

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

**“TIPIFICACIÓN DE LAS CEPAS DE *Helicobacter pylori* MEDIANTE PCR Y
RELACIÓN CON LOS HALLAZGOS PATOLÓGICOS EN PACIENTES CON
BIOPSIA GÁSTRICA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE
DE CAJAMARCA, ENERO-MARZO, 2022”**

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR:

GOICOCHEA ZAMORA, EDGAR YOÉL

ASESOR:

MC. ANA MARÍA RIMARACHÍN CHÁVEZ

<https://orcid.org/0000-0002-0914-2211>

Docente de la Universidad Nacional de Cajamarca

CAJAMARCA – PERÚ

2022

DEDICATORIA

A mis padres...

Aurelio Goicochea y Rósula Zamora, quienes siempre forjaron en sus hijos el desarrollo profesional con valores y principios, siendo ejemplos de seguir. Los dedico con todo el amor del mundo por lo mucho que hicieron y siguen haciendo por mi incondicionalmente.

A mis hermanos...

Henry, Euder y Marily, quienes son los ejemplos de superación, quienes me encaminaron por la senda de la educación, quienes me guiaron los primeros pasos. Los dedico con mucho amor para ustedes hermanos.

A toda mi Familia

A toda mi familia que siempre estuvieron pendientes de mí en cada momento que necesité de ellos.

AGRADECIMIENTO

A Dios

Por regalarnos vida, salud, paz y esperanza, por guiarme en cada paso, por ser el soporte espiritual en tiempos buenos y malos... ¡Gracias Dios!

A mis Familia y Amigos

Por ser mi soporte incondicional durante todo este tiempo en mi proceso de formación, por estar en cada momento, en cada tropiezo de mi vida, en cada logro. ¡Siempre estaré agradecidos con ustedes!

A la Universidad Nacional de Cajamarca y Facultad de Medicina

Por recibirme como alumno, por formarme como profesional, por las enseñanzas de cada maestro en las aulas ¡Gracias alma Mater!

Al Hospital Regional Docente de Cajamarca

Por recibirme como alumno e interno, gracias al servicio de Gastroenterología y Patología y en especial a la Dra. Adriana y Dr. Sánchez por permitirme desarrollar mi tesis. ¡Muchas gracias!

A mi Asesora

Dra. Ana Rimarachín por las enseñanzas como maestra y por asesorarme en el desarrollo de mi tesis. ¡Mil gracias!

Al instituto Nacional de Salud

Por permitirme desarrollar mi tesis en sus ambientes de enteropatógenos y biología molecular en especial al Dr. Ronnie, Dr. Willy, Dra. France, Dra. Denia, Dra. Diana por guiarme en el desarrollo del presente trabajo.

ÍNDICE

DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTO	3
RESUMEN	6
ABSTRACT.....	7
CAPITULO I	7
I. PLAN DE INVESTIGACIÓN	8
1. El problema científico y los objetivos	8
1.1 Definición y delimitación del problema	8
1.2 Formulación del problema	10
1.3 Justificación	10
1.4 Objetivos de la Investigación	11
CAPITULO II	13
2. Marco teórico	13
1.1 Antecedentes de la investigación	13
1.2 Bases teóricas	20
1.3 Definición de términos básicos.....	38
1.4 Hipótesis: formulación y operacionalización de las variables.	40
CAPITULO III	42
3. Material y Métodos:.....	42
3.1 Tipo de estudio	42
3.2 Diseño de la investigación	42
3.3 Población y muestra	42
3.4 Métodos y técnicas de recolección de datos.	43
3.4.1. Toma de biopsias.....	43
3.4.2. Recolección y transporte de biopsias.	44
3.4.3. Procesamiento de Biopsias.....	44
3.4.4. Registro de la información clínica y anatomopatológica	48
3.5 Técnicas para el procesamiento y análisis estadístico de los datos.	49
3.6 Aspectos éticos.....	49
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	51
4. Resultados y discusión.....	51
4.1 Descripción general de la población estudiada	51
4.2 Resultados de los diagnósticos clínicos	52
4.3 Resultados de pruebas moleculares.	55

4.3.1	Resultados de extracción de ADN de las biopsias gástricas.....	55
4.3.2	Prevalencia de <i>Helicobacter pylori</i>	56
4.3.3	Identificación genotípica de <i>Helicobacter pylori</i>	57
4.3.4	Relación de los diagnósticos clínicos con la expresión de los genes	61
4.3.5	Relación de los hallazgos anatomopatológicos con la expresión de los genes	62
CAPÍTULO V		66
DISCUSIÓN		66
CAPÍTULO VI		73
CONCLUSIONES		73
CAPÍTULO VII		75
RECOMENDACIONES		75
CAPÍTULO VIII		76
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		76
CAPÍTULO IX		81
ANEXOS		81

RESUMEN

Introducción: El *Helicobacter pylori* se asociado a infecciones gastrointestinales, pudiendo desarrollar principalmente gastritis y una secuencia de lesiones que pueden conducir a cáncer gástrico. Se ha visto que la afectación que produce la bacteria depende de los genes de virulencia que presenta dentro de las cuales destaca para mayor riesgo de lesiones gastrointestinales el gen CagA y VacA con efecto citotóxico y vacuolizante respectivamente. Es por tal razón que el presente estudio de investigación buscó tipificar las cepas de *Helicobacter pylori* más virulentas VacA y CagA y su relación con los hallazgos endoscópicos y hallazgos anatomopatológicos.

Materiales y Métodos: la muestra del presente trabajo se conformó con 56 pacientes que se realizaron biopsia gástrica mediante endoscopia alta, en estos se logró identificar la presencia de *Helicobacter pylori* mediante la extracción de ADN y mediante técnica de PCR convencional se determinó los genes específicos, utilizándose los primers UrF 5' CCCTCACGCATCAGTCCCAAAA3' UrR 5' AAG AAG TCA AAA ACG CCC CAA AAC3' con un fragmento de 417pb, VacAF 5' CAC AGC CAC TTT CAA TAA CGA 3' VacAR 5' GTC AAA ATA ATT CCA AGG G3' con un fragmento de 401pb y 476pb para alelos m1 y m2 y CagAF 5' TTG ACC AAC AAC CAC AAA CCG AAG3' CagAR 5' CTT CCC TTA ATT GCG AGA TTC C3' con un fragmento de 187pb.

Resultados: La prevalencia de *Helicobacter pylori* fue del 69.7% por PCR. además, se estableció una proporción del 74.4% del gen cagA, y del 76.9 % del gen vacA. Realizando la prueba estadística de Chi cuadrado se encontró que existe relación significativa entre CagA y los hallazgos anatomopatológicos ($p < 0.021$) y una relación significativa entre el gen VacA y los hallazgos endoscópicos y anatomopatológicos ($p < 0,0003$)

Conclusiones: Se logró identificar las dos cepas más virulentas de *Helicobacter pylori* con genes VacA y CagA, la infección por *Helicobacter pylori* fue del 69.7% por PCR, siendo más frecuente en el género femenino y en grupo etario de 18 -34 años; además se encontró una relación significativa entre la presencia de genes VacA y los hallazgos endoscópicos y anatomopatológicos y el gen CagA con los hallazgos anatomopatológicos.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, factores de virulencia CagA y VacA, gastritis, úlcera péptica, cáncer gástrico.

ABSTRACT

Introduction: *Helicobacter pylori* is associated with gastrointestinal infections, being able to develop mainly gastritis and a sequence of lesions that lead to gastric cancer. It has been seen that the affectation produced by the bacterium depends on the virulence genes that it presents, among which the CagA and VacA genes with cytotoxic and vacuolating effects, respectively, stand out for a greater risk of gastrointestinal lesions. It is for this reason that the present research study sought to typify the most virulent *Helicobacter pylori* strains VacA and CagA and their relationship with endoscopic and pathological findings.

Materials and Methods: the sample of the present work was made up of 56 patients who underwent gastric biopsy by upper endoscopy, in these it was possible to identify the presence of *Helicobacter pylori* by DNA extraction and by conventional PCR technique the specific genes were determined, using the primers UrF 5' CCCTCACGCATCAGTCCCAAAA3' UrR 5' AAG AAG TCA AAA ACG CCC CAA AAC3' with a 417pb fragment, VacAF 5' CAC AGC CAC TTT CAA TAA CGA 3' VacAR 5' GTC AAA ATA ATT CCA AGG G3' with a fragment of 401pb and 476pb for alleles m1 and m2 and CagAF 5' TTG ACC AAC AAC CAC AAA CCG AAG3' CagAR 5' CTT CCC TTA ATT GCG AGA TTC C3' with a fragment of 187pb.

Results: The prevalence of *Helicobacter pylori* was 69.7% by PCR. In addition, a proportion of 74.4% of the cagA gene and 76.9% of the vacA gene was established. Performing the Chi square statistical test, it was found that there is a significant relationship between CagA and pathological findings ($p < 0.021$) and a significant relationship between the VacA gene and endoscopic and pathological findings ($p < 0.0003$).

Conclusions: It was possible to identify the two most virulent strains of *Helicobacter pylori* with VacA and CagA genes, *Helicobacter pylori* infection was 69.7% by PCR, being more frequent in the female gender and in the age group of 18 -34 years; In addition, a significant relationship was found between the presence of VacA genes and the endoscopic and pathological findings and the CagA gene with the pathological findings.

Keywords: *Helicobacter pylori*, virulence factors CagA and VacA, gastritis, peptic ulcer, gastric cancer.

CAPITULO I

I. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. El problema científico y los objetivos

1.1 Definición y delimitación del problema

1.1.1 Definición del Problema

Helicobacter pylori es una bacteria Gram negativa que está presente en la mucosa estomacal, y se ha asociado desde hace muchos años a patologías como gastritis crónica, adenocarcinoma gástrico, ulcera pépticas y duodenal (1).

Se adquiere la infección en la niñez y se ha estudiado que su transmisión se da de persona a persona, también por vía oral-fecal, así como gastro-oral. Se dice que esta infección está afectado por los factores sociodemográficos(2).

El *Helicobacter pylori* tiene factores de virulencia que permite su paso a través de la mucosa gástrica, su colonización y su permanencia en el estómago. Existe algunas sustancias como la ureasa bacteriana, adhesinas, hemaglutininas y la producción de toxinas. La citotoxina vacuolizante (VacA) cuyos efectos en las células epiteliales incluye la vacuolización, la inducción al proceso de apoptosis y la supresión de la respuesta de las células T, puede determinar una prolongación de la infección. Por otro lado el gen que se asocia a la producción de citotoxina (cagA) también es

considerado como un factor de virulencia y está relacionado a cambios morfológicos en las células e induce a respuestas proinflamatorias y mitogénicas relacionadas con cáncer(3).

1.1.2 Delimitación del problema

El presente estudio de investigación se desarrollará en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, el cual se encuentra Ubicado en el Distrito, Provincia y Departamento de Cajamarca, siendo Hospital de Categoría III-1, centro referencial.

La población estudiada serán pacientes que se realizarán biopsias gástricas por endoscopia en el servicio de gastroenterología de los cuales el tamaño muestral serán 56 muestras de biopsias ggástricas durante el periodo enero- marzo del año 2022.

La recolección de muestras se realizará por el investigador, así como la conservación de muestras de biopsias, que serán procesadas en el laboratorio de enteropatógenos y biología molecular del Instituto nacional de salud en la Ciudad de Lima, además tendrá la confiabilidad del caso, ya que será el investigador quien lo realice, teniendo en cuenta que este conoce con precisión lo que se quiere investigar. La metodología del proyecto se hará cumpliendo el protocolo establecido por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca para el nivel de investigación correspondiente.

Dentro de las limitaciones del presente trabajo de investigación es no contar con datos estadísticos, ni experimentarías para conocer las cepas más virulentas de *H. pylori* en la realidad nacional y local.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son las cepas de *Helicobacter pylori* y su relación con los hallazgos patológicos en pacientes con biopsia gástrica atendidos en el Hospital Regional Docente De Cajamarca, enero-marzo, 2022?

1.3 Justificación

El presente proyecto de investigación se realiza porque nuestro país, Perú, es uno de los países con mayor tasa de enfermedades relacionadas con *Helicobacter pylori*, entonces es importante conocer las distintas cepas de HP con relación a las lesiones anatomopatológicas gastrointestinales más frecuentes que son gastritis, úlcera péptica, cáncer gástrico.

