en Cáncer (IARC)⁴ y la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁵, como agente carcinogénico tipo I. Esta bacteria induce la transformación celular a través de varios mecanismos entre los que se mencionan la activación de señales intracelulares, inducción de cambios en la morfología celular mediados por la fosforilación de proteínas del citoesqueleto, daño al DNA (por medio de la activación y migración de neutrófilos (CD11a/CD18 y CD11b/CD18) hacia el tejido gástrico lo cual resulta en la producción de óxido nítrico, junto con metabolitos tales como el superóxido, iones hidroxilo, que lesionan el DNA, originando mutaciones y transformación maligna en las células de este tejido), inducción de apoptosis e incremento en la proliferación celular compensatoria, inducción de mutaciones en genes supresores de tumores e inducción de sustancias reactivas al oxígeno. En cuanto a los cambios inducidos por el proceso inflamatorio, destacan la producción de citocinas y quimiocinas (TFN- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-8), el reclutamiento de células proinflamatorias, lo que origina apoptosis, proliferación compensatoria y expansión clonal de las células mutadas¹³. La migración y activación de Neutrófilos debida a la IL-8, que es a su vez inducida por *cagA*, igualmente la activación de Macrófagos por medio de ureasa, LPS y porinas, resultando en la síntesis de TFN- α , IL-1 β , IL-12, esta última activa las células TH0, que se diferencian en TH1 y TH2. Las 2 primeras interleucinas inducen apoptosis del epitelio gástrico y junto con la *vacA* favorecen la liberación de iones H⁺, junto también con el IFN γ inducen alteraciones en las glicoproteínas de la mucosa gástrica¹².

METODOLOGÍA PROPUESTA:

Esta propuesta propone un estudio descriptivo, cuantitativo y de corte transversal, donde se plantea la determinación de la utilidad de la técnica de PCR a partir de muestras de cavidad oral para el diagnóstico de la bacteria *H. pylori*. El grupo de estudio comprenderá 100 personas escogidas por conveniencia de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión establecidos. La determinación de la bacteria se realizará a través de la amplificación de los genes RNAr 16S y ureA, empleando la técnica de PCR, utilizando varios pares de iniciadores específicos para cada gen¹⁴. Para evaluar la sensibilidad y especificidad de la técnica de PCR en muestras de cavidad oral, se determinará también la presencia de *H.*

pylori a partir de muestras de heces en la población de estudio, por la técnica de detección de antígenos¹⁵.

Las características sociodemográficas de la población de estudio a saber: edad, sexo, estrato socioeconómico, programa académico, etnia al igual que el estilo de vida y la frecuencia de aspectos ambientales como dieta y antecedentes familiares de infección, enfermedades gastrointestinales asociadas a la infección por *H. pylori* y cáncer gástrico, considerados de importancia para la infección bacteriana serán determinadas, las variables y factores de riesgo para la infección por *H. pylori*. Para determinar el nivel de patogenicidad de los aislados de *H. pylori* presentes en la población de estudio, se plantea determinar la frecuencia de aislados de *H. pylori* *cag+* empleando la amplificación por PCR de los genes *cagA* y *vacA*.¹⁶ Finalmente se plantea la realización de un análisis estadístico para establecer la posible relación entre las características sociodemográficas, ambientales y familiares con la presencia de *H. pylori*.

Este estudio será realizado de acuerdo a las normas de Ética Médica y los principios de la Declaración de Helsinki, teniendo en cuenta los requerimientos estándares establecidos por la Resolución 008430 de 1993 para la investigación en Seres Humanos de la República de Colombia y las reglas éticas del Comité de Ética de la Universidad Tecnológica de Pereira.