Su frecuente en cada patología ayudará a saber si contamos con las mismas cepas en comparación con otras realidades nacionales e internacionales, o contamos con las cepas más virulentas de *Helicobacter pylori*, algo que explicaría por qué tenemos las tasas altas de estas patologías.

Con los resultados del proyecto de investigación ayudará para que el personal de salud tome decisiones en relación al diagnóstico y tratamiento de las patologías en los distintos niveles de atención.

Así también el presente trabajo permitirá que del mismo pueda desplegarse nuevas investigaciones y contar con datos reales de nuestra región Cajamarca y del país.

1.4 Objetivos de la Investigación

1.4.1 Objetivo general

Determinar las cepas de *Helicobacter pylori* y su relación con los hallazgos patológicos en pacientes con biopsia gástrica atendidos en el Hospital Regional Docente De Cajamarca, enero-marzo, 2022.

1.4.2 Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de *Helicobacter pylori* mediante PCR en pacientes con biopsia gástrica atendidos en el Hospital Regional Docente De Cajamarca, enero-marzo, 2022.
- Identificar los genes *cagA* y *vacA* mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en pacientes con biopsia gástrica atendidos en el Hospital Regional Docente De Cajamarca, enero-marzo, 2022.
- Determinar la cepa más frecuente de *Helicobacter pylori* en pacientes con biopsia gástrica atendidos en el Hospital Regional Docente De Cajamarca, enero-marzo, 2022.
- Determinar la cepa más frecuente de *Helicobacter pylori* en relación al hallazgo de neoplasia gástrica en pacientes con

biopsia gástrica atendidos en el Hospital Regional Docente De Cajamarca, enero-marzo, 2022.

- Determinar la cepa más frecuente de *Helicobacter pylori* en relación al hallazgo de úlcera péptica en pacientes con biopsia gástrica atendidos en el Hospital Regional Docente De Cajamarca, enero-marzo, 2022.
- Determinar la cepa más frecuente de *Helicobacter pylori* en relación al hallazgo de gastritis en pacientes con biopsia gástrica atendidos en el Hospital Regional Docente De Cajamarca, enero-marzo, 2022.
- Relacionar las cepas de *Helicobacter pylori* encontradas en el estudio con otros estudios nacionales e internacionales y su respectiva relación con los hallazgos patológicos de neoplasias gástricas, úlceras pépticas e inflamaciones gástricas.

CAPITULO II

2. Marco teórico

1.1 Antecedentes de la investigación

Antecedentes internacionales

Khadir M et al (4) realizaron un estudio con el objetivo de relacionar los genotipos de *Helicobacter pylori* y los hallazgos patológicos de las biopsias gástricas, para dicho estudio tuvo un tamaño muestral de 1303 pacientes biopsiados que firmaron su consentimiento informado, que fueron previamente analizados por PCR para caracterizar las regiones *vacA*-s *vacA*-m, *vacA*-i y *cagA*. La edad promedio más alta se obtuvo en pacientes con metaplasia intestinal (53,65 con rango de 15,26 años) y cáncer gástrico (53,60 con rango de 14,32 años). En ese sentido, estas lesiones son más frecuentes en ancianos y varones. Dentro de los factores de riesgo el tabaquismo se asoció significativamente con la actividad neutrofílica (con $p = 0,02$). Pero no se obtuvo una asociación significativa entre los pacientes con inflamación crónica y los genotipos *vacA* y *cagA* de *H. pylori*, Sin embargo, se ha obtenido una asociación significativa entre esta lesión y *cagA* + en pacientes de avanzada edad ($p = 0,02$), mientras que la metaplasia intestinal se asoció significativamente con *vacAi1* y *vacAm1* por separado ($P < 0,01$ y $0,01$ respectivamente). También, se obtuvo una asociación significativa entre la metaplasia intestinal y las cepas con un motivo EPIYA-C en pacientes jóvenes con $p =$

0,001. Increíblemente, se tuvo una asociación significativa entre cáncer gástrico y los genotipos de *H. pylori* *cagA* +, *vacA**i1*, *vacA**m1* y también con dos motivos EPIYA-C libremente de grupos de edad (todos $P < 0,05$). Los resultados de nuestro estudio muestran que el *Helicobacter pylori vacA**i1* podría ser el gen con más potencia que los otros factores virulentos de *Helicobacter pylori* para predecir las lesiones precancerosas de estómago, lo que sostiene que este gen puede ser útil para identificar pacientes con alto riesgo de cáncer gástrico.

Melo-Narváez M et al. (5) realizaron un estudio que tuvo como propósito determinar las posibles asociaciones entre estos dos genes VacA y CagA y la severidad con los hallazgos endoscópicos teniendo en cuenta todos los genotipos reportados para el gen *cagA* y *vacA* (s, m e i), en el estudio el *Helicobacter pylori* fue primero detectado por cultivo y luego por métodos moleculares en muestras de biopsias de 62 pacientes. Los genotipos de *cagA* y *vacA* (m/i/s) se logró determinar por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciación; los resultados que se presentaron en el estudio fueron: se logró aislar 124 cepas de 62 pacientes; de estas, el 48,5% (n = 48) fueron *vacA* s2/m2/i2-*cagA* (-) estando presente en su mayoría en pacientes que tenían gastritis folicular; mientras el 32,3% (n = 32) fueron *vacA* s1/m1/i1-*cagA* (+) estando presentes mayormente en pacientes que tenían gastritis crónica, gastritis folicular y posible metaplasia. Se encontró una asociación

significativa entre la presencia de los genes *cagA* y el genotipo *VacA* s1/m1/i1 y la ausencia de *cagA* y el genotipo *VacA* s2/m2/i2 ($p < 0,001$). Llegando a las conclusiones de que se encontró una baja prevalencia de cepas *cagA* (+), el estatus *CagA*, *VacA* no es un predictor de riesgo en la muestra estudiada y la presencia de infecciones híbridas sin tropismo sugieren que necesitan ser tomadas biopsias tanto del cuerpo como del antro del estómago en la práctica clínica rutinaria.

Farajzadeh Sheikh A et al (6) realizaron un estudio con el objetivo de identificar la diversidad de genes de virulencia en pacientes con cáncer gástrico (CG), que fueron enviados a la unidad de gastroendoscopia del Hospital Imam Khomeini de la Universidad de Ciencias Médicas Ahvaz Jundishapur, Ahvaz en Irán. En el que se analizaron muestras de biopsia gástrica de 301 pacientes que tuvieron sospecha de trastornos gastrointestinales para *H. pylori* mediante métodos moleculares y fenotípicos llegando a los resultados siguientes entre 201 PCR positivos para *H. pylori*, utilizando métodos histopatológicos, 22 (10,9%) pacientes tenían Cáncer gástrico. La presencia del gen *vacA* en sus cepas de *H. pylori* fue del 100% (201 de 201), mientras que el alelo *VacA* s1 más virulento, se detectó en el 82,6% de los aislamientos y también la región media de *vacA* m1 se encontró en el 39,8% de todos los aislamientos. El genotipo *vacA* gen y genotipo *cagA* se detectó en el 66,7% de todos los

aislamientos. Entre los *cagA* el genotipo s1 / m1 fue la combinación alélica con mayor virulencia en cáncer gástrico y en las enfermedades de ulcera péptica (PUD) en 68,2% y 50% respectivamente. Los aislados que positivos, el motivo EPIYA-ABC fue el propósito más común en las muestras de cáncer gástrico (66,7%), enfermedades ulcero pépticas (55,6%) y gastroduodenitis erosiva (EG) (55,2%), mientras que EPIYA-ABCC fue el motivo más frecuente en el 58,7%. En las muestras de dispepsia no ulcerosa y los alelos *VacA* s1m1 / *cagA*⁺ combinación se detectó en 73,3% de cáncer gástrico y en el 51,9% de enfermedad ulcero péptico, mientras *vacA* s1m2 que tenían *cagA*⁺ presentado en las muestras enfermedades no ulcerosas, por ejemplo, en 77,8% y 62,1%, respectivamente. Llegando a la conclusión, que el tipo Western (EPIYA-ABC y ABCC motivos) *cagA*, *vacA* con combinaciones s1m1 se han encontrado como el genotipo más dominante en los Ahvazian positivos a *H. Pylori*. Igualmente fue bien notorio la participación del gen *cag A* y el genotipo *VacA* s1m1 en el desarrollo y la gravedad del trastorno gástrico. Por lo tanto, la infección con cepa de *H. pylori* que contiene el gen *cagA* o la *vacA* genotipos s1m1 podría estar asociada con un mayor riesgo de GC. Este es el primer estudio que reporta diversidad de combinaciones alélicas de genes *cagA* y *vacA* y la alta incidencia en pacientes con gastroduodenitis.

Dabiri H et al (3) realizaron un estudio de tamaño muestral de 160 pacientes que son positivos para *H. pylori*. En el estudio se recogió información clínica y biopsia de cada paciente. Mediante PCR se determinó la presencia de los principales genes de virulencia. Libremente de los resultados clínicos los genes *vacA*, *CagA*, *CagE*, *oipA*, *iceA1*, *babA2* y *babB* genes fue positivo en 100%, 69%, 51%, 55%, 26%, 78% y 28% de 160 cepas, respectivamente en cada caso. El *s1m2* fue los alelos *vacA* más frecuente y *s1a* y *m1a* fueron las regiones s y m predominantes. En pacientes que fueron diagnosticados de cáncer gástrico (CG), la *oipA* fue la menos frecuente mientras que la *iceA1* fue la más frecuente. Por su parte el *babA2* fue común en todos los grupos de pacientes. La *babB* se observó significativamente en cepas aisladas de pacientes con cáncer gástrico. Hubo una asociación significativa entre *cagA* estado con presencia de *vacA* s1, *vacA* m2, *cagE*, *oipA*, *iceA1* y *babA2*. Presencia del *babB* y *oipA* se relacionaron con mayor y menor riesgo de CG, respectivamente. No hubo asociación entre el *cagA*, *vacA*, *cagE* o *iceA* situación y el resultado clínico en pacientes en Irán. Demostramos que la presencia de *babB* y *iceA1* se relacionó significativamente con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer gástrico en pacientes dispépticos iraníes, mientras que los aislados de *H. pylori* con *oipA* positivo tenían poca amenaza para llevar a los pacientes al cáncer.

Antecedentes Nacionales

Castañeda C et al (7) realizaron un estudio que tuvo como objetivo determinar la prevalencia de *Helicobacter pylori* y VHB y las características clínico-patológicas de cáncer gástrico (CG) y GC asociadas con la infección. Es por ello que se analizó una cohorte unicéntrica de 375 pacientes peruanos con Cáncer gástrico y 165 sujetos control con cáncer gástrico. La evaluación de los genes de HP y EBV se realizó mediante reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa (PCR). A los resultados que se encontró fue una prevalencia de *H. Pylori* del 62,9% en toda la población y del 60,8% en el subconjunto cáncer gástrico. También se analizó los genes *cagA* y se detectó en el 79,9%, los alelos *vacAs1* y *vacAm1* en 41,6% y 60,7% respectivamente; y expresión concurrente de *vacAs1* y *vacAm1* en el 30,4% de los pacientes infectados en toda la serie. La coinfección de HP y VEB se encontró en el 7,8% y también fue mayor en GC en univariante ($p < 0,001$) y multivariado ($p = .011$) análisis. Las tasas de infección por HP y EBV no se asociaron con una ubicación geográfica en toda la serie. Sin embargo, se han asociado pocas características clínico patológicas con el estado infeccioso, llegando a la conclusión que la prevalencia de la infección por HP y las cepas virulentas es alta en la población peruana.

Gutiérrez-Escobar A et al (8) realizaron un estudio que tuvo como objetivo describir los genomas y metilomas de aislados de *H. pylori* de distintas comunidades peruanas, para el estudio contaron con: 23 cepas recolectadas de tres grupos de nativos americanos (Asháninkas [ASHA, $n = 9$], Shimaas [SHIM, $n = 5$] de Amazonas, y Puno del altiplano andino [PUNO, $n = 9$]) y 9 mestizos modernos de Lima (LIM). Como resultado se obtuvieron genomas cerrados y llamadas de modificación de ADN usando secuenciación SMRT/PacBio. Realizamos análisis evolutivos y evaluamos las diferencias genómicas / epigenómicas entre los grupos de cepas llegando al resultado de la prevalencia de *cagA* + / *vacA* *slilml* genotipo fue similar en poblaciones ($p = 0,32$): 89% en ASHA, 67% en PUNO, 56% en LIM y 40% en SHIM. Tanto *cagA* y *vacA* secuencias mostraron que las cepas LIM se diferenciaron genéticamente ($p < 0,001$) en comparación con las cepas autóctonas.

Antecedentes Locales

A nivel local, según Repositorio Institucional Digital de la Universidad Nacional de Cajamarca, no se ha registrado ninguna tesis relacionada con el tema cepas de *Helicobacter pylori* mediante PCR y relación con los hallazgos patológicos en pacientes con biopsia gástrica

1.2 Bases teóricas

Helicobacter pylori

Morfología

H. pylori es una bacteria perteneciente a los bacilos gramnegativo microaerófilico que se encuentra ubicada en la mucosa; El *Helicobacter pylori* adopta una forma espiral cuando se halla en la mucosa gástrica y cuando se cultiva en medios artificiales se torna menos espiral, esta morfología puede perderse en los cultivos más antiguos o cuando son metidos a situaciones poco favorables es así adoptando forma cocoide para su crecimiento. El *H. pylori* presenta 3 micras de largo y un tamaño de 0,5 a 1,0 micras de ancho. posee de 2 a 6 flagelos unipolares necesarias para su movimiento, y que están envueltos por una estructura lipídica, al igual que su membrana externa, que parece poseer la función de proteger a los flagelos de su destrucción de los medios ácidos. Para su crecimiento posee una temperatura óptima a 37 °C, pero sin embargo puede crecer en un rango de 35 a 39 °C y en condiciones de microaerofilia; para su cultivo se necesita medios con suero o sangre entre el 5% y 10% respectivamente, los cuales actúan protegiendo de los efectos tóxicos de los ácidos grasos especialmente de cadena larga, así también actúan como fuentes adicionales de nutrientes (9).

El *H. pylori* posee un metabolismo respiratorio, son quimioorganotrofas y asacarolíticas es decir no se produce la fermentación ni oxidación de azúcares, aunque si sucede la

oxidación de glucosa. La actividad de oxidasa, catalasa y ureasa está presente en *H. pylori*, siendo enzimas estrechamente útiles para su identificación. Si bien el *H. pylori* es muy uniforme en cuanto a sus características bioquímicas, muestra una significativísima variabilidad antigénica. Esto se debe a que existen muchos de sus genes que codifican proteínas de membrana y asimismo entre ellas pueden proporcionarse distintos procesos de recombinación(10).

También hubo un estudio sobre la forma cocoide de *H. pylori*, revisado en 1993, que investigó esencialmente el mecanismo por el cual se induce la transición de la forma espiral o bacteriana a la forma cocoide. Se cree que este cambio morfológico puede ser clave en el ciclo de infección y por tanto puede provocar una reinfección.(11).

Genética

El *H. pylori* es pequeño posee un tamaño del genoma de 1.6 Mb, y la constitución promedio de G + C es de 39%. *H. pylori* es el primer microorganismo en ser secuenciado en los genomas de dos cepas. Cepa 26695 de *H. pylori*, aislada de un paciente Inglés con gastritis, y cepa J99, aislada de una úlcera duodenal en un paciente estadounidense(2).

Entre los genes que tiene la *Helicobacter pylori* se analiza a los siguientes:

Gen VacA

Actualmente se sabe que todas las cepas de *Helicobacter pylori* portan el gen VacA, que codifica una toxina conocida como citotoxina vacuolizante VacA; que produce daño celular in vitro y daño al tejido gástrico in vivo.

Con un peso molecular de aproximadamente 87 kDa, VacA actúa como transportador pasivo de urea y puede aumentar la permeabilidad del epitelio gástrico a la urea, estableciendo así un entorno propicio para la infectividad de *Helicobacter pylori*, además de ello provoca la vacuolización, así como un sin número de actividades celulares que incluyen la formación de canales en la membrana, así como liberación del citocromo C de la mitocondria el mismo que induce apoptosis; se pega a los receptores de las células de la membrana iniciando así una respuesta proinflamatoria. Es importante saber que, su actividad vacuolizante sólo ocurre en 50 al 60% de las cepas de H. pylori, a pesar de que todas las cepas poseen el gen VacA. El fenómeno vacuolizante es reversible por lo que dicha actividad no es resultado de efectos citotóxicos. El gen vacA presenta un mosaicismo genético establecido en variaciones de señalización los alelos s1 o s2 y subtipos así como variaciones alélicas en las regiones medias los alelos m1 y m2 y subtipos (2).

Gen CagA

El gen CagA no posee poder citotóxico, pero es antigénica y puede detectarse mediante serología. Este gen CagA desempeña un papel

importante en la transcripción, función de la citotoxina *VacA* o excreción y se emplea como un marcador de la isla, con lo cual las cepas se pueden dividir en *cagA*+(positivas) y *cagA*-(negativas). Es así que se conoce que las cepas *CagA*+ son las más virulentas y juegan un rollo importante en el desarrollo de la úlcera péptica, la gastritis atrófica y el cáncer gástrico. La elaboración de esta proteína ve potenciado por la presencia de un pH ácido y está mediada por un sistema de secreción tipo IV(12).

La proteína *CagA* induce la producción de citoquinas inflamatorias como IL8 y el reclutamiento de leucocitos. El efecto directo sobre las células gástricas es reducir la secreción de ácido. Además, *cagA*+, que se une a células epiteliales humanas cultivadas, induce el alargamiento y re modelamiento del citoesqueleto. La diana molecular de *CagA* más estudiado es una fosfatasa llama protein tyrosine phosphatase (SHP-2) y en el gen que codifica esta proteína, se han hallado polimorfismos y mutaciones que están estrechamente relacionadas con la generación de carcinogénesis gástrica. Además, los cambios que ocurren en la expresión génica de las células epiteliales tras la infección por *H. pylori* pueden ser dependientes de este sistema de secreción que está codificado por la *Cag PAI*. y finalmente el *CagA* puede variar de tamaño entre las distintas cepas de *H. pylori*(5).

Patogénesis

Existe una serie mecanismos o de factores de patogenicidad que permiten al *Helicobacter pylori* estar y dañar la mucosa gástrica una vez que haya entrado en contacto con el huésped.

Factores que contribuyen a la colonización de la mucosa gástrica:

El *Helicobacter pylori* puede ser capaz de sobrevivir y reproducirse en el medio gástrico que es hostil para el desarrollo de la mayoría de bacterias debido a poseer un pH ácido. Las principales propiedades que le permiten al *Helicobacter pylori* colonizar la mucosa gástrica son la actividad ureasa, la microaerofilia, la forma de espiral, los flagelos y las adhesinas.(12)

Factores que contribuyen al daño de la mucosa gástrica:

Se conoce que la citotoxina vacuolizante vacA, la isla de patogenicidad CagPAI y Citotoxina CagA, además entre otros factores de patogenicidad están la proteína activadora de neutrófilos, liposacaridos y fosfolipasas.(2)

Métodos diagnósticos del *Helicobacter pylori*

Métodos directos

Prueba rápida de ureasa

Esta prueba es adecuada cuando se hace el diagnóstico por endoscopia, esta prueba lo que hace es una vez obtenida la muestra de *H. pylori* por biopsia se mezcla con una solución de urea y un indicador de pH es así que la ureasa descompone la urea y libera amoníaco, lo que provoca cambios de color y pH alcalino. Esta es una prueba se caracteriza por ser barata y fácil además los resultados están disponibles en minutos. Su sensibilidad está entre 90% y 95% y su especificidad está entre 95% y 100%.(13).

Cultivo

El cultivo de la mucosa gástrica con fines de el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* viene a ser el patrón oro tradicional, con una sensibilidad entre el 50-90% y una especificidad cercana al 100% y siendo detectado cuando posee resistencias de hasta 5 grupos de antibióticos distintos(14).

Histopatología

La histopatología, que se considera el estándar de oro para la detección de *Helicobacter pylori* según algunos, es una de las pruebas más útiles y su principal ventaja es la capacidad de observar directamente los cambios patológicos asociados con la infección.

Los resultados dependen de la calidad, el número de biopsias de mucosa obtenidas y la distribución de *Helicobacter pylori*.(15).

Pruebas Moleculares

Las pruebas moleculares pueden ayudar en el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*. Dentro de las más utilizada es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), prueba que no solo permite la detección de bacterias sino evaluar genes patógenos y específicos para la resistencia a antimicrobianos. Las técnicas de diagnóstico molecular reacción en cadena de la polimerasa detectan un mayor número de casos, al ser pruebas más específicas y sensibles con $p > 95\%$. (14).

Para el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se emplean genes conservados en la bacteria como ureC, ureA, 23SrRNA, Hsp602716 y SrRNA, teniendo como ventaja este método es que se puede emplear la muestra de la biopsia utilizada para la PRU35. Autores han planteado ser el gold standard por usar partidores específicos para genes conservados (16).

Métodos indirectos

Prueba de aliento

La prueba de aliento o test del aliento que emplea urea marcada con ^{13}C -urea que se encarga en detectar la presencia de infección activa de *H. pylori* y en la capacidad que posee para hidrolizar la urea. El test del aliento es un método cualitativo que posee muy alta

sensibilidad y especificidad, a diferencia de la prueba de la ureasa rápida.

La prueba del aliento es el resultado de la ingestión de una suspensión de urea marcada con C13 o C14, llevándose a cabo la hidrólisis de la urea y formándose el anhídrido carbónico que se absorbe en los tejidos que luego ingresa a la sangre y finalmente es transportada a los pulmones; luego es exhalada a través del aliento. La cantidad de CO₂ marcado exhalado está directamente relacionada con la intensidad de la hidrólisis de la ureasa del microorganismo y, por tanto, directamente con la presencia de *Helicobacter pylori*. Las pruebas de aliento muestran infecciones actuales, ya que los resultados son negativos si es que las infecciones son pasadas. Esta prueba sirve como seguimiento del tratamiento a las 4-6 semanas post finalizado y es empleado tanto en pacientes no tratados previamente como en pacientes que han recibido tratamiento erradicado. (17).

Detección de Anticuerpos

Esta prueba permite encontrar anticuerpos contra *Helicobacter pylori* tipo IgG (anticuerpo de infección crónica). A pesar que las pruebas actualmente disponibles poseen una exactitud del 90% a más, no es recomendada para verificar la erradicación debido a que puede salir positiva hasta 1 año después de la desaparición de la infección por H. pylori. Es un método muy utilizado para investigar sobre la prevalencia de la infección así como también se utiliza

cuando se trata de investigar infección en pacientes que presentan linfoma MALT gástrico o úlcera péptica sangrante(18).

Cáncer Gástrico

Desde el año 3000aC, el cáncer gástrico ha sido descrito en inscripciones jeroglíficas y manuscritos de la cultura egipcia. Los primeros datos de incidencia y mortalidad por cáncer recopilados en Verona, Italia, entre 1760 y 1839, muestran que el es el cáncer más común y mortal, geográfica, étnica y socioeconómicamente. Fue un análisis estadístico que muestra que sigue siendo uno de los enfermedades malignas con diferencias significativas en la distribución.(19).

Esta diferencia se debe a la clínica variada que posee; es así que en los Estados Unidos la mayoría de los pacientes que presentan cáncer gástrico y son sintomáticos en el momento de la presentación ya se encuentran con una enfermedad avanzada y muchas veces incurable. A pesar de los avances en el conocimiento y tecnología en la medicina un 50 por ciento aproximadamente tiene una enfermedad que encuentra más allá de los sitios locorregionales al momento de la presentación, y la otra mitad que parecen presentar lesión tumoral in la misma regio, estos pueden someterse a una resección quirúrgica siendo potencialmente curativa. Los cánceres gástricos en estadios tempranos y curables quirúrgicamente suelen ser asintomáticos y son detectados con poca frecuencia fuera de los programas de detección(20,21).

Epidemiología

Incidencia: De todos los cánceres que existen en el mundo, el cáncer de estómago es uno de los más comunes. Aproximadamente 22,220 pacientes son diagnosticados cada año en los Estados Unidos, con un estimado de 10,990 pacientes que mueren por esta causa.(22).