Población y muestra de estudio: Población universo de estudio será los estudiantes de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UTP. La muestra consistirá de 100 pacientes seleccionados bajo los criterios de selección de estudiantes de la Facultad de Ciencias de la Salud, mayores de edad, o menores con autorización firmada por sus padres, ambos géneros, de cualquier estrato socioeconómico, que no presente antecedentes de enfermedades autoinmunes o estado por infección o inducido de inmunosupresión, que no manifiesten antecedentes clínicos de diagnóstico ni síntomas evidentes de infección por *H. pylori*, que no se encuentren recibiendo tratamiento con ningún tipo de antibacteriano ni presenten infecciones o alteraciones gastrointestinales evidentes y que manifiesten entender y aceptar de manera voluntaria participar en este proyecto firmando el consentimiento informado.

VARIABLES A ANALIZAR: El estudio plantea la determinación de la utilidad de la detección de ADN de *H. pylori* por PCR como técnica no invasiva y el análisis de los factores de riesgo asociados a dicha infección. Para el logro de los objetivos se plantea el siguiente plan de análisis: Presencia de ADN de *H. pylori* a través de la amplificación de los genes RNAr 16S y *ureA*. A partir de muestras de cavidad oral. Este criterio permitirá clasificar la población entre los infectados y no infectados para definir los factores de riesgo. Amplificación de los genes *cagA* y *vacA*. Permitirá establecer dos grupos de individuos infectados. Se pretende evaluar la asociación con antecedentes familiares de infección y cáncer gástrico. Las variables a evaluar para la determinación de los factores de riesgo serán clasificadas de acuerdo a su naturaleza en las siguientes categorías: - Sociodemográficas. Edad, sexo, estrato socioeconómico, nivel educativo, etnia, origen geográfico, residencia. -Clínicas: estado de salud actual, antecedentes médicos personales y

familiares. -Aspectos culturales y estilo de vida: uso de sustancias psicoactivas, medicinas alternativas, actividad física, dieta.

Análisis de datos: La población será categorizada de acuerdo al criterio de presencia o ausencia de ADN de *H. pylori* y de acuerdo a la presencia de los genes *cagA* y *vacA*. Para cada categoría se determinarán las diferentes variables, estableciendo las frecuencias expresadas en porcentajes para las variables cualitativas como género, estrato socioeconómico, nivel educativo, grado de lesión, etc. Las variables cuantitativas como edad, serán analizadas calculando las medidas de tendencia central. El grado de significancia estadística de las posibles diferencias existentes entre cada una de las categorías en los grupos establecidos de acuerdo a la presencia de ADN de *H. pylori* se determinará por análisis de varianza entre medias, empleando el test Pearson con una confiabilidad de 95%. La sensibilidad y especificidad de la técnica se evaluará a través de la determinación de la concordancia con los resultados obtenidos por la técnica de detección de antígenos en heces.

RESULTADOS ESPERADOS:

Se espera establecer una metodología para el diagnóstico de *H. pylori* empleando la técnica de PCR a partir de muestras de cavidad oral, con una sensibilidad y especificidad comparadas a las de otra técnica validada y cercanas al 95%. Se espera una frecuencia de portadores de *H. pylori* entre 30 y 50%. Se espera que la frecuencia de *H. pylori* sea superior en individuos con antecedentes familiares de infección y/o enfermedades gastrointestinales o cáncer gástrico, fumadores o consumidores de alcohol. Se espera encontrar una mayor frecuencia de aislados de *H. pylori* *cag+* en individuos con antecedentes familiares de cáncer gástrico o cualquiera de las patologías gastrointestinales asociadas a *H. pylori*.

IMPACTOS SOCIAL, ECONÓMICO Y AMBIENTAL:

El impacto esperado del proyecto en el ámbito social es el aporte a la implementación de un método de diagnóstico no invasivo y sensible para el diagnóstico de *H. pylori*. Este diagnóstico en portadores asintomático favorece su erradicación temprana, disminuyendo el principal factor de riesgo para cáncer gástrico.