En 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el cáncer gástrico es el quinto cáncer más comúnmente diagnosticado y el cuarto cáncer mortal en el mundo. Sin embargo, la incidencia y mortalidad del cáncer gástrico son más importantes en unas zonas que en otras, por lo que no muestran una variabilidad comparable.(23).

Para el año 2021 en el Perú, el cáncer pasó a posicionarse como la primera causa de mortalidad, después de las enfermedades infecciosas; siendo responsable de aproximadamente el 20% de las muertes a nivel nacional. Actualmente, el cáncer gástrico en nuestro país se ubica como un reto creciente para la salud pública, cuyo pronóstico suele cambiarse sombrío debido a lo que parece ser un círculo vicioso de hallazgos de enfermedad avanzada, generado esto a su vez por la precariedad de los programas de prevención y diagnóstico(24).

Variación Geográfica:

Se estima que alrededor de las tres cuartas partes de los casos se han diagnosticado en Asia. En América Latina y el Caribe, hubo un total

de alrededor de 6,5% de casos en 2020. Se sabe que, en América Latina la IARC (los investigadores de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer) encontraron que entre el 2003 - 2007, la mayor incidencia estandarizada por rangos de edad en América Latina se encontró en Brasil, Colombia, Chile, Ecuador y Perú la mayoría de los cuales comparte dentro de sus territorios la presencia de la Cordillera de los Andes(23).

La incidencia del cáncer gástrico varía según las distintas regiones geográficas, es así que las tasas son más altas en Asia oriental, América del Sur y Europa oriental, y que las tasas más bajas se encuentran en partes de África y América del Norte. Más del 70% de los cánceres gástricos se ha visto que ocurren en países en vías de desarrollo. El cáncer gástrico es más común en género masculino que en el género femenino, tanto en países en vías de desarrollados como en países desarrollados(19).

Etiopatogenia

La inflamación es una característica común del desarrollo y la progresión del cáncer gástrico, que puede ser causada por varios factores que se describen a continuación. Uno de los más importantes es la infección por *Helicobacter pylori*. Esta condición inflamatoria causa gastritis atrófica en algunos pacientes, seguida de metaplasia intestinal, displasia, cáncer gástrico temprano y finalmente cáncer gástrico avanzado. Varios estudios en animales han demostrado que los cambios mucosos descritos son

potencialmente reversibles hasta la aparición de displasia severa. Sin embargo, esta hipótesis es controvertida hasta el día de hoy(25).

El cáncer gástrico que se produce en pacientes considerados de riesgo intermedio implica una interacción de factores del huésped, bacterianos, y ambientales. Los factores dietéticos que contengan dieta alta en sal, compuestos nitrosos, con pocas verduras y el estilo de vida que incluyan consumo de alcohol y tabaquismo posiblemente representan entre un tercio y la mitad de todos los cánceres gástricos(26).

Cáncer gástrico y *Helicobacter pylori*

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer calcula que el 47% y el 36% de todos los cánceres gástricos en los países en vías de desarrollo y desarrollados respectivamente y estos son atribuibles únicamente a la infección *por Helicobacter pylori*. Esto representa casi 350.000 casos de cáncer gástrico en todo el mundo cada año. Según los informes, *Helicobacter pylori* representó más del 16% de los 12,7 millones de nuevos casos de cáncer que ocurrieron en 2008 debido a la población debido a la infección.

A pesar de la clara relación entre *Helicobacter pylori* y adenocarcinomas gástricos solo un poco fracción de individuos infectados finalmente desarrollará cáncer gástrico. Se cree que la regulación de los efectos de la infección por factores externos predominantemente ambientales afecta si la infección conduce a procesos neoplásicos o no neoplásicos. (27).

En el tipo histológicos intestinal el factor de riesgo más importante involucrado en la infección por *H. pylori*, siendo la bacteria capaz de generar una respuesta de remodelamiento de la mucosa gástrica que induce cáncer, metaplasia, atrofia y lesiones menos como metaplasia y displasia. Sin embargo, solo algunos pacientes infectados por *H. pylori* desarrollarán cáncer, por lo cual se ha propuesto que la variabilidad genética de la bacteria modula el riesgo para desarrollar carcinogénesis gástrica. Se han encontrado por ejemplo que los genotipos CagA+ y VacA/s1m1 se asociado a un mayor riesgo cuando se compara con los genotipos CagA- y VacA/s2m27,8. Sin embargo, en la mayoría de revisiones se ha planteado una asociación entre los genotipos VacA/s1m1 y CagA con el desarrollo de cáncer(28).

Úlceras pépticas

En la úlcera gástrica, la exposición al jugo ácido y la pepsina secretada por el estómago hace que la mucosa del tracto gastrointestinal pierda sustancias de más de 5 mm de diámetro y alcance la submucosa más allá de la muscularis mucosae. Siendo sus ubicaciones más frecuentes en el duodeno proximal, estómago y más raramente en el esófago o lugares con mucosa gástrica ectópica(29).

Epidemiología

Incidencia Y Prevalencia:

Se ha calculado que las úlceras presenta una prevalencia en torno al 5 a 10% y una incidencia del 0,1 a 0,3% anualmente, aunque probablemente estas cifras sean disminuyan debido al importante descenso en tasa de ingresos, incidencia y mortalidad observados durante los últimos años, paralelamente a un descenso en la prevalencia de la infección por *H. pylori*.(29).

La incidencia y prevalencia de la úlcera péptica duodenal (PUD) varía según la presencia o ausencia de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Las tasas más altas se hallan en países donde efectivamente las tasas de infección por *H. pylori* son más alta. La incidencia de PUD en individuos infectados con *H. pylori* es de alrededor del 1% anual, que es de 6 a 10 veces mayor que en individuos no infectados.

La incidencia de úlceras tiene relación con la edad, es así que esta aumenta con la edad tanto para las úlceras gástricas (GU) y para las úlceras duodenales (UD), Sin embargo, la incidencia de mesetas de PUD simples aumenta con la edad, mientras que para las PUD complejas la incidencia aumenta con la edad. Especialmente en hombres, úlceras duodenales aparece 20 años antes que las úlceras gástricas(30).

Etiopatogenia

La causa más común de enfermedad de úlcera gástrica es la infección por *Helicobacter pylori* y uso de AINE. Parece existir también cierta relación familiar y se asociado con la presencia de enfermedad como el esófago de Barrett, reflujo gastroesofágico, la cirrosis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la insuficiencia renal(31).

Algunos agentes están involucrados en el desarrollo de la enfermedad de la úlcera gástrica solos o en sinergia con otros agentes formadores de úlceras o antitrombóticos. Los fármacos implicados incluyen paracetamol (dosis superior a 2 o 3 g al día), bisfosfonatos, glucocorticoides, cocaína, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, errotinib y clopidogrel. El riesgo de algunos medicamentos solo puede ocurrir en pacientes con una úlcera o predisposición al sangrado o pacientes con antecedentes de PUD o complicaciones hemorrágicas. Otras causas de enfermedad ulcerosa péptica (PU) incluyen infecciones (por ejemplo *Helicobacter pylori*, citomegalovirus), isquemia, mecánicas (por ejemplo post obstructiva, cirugía, cuerpo extraño), enfermedades inflamatorias e infiltrantes del estómago (por ejemplo Enfermedad de Crohn) y estados de hipersecreción ácida (por ejemplo síndrome de Zollinger-Ellison)(29,32).

Úlceras pépticas y *Helicobacter pylori*

El mecanismo exacto por el cual *H. pylori* contribuye a la formación de úlcera duodenal (DU) no se conoce completamente. Sin embargo, esta bacteria parece afectar los siguientes aspectos de la fisiología intestinal y de la mucosa: aumento de la secreción de ácido gástrico, respuesta inmune, mecanismos de defensa de la mucosa, metaplasia gástrica. También puede haber contribuciones de una variedad de bacterias, huéspedes y factores ambientales que juegan un papel en la patogenia de la formación de úlceras(33).

Pero lo que es más importante, solo el 10-15% de los pacientes con infección por *H. pylori* desarrollan enfermedad de úlcera gástrica, lo que sugiere que es probable que otros factores sean importantes para determinar el resultado de la infección. Uno de estos factores es una cepa bacteriana. Solo las cepas con el gen A relacionado con la citotoxina (*cagA*), que codifica una proteína de 128-140 kDa (*CagA*), coexpresan la toxina celular vacuolada (*VacA*), una toxina que causa daño celular in vitro. Aproximadamente el 85-100% de los pacientes con uranio empobrecido son portadores de la cepa *CagA+*, mientras que el 30-60% de los pacientes infectados que no desarrollan úlceras. Sin embargo, debido a que la cepa *CagA+* también está asociada con el cáncer gástrico, la especificidad de la asociación dificulta ver que la misma cepa puede causar dos condiciones muy diferentes.(33).

Inflamación gástrica.

La gastritis es una enfermedad inflamatoria de la mucosa gástrica aguda o crónica causada por factores intrínsecos y extrínsecos, provocando dispepsia asociada a esta enfermedad, su presencia se sospecha desde el punto de vista clínico, endoscópico, se observa y requiere confirmación histológica.(34).

Las enfermedades inflamatorias del estómago se pueden clasificar ampliamente en gastritis y trastornos gástricos en función de la presencia de inflamación de la mucosa asociada debido al daño gástrico. La gastritis es principalmente un proceso inflamatorio, pero el término trastorno gástrico se refiere a enfermedades de la mucosa gástrica con inflamación mínima o nula. El término "gastritis" se usa a menudo para describir las características endoscópicas o radiológicas de la mucosa gástrica que parecen anormales, pero el diagnóstico de gastritis requiere evidencia histopatológica de inflamación.(35).

Incidencia y prevalencia

En la población general, la frecuencia de gastritis crónica es del 40-80%. El tipo A, o gastritis autoinmune atrófica, representa el 20% de las gastritis crónicas. Tipo B o no atrófica, 70%, el porcentaje restante corresponde a Tipo C o productos químicos de reflujo(36).

Etiopatogenia

La inflamación de la mucosa gástrica resulta del desequilibrio entre los factores defensivos y ofensivos de la mucosa gástrica. Es así que según el grado de desequilibrio se desarrollará gastritis de intensidad variable y que dentro de los casos más graves se puede desarrollar úlceras abiertas de la mucosa, que puede ir acompañada o no con ambas lesiones. Dentro de los factores agresivos o citotóxicos se puede encontrar la pepsina, el ácido clorhídrico, medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), entre ellos la aspirina y los ácidos biliares y el *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Dentro de los mecanismos protectores de la mucosa gástrica figuran la capacidad del huésped(hombre) para protegerse de los efectos dañinos de los factores agresivos. Entre los mecanismos citoprotectores se hallan la capa de moco, que tiene como función proteger a las células epiteliales del ácido clorhídrico y de la pepsina, y la secreción de bicarbonato que su papel fundamental es disminuir la acidez bajo la capa de moco, facilitando una protección adicional a las células epiteliales. Las prostaglandinas protegen la mucosa al inhibir directamente la secreción de ácido a nivel parietal, aumentando la producción de bicarbonato y moco y mejorando el flujo sanguíneo de la mucosa.(37).

Gastritis y *Helicobacter pylori*

H. pylori habita especialmente en la capa no agitada de moco gástrico, junto a las células epiteliales en la superficie de la mucosa

y en las fosas gástricas, sin embargo, se visto que las glándulas gástricas no suelen estar afectadas. La ubicación epitelial nos da entender la inclinación del *H. pylori* por el tipo de células mucosas gástricas es por eso que el *H. pylori* no se adhiere al intestino delgado ni a otros tipos de células epiteliales gástricas. Los organismos se encuentran con poca minoría en la lámina propia.

La historia natural normal de la gastritis por *Helicobacter pylori* es en las primeras etapas de la infección, principalmente en la región antral con mínima afectación corporal. Esta etapa se asocia con una liberación excesiva de gastrina y una liberación disminuida de somatostatina, lo que a menudo conduce a un aumento de la secreción de ácido suficiente para causar úlcera duodenal en algunos pacientes.(38).

1.3 Definición de términos básicos.

Helicobacter pylori: es una bacteria espiral que crece en la capa interna del estómago humano y sobrevive en el ambiente duro y ácido del estómago. *H. pylori* secreta una enzima llamada ureasa que convierte la urea química en amoníaco.(39).

PCR en tiempo real: es un método que puede detectar la presencia de material genético específico de los agentes patógenos, como los virus, bacterias y además es una herramienta ideal para la amplificación y a la vez simultáneamente cuantificar de forma

absoluta el producto del material genético (DNA) debido a la fluorescencia, la cual está correlacionada con la cantidad(40).

CagA: La que codifica la proteína CagA, cuya presencia es un indicador que posee la isla de patogenicidad y de sus características patógenas de las cepas del *Helicobacter pylori*; con base en cag A, estas se pueden clasificar en cagA+ y cagA-(4)

VacA: Es la cepa que logra codifica una citotoxina vacuolizante y está presente en todos los aislamientos de *H. pylori*. Este gen contiene dos regiones variables: que codifica el péptido señal (la región s), y presenta dos variantes alélicas (s1 y s2) y la región m, o región intermedia, que presenta las variantes alélicas (m1 y m2)(41).

Biopsia gástrica: Se define como la extracción de una muestra de tejido del estómago para su estudio. Un cultivo es uno de los examen de laboratorio en el que se analiza para la búsqueda de bacterias y otros agentes que puedan causar enfermedad, también con esta muestra se puede determinar mediante estudio anatomopatológico las distintas lesiones(42).

Cáncer gástrico: uno de los canceres con elevada tasa de mortalidad y cuya incidencia depende de la ubicación geográfica. Las más recientes publicaciones internacionales indican que

constituye la 4ta causa de cáncer, y la 2da causa de muerte por tumores malignos en el mundo(42).

Úlcera péptica: También se denomina enfermedad ulcerosa péptica (EUP), es una lesión parecida a una herida más o menos profunda, en la capa más superficial que se conoce como la mucosa que recubre todo el tubo digestivo, estas úlceras suelen tener una presentación redondas u ovaladas, estas pueden tener bordes bien delimitados. Las úlceras más complicadas penetran en la capa submucosa o muscular(43).

Gastritis: es la inflamación que puede ser aguda o crónica de la mucosa gástrica producida un desbalance entre factores protectores y agresivos, además se ve influenciado por factores exógenos y endógenos que produce síntomas dispépticos que son atribuibles a la enfermedad, dentro del diagnóstico se puede sospechar clínicamente, se observa endoscópicamente y que necesita confirmación histológica(44).

1.4 Hipótesis: formulación y operacionalización de las variables.

2.4.1 Formulación de Hipótesis.

El presente proyecto de investigación no cuenta con formulación de hipótesis por ser de tipo descriptivo, no siendo planteado el problema de investigación como pronóstico

2.4.2 Definición de Variables

El presente proyecto de investigación tiene una relación simple de variables, por lo que no cuenta con variables independientes ni dependientes.

CAPITULO III

3. Material y Métodos:

3.1 Tipo de estudio

El presente estudio de investigación es de tipo Observacional, descriptivo y correlacional.

3.2 Diseño de la investigación

Investigación de nivel exploratoria, de tipo descriptiva observacional.

3.3 Población y muestra

3.3.1 Población

Todos los pacientes con biopsia atendidos en el servicio de gastroenterología del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

3.3.2 Muestra

Se tomó 56 biopsias de pacientes que fueron sometidos a videoendoscopia alta por patologías gastrointestinales y biopsiados para estudio anatomopatológico y detección de *H. pylori* en el servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

3.3.3 Criterios de inclusión

Se incluyeron:

Pacientes que fueron programados para videoendoscopia alta por patologías gastrointestinales y que requirieron de biopsia gástrica para estudio anatomopatológico y detección de *H. pylori* en el servicio de gastroenterología del Hospital Regional Docente de Cajamarca entre los periodos Enero-marzo del 2022.

3.3.4 Criterios de Exclusión

Se excluyeron:

Pacientes programados para videoendoscopia alta sin biopsia gástrica en el servicio de gastroenterología del Hospital Regional Docente de Cajamarca entre los periodos Enero-marzo del 2022.

Pacientes que no toleraron procedimientos de videoendoscopia.

Pacientes que no aceptaron mediante el consentimiento informado.

3.4 Métodos y técnicas de recolección de datos.

3.4.1. Toma de biopsias.

Las biopsias gástricas fueron tomadas en un numero de 4, dos de cuerpo gástrico y dos de la región antro pilórica de los pacientes que se realizaron videoendoscopia alta, que cumplieron los

criterios de inclusión. La toma de la biopsia gástrica se realizó por parte del gastroenterólogo en el servicio de gastroenterología del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

3.4.2. Recolección y transporte de biopsias.

Las biopsias recolectadas fueron una de cada región gástrica en frascos estériles de 5ml con alcohol de 96° y las otras dos enviadas para el servicio de anatomopatología del HRDC. Las muestras de la investigación fueron rotuladas con codificación establecida en números arábigos y preservadas en refrigeración entre 2 a 8 °C, luego transportadas al Instituto Nacional de Salud a las áreas de Enteropatógenos y Biología Molecular para su procesamiento por parte del investigador.

3.4.3. Procesamiento de Biopsias.

A. Extracción de ADN

Para la extracción de ADN se utilizó kit de QIAamp DNA mini kit de la siguiente manera, cumpliendo el siguiente protocolo establecido en el kit.

- Se extrajo muestra de biopsia a microtubo de 2ml y se realizó lavado de exceso de alcohol con 150 ul de H₂O molecular (PCR) y centrifugar a 11000 RPM durante 5 min y decantar agua
- En microtubo se añadió 180ul de Buffer ATL y 20ul de proteinasa K, se mezcló con vórtex e incubó a 56 °C hasta

que esté completamente lisado (3 h). se vorteo de vez en cuando durante la incubación.

- Añadir 200 µl de buffer AL, se mezcló mediante agitación vorticial durante 15s.
- Incubar a 70°C durante 10 min. Centrifugar brevemente el tubo para eliminar las gotas de la tapa.
- Añadir 200 µl de etanol (96–100%). Vórtice durante 15 s. Centrifugar brevemente el tubo para eliminar las gotas de la tapa.
- Pipetee la mezcla en la columna de centrifugación QIAamp Mini (en un tubo de recogida de 2 ml). Centrifugar a 8000 rpm durante 1 min. Deseche el flujo continuo y el tubo de recolección.
- Coloque la columna de centrifugación QIAamp Mini en un nuevo tubo de recogida de 2 ml y añada 500 µl de buffer AW1. Centrifugar a 8000 rpm durante 1 min. Deseche el flujo a través y el tubo de recolección.
- Coloque la columna de centrifugación QIAamp Mini en un nuevo tubo de recogida de 2 ml y añada 500 µl de bufeer AW2. Centrifugar a máxima velocidad 14.000 rpm durante 3 min. Deseche el flujo continuo y el tubo de recolección.
- Coloque la columna de centrifugación QIAamp Mini en un tubo de recogida nuevo de 2 ml y centrifugue a máxima velocidad durante 1 min. Esto elimina la posibilidad de posibles arrastres de buffer AW2.

- Coloque la columna de centrifugación QIAamp Mini en un tubo de microcentrífuga nuevo de 1,5 ml, agregue 200 µl de tampón AE o agua destilada e incube a temperatura ambiente durante 5 min. Centrifugar a (8000 rpm) durante 1 min para eluir el ADN.

B. Control y cuantificación de ADN

El ADN extraído se cuantificó mediante espectrofotómetro DeNovix con aplicativo ADNdc de sistema android obteniéndose una lectura de óptimas, luego se realizó una dilución de ADN a 50ng/ul y posteriormente se conservó a temperaturas -45°C.

C. Genotipificación

Mediante técnica de PCR convencional se determinó genes específicos para *Helicobacter pylori*, utilizándose primers específicos, alineados con el Genoma de *Helicobacter pylori* 26695 Para los genes Ur, VacA y CagA como se detalla en la **tabla 1**, genes conservados en el INS

Tabla 1 *Primers para la amplificación de genes conservados de Helicobacter pylori.*

GEN		PRIMER	TAMAÑO PB
Ur	F	5'CCCTCACGCATCAGTCCCAAAA 3'	417
	R	5'AAGAAGTCAAAAACGCCCAAAAAC 3'	417
VacA	F	5' CACAGCCACTTTCAATAACGA 3'	403
	R	5' CGTCAAAATAATTCCAAGGG 3'	403
CagA	F	5' TTGACCAACAACCACAAACCGAAG 3'	183
	R	5'CTTCCCTTAATTGCGAGATTCC 3'	183

Nota: Cebadores de PCR para amplificación de vacA y cagA tomado de LJ van Doorn

La preparación de la Master Mix se detalla en la **tabla 2**

Tabla 2 *Preparación de las Master Mix para los genes Ur, VacA y CagA*

MIX DE PCR			Ur	VacA	CagA
Componentes	Units	[] i	Volumen (ul)	Volumen (ul)	Volumen (ul)
Buffer	X	10	2,5	2,5	2,5
Mgcl2	mM	50	0,75	0,75	0,75
dNTP's	mM	10	0,5	0,5	0,5
F	uM	20	0,75	0,75	0,75
R	uM	20	0,75	0,75	0,75
Taq	u/ul	5	0,3	0,3	0,3
ddH2O	-	-	18,45	18,45	18,45
Template	-	-	1	1	1

Fuente: Investigación **Elaborado:** Edgar Goicochea

La PCR para el Gen Ur se realizó en un termociclador Biometra TONE, que comprende 2 min de activación a 94 °C, seguido de 40 ciclos de desnaturalización de 45seg a 94 °C, hibridación de 45seg a 59 °C y extensión de 45seg a 72°C. La extensión final se realizó durante 5 min a 72°C.

La PCR para el Gen VacA se realizó en un termociclador Biometra TONE, que comprende 2 min de activación a 94 °C, seguido de 40 ciclos de desnaturalización de 45seg a 94 °C, hibridación de 45seg a 50 °C y extensión de 45seg a 72°C. La extensión final se realizó durante 5 min a 72°C.

Y para la PCR para el Gen CagA se realizó en un termociclador Biometra TONE, que comprende 2 min de activación a 94 °C, seguido de 40 ciclos de desnaturalización de 45seg a 94 °C, hibridación de 45seg a 55 °C y extensión de 45seg a 72°C. La extensión final se realizó durante 5 min a 72°C.

Se realizó una corrida electroforética a 75 voltios por 35 minutos de los amplicones en geles de agarosa al 2% con buffer TAE 1X para su posterior visualización en el fotodocumentador.

3.4.4. Registro de la información clínica y anatomopatológica

Con los datos y con el número de historia clínica de pacientes biopsiados se acudió al área de anatomopatología para el registro de los resultados en el **anexo 001**, así como el área de gastroenterología para el registro del diagnóstico visual por videoendoscopia; los diagnósticos fueron estandarizados según hallazgos, además en la misma tabla se añadió los resultados obtenidos de la tipificación de genes de *Helicobacter pylori*.

3.5 Técnicas para el procesamiento y análisis estadístico de los datos.

3.5.1 Técnicas para el procesamiento y análisis estadístico

serán procesados utilizando el paquete estadístico SPSS Versión 21.0, previa elaboración de la base de datos convenientes. Se obtendrán incidencias, frecuencias y proporciones, aplicándose la prueba de Chi cuadrado de bondad de ajuste a la distribución de las variables y considerando significativos valores de $p \leq 0.05$, para lo cual se contará con el apoyo de un estadístico.

3.6 Aspectos éticos

El presente trabajo de investigación se presentará al Comité de Investigación del Hospital Regional Docente de Cajamarca y de la Universidad Nacional de Cajamarca para su aprobación.

Para su diseño se hace uso de los principios 11 y 23 de la Declaración de Helsinki asimismo se hace referencia al Art 43° del Código de ética del Colegio Médico del Perú en donde se menciona que todo médico que elabora un proyecto de investigación en seres humanos, debe contar con la aprobación de un Comité de Investigación debidamente acreditado, y con el Art 95° del Código de Ética ya citado en la que se tiene que mantener el anonimato del paciente cuya información será utilizada en la investigación.

Además, la ejecución de la presente investigación no implica riesgo alguno sobre la integridad física y/o psíquica de la población humana debido a que las biopsias realizadas son procedimientos para el diagnóstico clínico de los pacientes independientemente del estudio, siendo decisión libremente del paciente de participar en la investigación firmando un consentimiento informado que está en el Anexo N° 002.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

4. Resultados y discusión

Se presenta los resultados del presente trabajo incluyendo las características generales de la muestra estudiada; el diagnóstico clínico, el diagnóstico endoscópico, el diagnóstico anatomopatológico, así como la presencia de *Helicobacter pylori* por método molecular (PCR); la determinación de los genes de patogenicidad y la asociación que se encontró entre los genes y los distintos diagnósticos gastrointestinales.