Como impacto social podemos agregar la formación de estudiantes de medicina en el método científico, aporte al conocimiento sobre la frecuencia de infección por *H. pylori* en la población colombiana y los factores de riesgo asociados a dicha infección. La difusión de los resultados contribuirá también a la formación y actualización de estudiantes de los programas de salud y de profesionales de este campo.

El impacto económico del proyecto es la validación de un método de bajo costo para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* que permita implementar programas de tamizaje en poblaciones de alto riesgo de cáncer gástrico. El diagnóstico de la infección por *H. pylori* y erradicación en etapas temprana de la infección permiten reducir la tasa de

enfermedades gastrointestinales asociadas a esta infección y el riesgo de cáncer, lo que repercute en la disminución de gastos en la salud y de pérdidas económicas por incapacidad laboral.

El impacto ambiental del proyecto se determina considerando que aporta a incrementar el diagnóstico temprano de la infección por *H. pylori*, facilitando un tratamiento antes del inicio de los procesos inflamatorios, con mayor probabilidad de erradicación de la infección, que a largo plazo contribuye a la disminución de malas prácticas clínicas, entre las que se cuenta el abuso de antibióticos, automedicación y abandono del tratamiento. Este aspecto se asocia con la reducción de cepas de *H. pylori* resistentes, menos utilización de fármacos y menor daño en la flora bacteriana de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J Cancer*. 2015, Mar 1;136(5):E359-86. Doi 10.1002/ijc.29210.
2. Correa P and Piazuelo M B. Helicobacter pylori Infection and Gastric Adenocarcinoma. *US Gastroenterol Hepatol Rev*. 2011 June; 7(1): 59–64.
3. IARC Monographs on The Evaluation Of Carcinogenic Risks To Humans. A Review of Human Carcinogens: Biological Agents. Helicobacter pylori. Vol. 100B, 2012. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-15.pdf> 2012:
4. OMS. Guías prácticas de la organización mundial de gastroenterología. *H. pylori* en los países en desarrollo, 2010.
5. Correa, P. Cáncer gástrico: una enfermedad infecciosa, *Rev Colomb Cirug*. 2011; 26: 111-117.
6. Kamangar I, Dores G M, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *Clin Oncol*, 2006;24:2137-50
7. Suebaum S, Michetti P, Helicobacter pylori infection. *N Engl*. 2002. 347: 1175-86.
8. Marshall, B. J., and J. R. Warren. 1984. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* i:1311–1315
9. Wroblewski, L. E., Peek, R. M., & Wilson, K. T. (2010). Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(4), 713–739. <http://doi.org/10.1128/CMR.00011-10>.
10. Gómez M, Otero W & Gutiérrez O. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Encuesta en un grupo de médicos generales y especialistas en Colombia. *Rev Col Gastroenterol* 22 (1) 2007.
11. Otero Regino W, Trespalacios A., Otero.E. Helicobacter pylori: Tratamiento actual un importante reto en gastroenterología. Actualización. *Rev Col de Gastroenterol* 2009, 24 (3):279-292.
12. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994;61:1-241.
13. Ramírez Ramos, A. y Sánchez Sánchez, R.. *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico. *Rev. Gastroenterología Perú*; 2008: 258-266.

14. Sepúlveda E, Moreno J, Spencer ML, et al., Comparación de *Helicobacter pylori* en cavidad oral y mucosa gástrica de acuerdo a genotipo de virulencia (cagA y vacA m1). Rev Chilena Infectología. 2012, 29 (32), 2078-2083.
15. Procedimientos en Microbiología clínica, Recomendaciones Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 17. Diagnóstico microbiológico de la Infección por *Helicobacter pylori*. editores Cercenado E & cantón R. 2004.
16. Terry C.E, McGinnis LM, Madigan KC, et al., Genomic comparison of cag Pathogenicity Island (PAI)- Positive and Negative *Helicobacter pylori* Strains: Identification of Novel Markers for cag PAU-Positive Strains. Infect and Immunity June 2005, 73(6). 3794-3798. Doi:10.1128/IAI.73.6.3794-3798.2005