4.1 Descripción general de la población estudiada

Durante el periodo de enero del 2022 a marzo del 2022 se recolectaron 56 biopsias gástricas de pacientes sometidos a endoscopia en el servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

De los 56 pacientes que participaron en la presente investigación el 69,6% (39) pertenecieron al género femenino y 30.4% (17) de género masculino, en edades comprendidas entre 18 y 86 años siendo el grupo etario con mayor frecuencia entre 52 y 69 con un porcentaje de 37,5% (21) y se presentó mayor participación del género femenino en todos los grupos etarios, excepto el de 69 a 86 años que prevalece el género masculino como se detalla en la **tabla 3**

Tabla 3 *Representación del porcentaje de pacientes de acuerdo al género en relación con los grupos etarios establecido.*

Grupo etario	Femenino	Masculino	Total
18-34	13(23,2%)	4(7,1%)	17(30,4%)
35-51	7(12,5%)	4(7,1%)	11(19,6%)
52-69	16(28,6%)	5(8,9%)	21(37,5%)
69-86	3(5,4%)	4(7,1%)	7(17,9%)
Total	39(69,6%)	17(30,4%)	56(100,0%)

Fuente: Investigación Elaborado: Edgar Goicochea

4.2 Resultados de los diagnósticos clínicos

Los datos clínicos obtenidos se presentan en diagnósticos de acuerdo al CIE-10; los diagnósticos basados en los hallazgos endoscópicos y los diagnósticos en base a los resultados anatomopatológicos.

El diagnóstico de indicación de endoscopia más significativo fue dispepsia que estuvo presente en 76.8% (43) del total de pacientes con codificación cie 10 de K30, como se visualiza en la **Tabla 4**, seguida de pacientes post tratados para *H. pylori* con un 7.1% (4) con codificación B98.0; además siendo diagnósticos la disfagia, Enfermedad ulcero péptica, Enfermedad por reflujo gastroesofágica (ERGE), hemorragia digestiva alta y NM gástrico.

Tabla 4 *Porcentaje de pacientes con diagnóstico clínico*

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	N° DE PACIENTES	PORCENTAJE
Disfagia	1	1,8%
Dispepsia	43	76,8%
Enfermedad ulcero péptica	2	3,6%
ERGE	2	3,6%
Hemorragia digestiva alta	3	5,4%
NM gástrico	1	1,8%
Post tratamiento para <i>Helicobacter pylori</i>	4	7,1%
Total	56	100,00%

Fuente: Investigación Elaborado: Edgar Goicochea

Los diagnósticos basados en los hallazgos endoscópicos fueron analizados a partir de los informes endoscópicos emitidos al momento de realizar la endoscopia, mostrando así que el 44.6% (25) pacientes presentaron gastritis eritematosa, el 25% (14) presentaron gastritis eritematosa y gastritis erosiva, el 8.9% (5) presentaron gastritis eritematosa y gastritis nodular, el 7.1% presentaron úlcera péptica con gastritis erosiva, el 1.8% (1) presentaron Neoplasia Maligna (NM) gástrica, el 1.8% (1) presentaron úlcera péptica, el 1.8% (1) presentaron úlcera péptica más gastritis eritematosa y el 1.8% (1) presentaron gastritis nodular, datos que se pueden evidenciar en la **tabla 5**

Tabla 5 Porcentaje de pacientes con hallazgos endoscópicos según grupo etario

HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS	Grupo etario				
	18-34	35-51	52-68	69-86	Total
Gastritis eritematosa	8(14,3%)	6(10,7%)	10(17,9%)	1(1,8%)	25(44,6%)
Gastritis eritematosa y gastritis erosiva	3(5,4%)	2(3,6%)	6(10,7%)	3(5,4%)	14(25,0%)
Gastritis eritematosa y gastritis nodular	3(5,4%)	2(3,6%)	0(0,0%)	0(0,0%)	5(8,9%)
Gastritis erosiva	2(3,6%)	0(0,0%)	2(3,6%)	0(0,0%)	4(7,1%)
Gastritis nodular	1(1,8%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(1,8%)
NM gástrico	0(0,0%)	0(0,0%)	1(1,8%)	0(0,0%)	1(1,8%)
Úlcera péptica	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(1,8%)	1(1,8%)
Úlcera péptica y gastritis eritematosa	0(0,0%)	0(0,0%)	1(1,8%)	0(0,0%)	1(1,8%)
Úlcera péptica y gastritis erosiva	0(0,0%)	1(1,8%)	1(1,8%)	2(3,6%)	4(7,1%)
Total	17(30,4%)	11(19,6%)	21(37,5%)	7(12,5%)	56(100,0%)

Fuente: Investigación Elaborado: Edgar Goicochea

De igual manera el diagnóstico anatomopatológico fue obtenido del registro de resultados del servicio de Patología del Hospital regional de Cajamarca agrupándose en la patología con mayor daño en los pacientes, es así que el 55.4% (31) de pacientes presentaron gastritis crónica superficial, seguida

del 17.9% (10) que presentaron gastritis crónica folicular y el 12.5% (7) presentaron gastritis superficial y profunda, haciendo un total de 85.7% (51) que presentaron gastritis cónica. Por otro lado, dentro de otro grado de lesiones presentes se encontró la metaplasia intestinal completa que estuvo presente en un 5.4% (3), la metaplasia intestinal incompleta estuvo presente en el 3.6% (2), adenocarcinoma bien diferenciado estuvo presente en 3.6% (2) y tan solo 1.8% (1) no presentó algún tipo de lesión. Datos que se detalla en la tabla 6.

Dentro de los diagnósticos patológicos según el rango de edad, la gastritis crónica superficial se presentó con mayor frecuencia entre 52-68 años con un 25% (14), la gastritis crónica folicular se presentó con mayor frecuencia entre 18-34 años con un 8.9% (5), la gastritis crónica superficial y profunda estuvo presente con mayor frecuencia entre 18 -34 años con un 5.4%(3), por su lado la metaplasia intestinal completa, la incompleta y el adenocarcinoma bien diferenciado se presentó en edades mayores a 52 años en un 12.6% (7), tal como se detalla en la **tabla 6**

Tabla 6 Porcentaje de pacientes con hallazgos anatomopatológicos según grupo etario

HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS	Grupo etario				Total
	18-34	35-51	52-68	69-86	
Gastritis crónica superficial	8 (14,3%)	7 (12,5%)	14(25,0%)	2(3,6%)	31(55,4%)
Gastritis crónica folicular	5(8,9%)	3(5,4%)	1(1,8%)	1(1,8%)	10(17,9%)
Gastritis crónica superficial y profunda	3(5,4%)	1(1,8%)	2(3,6%)	1(1,8%)	7(12,5%)
Metaplasia intestinal completa	0(0,0%)	0(0,0%)	1(1,8%)	2(3,6%)	3(5,4%)
Metaplasia intestinal incompleta	0(0,0%)	0(0,0%)	2(3,6%)	0(0,0%)	2(3,6%)
Adenocarcinoma bien diferenciado	0(0,0%)	0(0,0%)	1(1,8%)	1(1,8%)	2(3,6%)
Sin alteraciones	1(1,8%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(1,8%)
Total	17(30,4%)	11(19,6%)	21(37,5%)	7 (12,5%)	56(100,0%)

Fuente: Investigación Elaborado: Edgar Goicochea

4.3 Resultados de pruebas moleculares.

4.3.1 Resultados de extracción de ADN de las biopsias gástricas.

El proceso para la extracción de ADN se realizó con el protocolo anteriormente descrito y posteriormente se realizó en control y cuantificación mediante espectrofotómetro DeNovix con aplicativo ADNdc de sistema Android obteniéndose una concentración promedio de 123ng/ul que posteriormente se llevó a una concentración de 50ng/ul y mediante electroforesis se verificó la calidad del ADN en geles de agarosa **figura 1** obteniéndose un 100% de muestras óptimas como se verifica en la **tabla 7**.



Figura 1 Electroforesis en geles de agarosa al 2% de muestras de ADN extraídas de biopsias gástricas.

Tabla 7 Comparación de la calidad del ADN

Calidad de ADN	Frecuencia	porcentaje
Óptima calidad	56	100%
Mala calidad	0	0%
Total	56	100%

Fuente: Investigación Elaborado: Edgar Goicochea

4.3.2 Prevalencia de *Helicobacter pylori*

La infección por *Helicobacter pylori* tuvo una prevalencia del 69.6% (39/56) detectado por medio de la técnica reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La infección por *Helicobacter pylori* fue mayor en el género femenino siendo la prevalencia del 66.7%, y en el género masculino la prevalencia fue de 33.3%.

La prevalencia de *Helicobacter pylori* de acuerdo a los grupos de edad es del 38.5% en el grupo de 18-34 años, siendo el grupo más significativo, del 31,7% en el grupo de edad de 35 -51 años, del 30.8% entre las edades 52-68 años y del 12.8% entre 69-86 años como se detalla en la **tabla 8**

Tabla 8 Prevalencia del *Helicobacter pylori* por grupo etario

Grupo etario	Positivos para Hp		Total
	Masculinos	Femeninos	
18-34	4(10,3%)	11(28,2%)	15 (38.5%)
35-51	2(5,1%)	5(12,8%)	7 (17.9%)
52-68	4(10,3%)	8(20,5%)	12(30.8%)
69-86	3(7,7%)	2(5,1%)	5(12.8%)
Total	13(33,3%)	26(66,7%)	39(100%)

Fuente: Investigación Elaborado: Edgar Goicochea

4.3.3 Identificación genotípica de *Helicobacter pylori*

Dentro de la investigación se amplificaron los Genes Ur, VacA y CagA de los 56 ADN, de los cuales 39 muestras fueron positivas y 17 fueron muestras negativas, datos que se expresan en la **tabla 9**. Se consideró positivas para las muestras que amplificaron al menos en un gen de un estudio.

Tabla 9 Proporción de muestras positivas para los genes en estudio

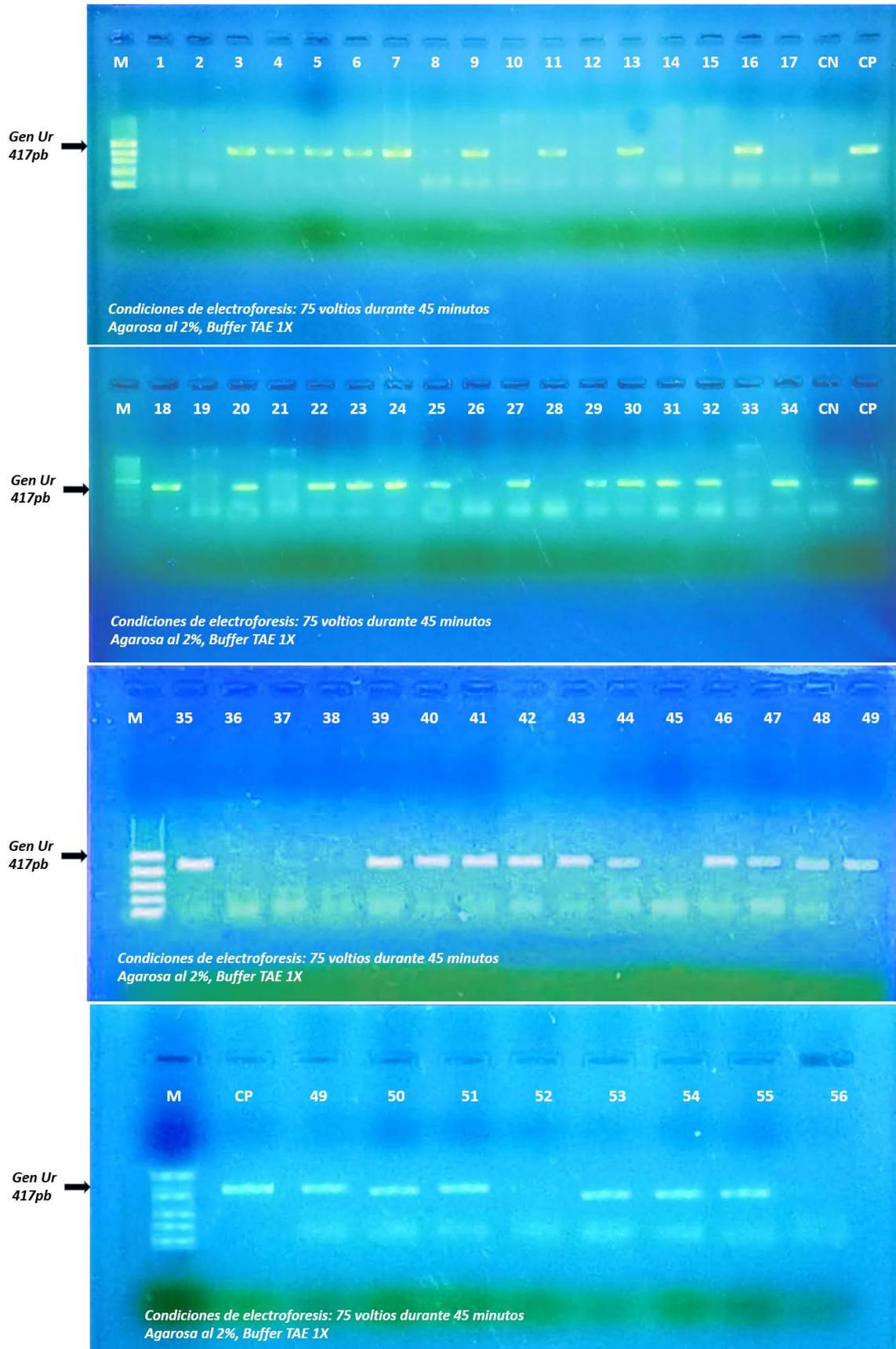
Muestras	Gen Ur	Gen VacA	Gen CagA
Proporción	48.7%	76.9%	74.4%
	(19/39)	(30/39)	(29/39)

n=39 (total muestra positivas)

Fuente: Investigación Elaborado: Edgar Goicochea

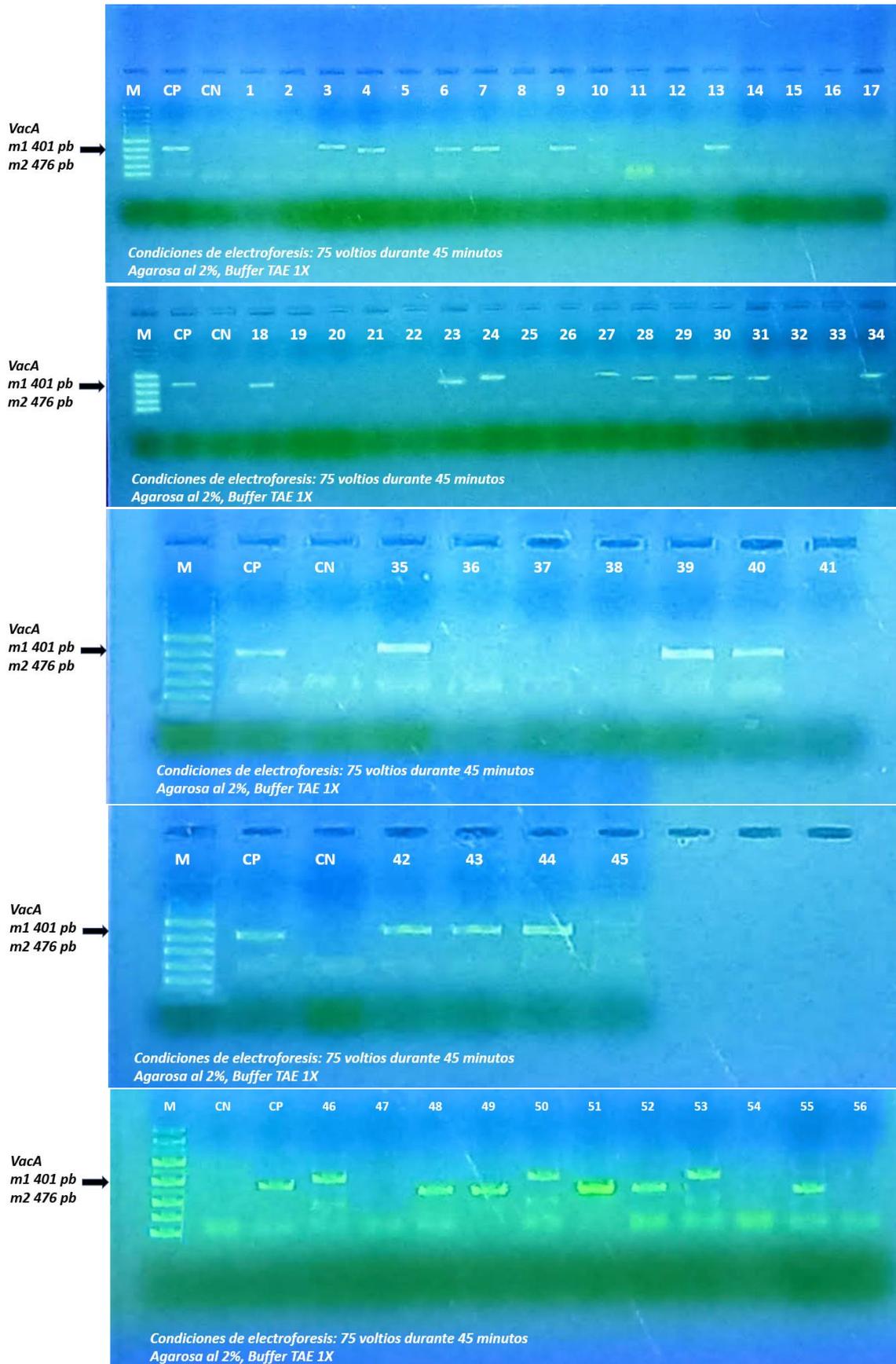
El gen Ur se utilizó para la identificación de *Helicobacter pylori*, amplificándose dicho gen Ur en 48.7% (19/39) de los casos con peso de 417 pb, el gen VacA por su parte amplificó en 76.9% (30/39) de los casos con peso de 401 pb para las variantes m1 y un fragmento de 476 pb para las variantes m2 y el gen CagA en 74,4% (29/39) de los casos con un peso de 187 pb

Figura 2 Revelado del gen *Ur*.



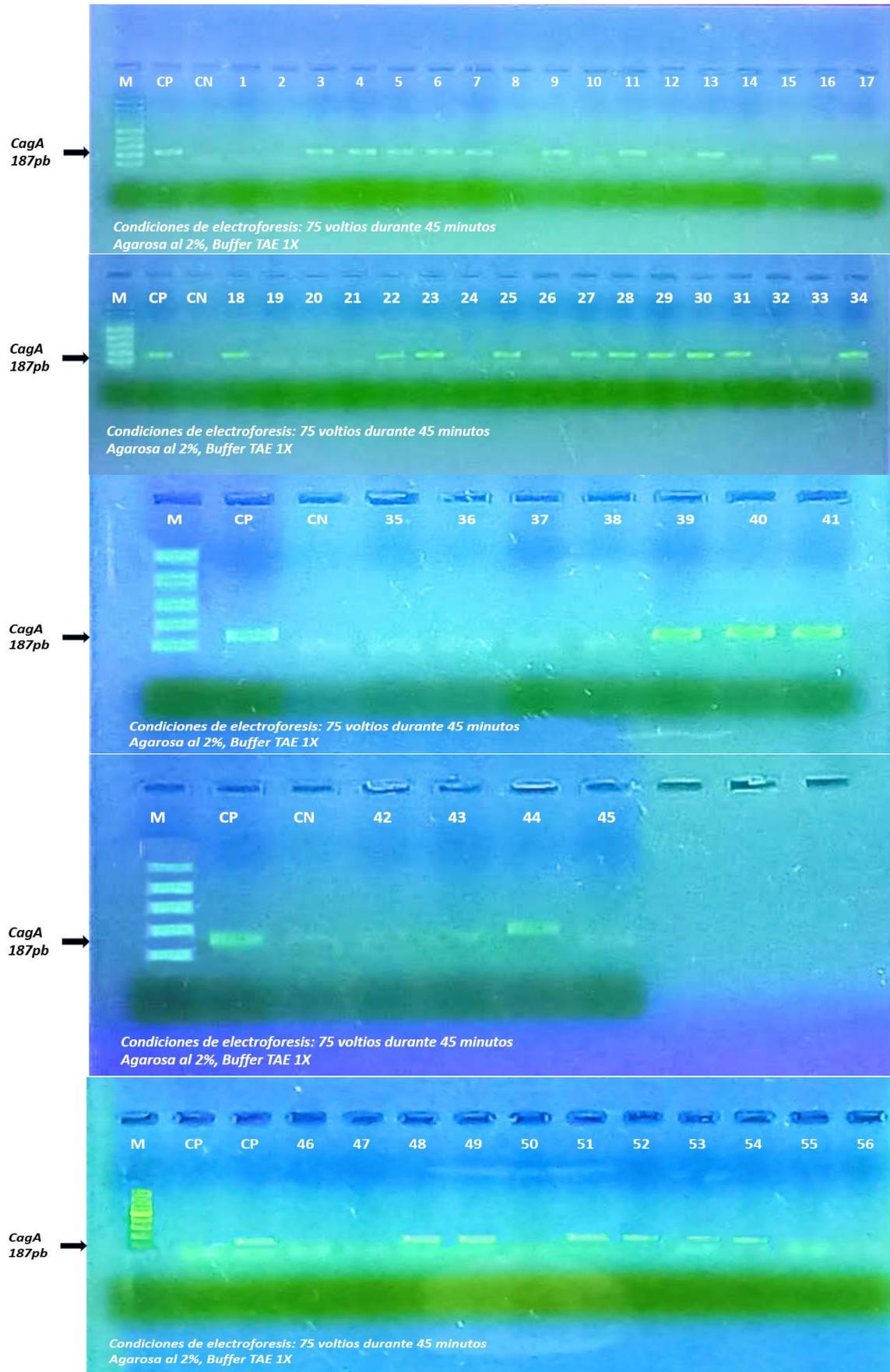
Fuente: Investigación **Elaborado:** Edgar Goicochea

Figura 3 Revelado del gen *VacA* m1 y m2.



Fuente: Investigación **Elaborado:** Edgar Goicochea

Figura 4 Revelado del gen *CagA*



Fuente: Investigación **Elaborado:** Edgar Goicochea

4.3.4 Relación de los diagnósticos endoscópicos con la expresión de los genes

La expresión de los genes se relacionó los hallazgos endoscópicos y anatomopatológicos realizando una prueba de chi cuadrado considerando una diferencia significativa cuando el valor de p fue menor de 0,05.

La presencia del gen CagA, con una prevalencia del 51,79% y siendo mayor la presencia que la ausencia del gen en gastritis eritematosa y nodular, neoplasia maligna gástrica y úlcera péptica sola o asociada a otro hallazgo y haciendo el análisis no existe relación estadísticamente significativa entre la presencia del gen cagA y los hallazgos endoscópicos cómo se detalla en la **tabla 10**

Tabla 10 Relación de los hallazgos endoscópico con la expresión del gen cagA

Hallazgos endoscópicos	Gen CagA		Total
	Positivo	Negativo	
Gastritis eritematosa	9 (16.07%)	16 (28.57%)	25 (44.64%)
Gastritis eritematosa y erosiva	7 (12.50%)	7 (12.50%)	14 (25.00%)
Gastritis eritematosa y nodular	4 (7.14%)	1 (1.79%)	5 (8.93%)
Gastritis erosiva	2 (3.57%)	2 (3.57%)	4 (7.14%)
Gastritis nodular	0 (0%)	1 (1.79%)	1 (1.79%)
NM gástrico	1 (1.79%)	0 (0%)	1 (1.79%)
Úlcera péptica	1 (1.79%)	0 (0%)	1 (1.79%)
Úlcera péptica y gastritis eritematosa	1 (1.79%)	0 (0%)	1 (1.79%)
Úlcera péptica y gastritis erosiva	4 (7.14%)	0 (0%)	4 (7.14%)
Total	29 (51.79%)	27 (48.21%)	56 (100.0%)

Chi-cuadrado de Pearson X^2 : 11.703; X^2 critico:15.507 GL:8; p- valor: 0,20169

Fuente: Investigación Elaborado: Edgar Goicochea

De lo contrario se determinó que existe relación significativa entre el gen vacA y hallazgos endoscópicos como se muestra en la Tabla 11, siendo mayor la presencia que la ausencia del gen en gastritis

eritematosa con gastritis erosiva o nodular, neoplasia maligna gástrica y úlcera péptica sola o asociada a otro hallazgo. Como se detalla en la

Tabla 11

Tabla 11 *Relación de los hallazgos endoscópico con la expresión del gen VacA*

Hallazgos endoscópicos	Gen VacA		Total
	Positivo	Negativo	
Gastritis eritematosa	7 (12.50%)	18 (32.14%)	25 (44.64%)
Gastritis eritematosa y erosiva	10 (17.86%)	4 (7.14%)	14 (25.00%)
Gastritis eritematosa y nodular	4 (7.14%)	1 (1.79%)	5 (8.93%)
Gastritis erosiva	1 (1.79%)	3 (5.36%)	4 (7.14%)
Gastritis nodular	1 (1.79%)	0 (0%)	1 (1.79%)
NM gástrico	1 (1.79%)	0 (0%)	1 (1.79%)
Úlcera péptica	1 (1.79%)	0 (0%)	1 (1.79%)
Úlcera péptica y gastritis eritematosa	1 (1.79%)	0 (0%)	1 (1.79%)
Úlcera péptica y gastritis erosiva	4 (7.14%)	0 (0%)	4 (7.14%)
Total	30 (53.57%)	26 (46.43%)	56 (100.0%)

Chi-cuadrado de Pearson X^2 : 18.017; X^2 critico:15.507 GL:8; p- valor: 0,021

Fuente: Investigación Elaborado: Edgar Goicochea

4.3.5 Relación de los hallazgos anatomopatológicos con la expresión de los genes

La expresión de genes se relacionó con los hallazgos anatomopatológicos existiendo una prevalencia del 51,79% para la presencia del gen CagA, siendo mayor la presencia que la ausencia del gen en Adenocarcinoma bien diferenciado, gastritis crónica folicular, gastritis crónica superficial y profunda, en metaplasia intestinal completa e incompleta como se evidencia en la **tabla 12**.

Tabla 12 Relación de los hallazgos anatomopatológicos con la expresión del gen CagA

Hallazgos anatomopatológicos	Gen CagA		Total
	Positivo	Negativo	
Adenocarcinoma bien diferenciado	2 (3.57%)	0 (0%)	2 (3.57%)
Gastritis crónica folicular	10 (17.86%)	0 (0%)	10 (17.86%)
Gastritis crónica superficial	8 (14.29%)	23 (41.07%)	31 (55.36%)
gastritis crónica superficial y profunda	4 (7.14%)	3 (5.36%)	7 (12.50%)
Metaplasia intestinal completa	3 (5.36%)	0 (0%)	3 (5.36%)
Metaplasia intestinal incompleta	2 (3.57%)	0 (0%)	2 (3.57%)
Sin alteraciones	0 (0%)	1 (1.79%)	1 (1.79%)
Total	29 (51.79%)	27 (48.21%)	56 (100.0%)

Chi-cuadrado de Pearson X^2 : 25,362; X^2 critico:12.592 GL:6; p- valor:0.0003

Fuente: Investigación Elaborado: Edgar Goicochea

De la misma manera se determinó que existe relación significativa entre el gen vacA y hallazgos anatomopatológicos de las biopsias gástricas como se muestra en la **Tabla 13**, siendo mayor la presencia que la ausencia del gen en adenocarcinoma bien diferenciado, gastritis crónica folicular, gastritis crónica superficial y profunda, en metaplasia intestinal completa e incompleta.

Tabla 13 Relación de los hallazgos anatomopatológicos con la expresión del gen VacA

Estudio anatomopatológico	Gen VacA		Total
	Positivo	Negativo	
Adenocarcinoma bien diferenciado	2 (3.57%)	0 (0%)	2 (3.57%)
Gastritis crónica folicular	8 (14.29%)	2 (3.57%)	10 (17.86%)
Gastritis crónica superficial	8 (14.29%)	23 (41.07%)	31 (55.36%)
gastritis crónica superficial y profunda	7 (12.50%)	0 (1.79%)	7 (12.50%)
Metaplasia intestinal completa	3 (5.36%)	0 (0%)	3 (5.36%)
Metaplasia intestinal incompleta	2 (3.57%)	0 (0%)	2 (3.57%)
Sin alteraciones	0 (0%)	1 (1.79%)	1 (1.79%)
Total	30 (53.57%)	26 (46.43%)	56 (100.0%)

Chi-cuadrado de Pearson X^2 : 25,703; X^2 critico:12.592 GL:6; p- valor:0.0003

Fuente: Investigación Elaborado: Edgar Goicochea

La presencia de los genes CagA y VagA en los en relación con los hallazgos endoscópicos se evidencia en la **tabla 14** que gastritis eritematosa prevalece la asociación de los dos genes en un 8.9% de los 44,6% de pacientes, en la gastritis eritematosa y erosiva el 10,7% de los 25,0% de pacientes se encontró presentes los dos genes, en la gastritis crónica superficial prevaleció los dos gen teniendo el 7,1% de 8.9% de pacientes, además en la gastritis erosiva comparten una prevalencia del gen CagA y la asociación de ambos de 1.8% de 7.1% de pacientes, del mismo modo la neoplasia maligna gástrica prevaleció la presencia de ambos genes en el 1.8% de 1.8% y en pacientes que presentaron ulcera péptica sola o asociada a otro hallazgo tuvo una prevalencia 10.7% de 10.7%.

Tabla 14 *Prevalencia de los genes por hallazgos endoscópicos*

HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS	Pacientes	GEN				Total
		Gen VacA	Gen CagA	Gen VacA y Gen CagA	Gen Ur sin Gen de virulencia	
Gastritis eritematosa	25 (44.6%)	2 (3.6%)	4 (7.1%)	5 (8.9%)	3 (5.4%)	14 (25.0%)
Gastritis eritematosa y erosiva	14 (25.0%)	4 (7.1%)	1 (1.8%)	6 (10.7%)	0 (0.0%)	11 (19.6%)
Gastritis eritematosa y nodular	5 (8.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (7.1%)	0 (0.0%)	4 (7.1%)
Gastritis erosiva	4 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)
Gastritis nodular	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
NM gástrico	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Úlcera péptica	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Úlcera péptica y gastritis eritematosa	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Úlcera péptica y gastritis erosiva	4 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (7.1%)	0 (0.0%)	4 (7.1%)
Total	56 (100%)					39 (69.6%)

Fuente: Investigación Elaborado: Edgar Goicochea

La presencia de los genes CagA y VagA en los en relación con los hallazgos anatomopatológicos se evidencia que en adenocarcinoma bien diferenciado prevalece la asociación de los dos genes en un 3.6% de los 3,6% de pacientes con esta patología, en la gastritis crónica folicular el 14,3% de los 17,9% de pacientes diagnosticados se

encontró presentes los dos genes, en la gastritis crónica superficial no prevaleció ningún gen teniendo el 7,1% de cada gen y el mismo porcentaje en la asociación de ambos genes; en la gastritis crónica superficial y profunda prevalece la presencia de ambos genes en un 7,1% de los 12,5% de pacientes con dicha patología, del mismo modo la metaplasia intestinal completa e incompleta prevalece la asociación de ambos genes en 5,4% de 5,4% y 3,6% de 3,6% respectivamente.

Tabla 15 Prevalencia de los genes por hallazgos anatomopatológicos

HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICO	N° de pacientes	Gen VacA	Gen CagA	Gen VacA y Gen CagA	Gen Ur sin Gen de virulencia	Total
Adenocarcinoma bien diferenciado	2 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)
Gastritis crónica folicular	10 (17.9%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)	8(14.3%)	0 (0.0%)	10 (17.9%)
Gastritis crónica superficial	31 (55.4%)	4 (7.1%)	4 (7.1%)	4 (7.1%)	3 (5.4%)	15 (26.8%)
Gastritis crónica superficial y profunda	7 (12.5%)	3 (5.4%)	0 (0.0%)	4 (7.1%)	0 (0.0%)	7 (12.5%)
Metaplasia intestinal completa	3 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (5.4%)	0 (0.0%)	3 (5.4%)
Metaplasia intestinal incompleta	2 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)
Sin alteraciones	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Total	56 (100%)					39 (69.6%)

Fuente: Investigación Elaborado: Edgar Goicochea

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

Las patologías gastrointestinales son prevalentes en la población mundial y el *Helicobacter pylori* es una bacteria Gram negativa que está presente en la mucosa estomacal, y se ha asociado desde hace muchos años a patologías como gastritis crónica, adenocarcinoma gástrico, úlcera péptica y duodenal como lo describe Gisbert(1). En el presente estudio se incluyó 56 pacientes del servicio de gastroenterología del Hospital Regional de Cajamarca que se realizó biopsia mediante endoscopia digestiva alta, de los cuáles se determinó que el diagnóstico clínico más frecuente fue de dispepsia que se presentó en 78.8% del total de pacientes y la gastritis por endoscopia y por anatomopatología se presentó en el 85.7% del total de pacientes similar a los datos presentados por Ramos JF en el año 2016, así como Vega y colaboradores en el año 2010 reporta que el diagnóstico más frecuente fue gastritis y duodenitis con un porcentaje del 72.2% en la investigación que realizó en Perú Gisbert et al (1)

En el diagnóstico de úlcera péptica en el presente estudio se presentó en el 12.5% en comparación con otro estudio de Vakil et al (32) que la prevalencia oscila entre 5 al 10 % por consiguiente se afirma que la frecuencia de úlcera péptica es alta; por su parte el cáncer gástrico es una neoplasia más frecuente en el mundo y la primera causa de muerte en el Perú según Pérez (23) presentando una incidencia según O chan de 1,18%(19) y en nuestro estudio tuvo una prevalencia del 3.6% siendo superior a los datos de otros autores.

El diagnóstico endoscópico determinó que la gastritis eritematosa se presentó en el 44.6% como única lesión, y el 35.7% presentaron gastritis eritematosa junto a otro tipo de lesiones haciendo un total de 80.3% de los pacientes estudiados, datos superiores a la obtenida en otros estudios realizado por Roldan(44) y por Ayala et al (45) que el hallazgo de eritema se presentó entre el 40.2% y 45.6%. La gastritis erosiva como lesión única o asociado otro tipo de lesión se presentó en el 39.2% datos superiores a los estudios realizado en Perú realizado en una población con dispepsia en Lima-Perú, en donde se menciona que el 74.7% de la población presentó gastritis eritematosa, el 33.3% a diferencia de la gastritis nodular sola o asociado a otras lesiones se presentó en el 11.7%, siendo inferior al estudio realizado por Ayala et al (45)

En el diagnóstico anatomopatológico para su las gastritis crónicas agruparán cuando el infiltrado compromete la zona superficial de la lámina propia, sin compromiso de las glándulas gástricas, se denomina como gastritis crónica superficial presentando la mayor prevalencia del 55.4% y sí el infiltrado compromete la lámina propia en toda su extensión se les denomina como gastritis crónica conocida también por autores peruanos como gastritis crónica profunda que combinada con la gastritis superficial se presentó en el 12,5% haciendo un total de 67.9% que presentaron gastritis crónica no folicular datos similares a los estudios realizados por Roldan(44) y Marín et al (46) que presentan una prevalencia del 65,1% al 72,1% de gastritis crónica no folicular. En un estudio realizado en Colombia por

Marín et al (46) presenta una prevalencia de gastritis crónica folicular del 8.4% y el presente estudio la prevalencia de gastritis crónica folicular es de 17.9% ligeramente superior. En cuanto a la metaplasia intestinal completa e incompleta se presentó con una frecuencia del 8.9% siendo ligeramente superiores a los datos en los estudios que se evidencia una frecuencia de 5.14% a 8.0 % realizados por Zúñiga et al(47) y por Arismendi et al (48).

Por otro lado se logró identificar la presencia de *Helicobacter pylori* mediante la extracción de ADN y mediante la técnica de PCR convencional se determinó genes específicos para *Helicobacter pylori*, utilizándose primers para el gen Ur F 5' CCC TCA CGC ATC AGT CCC AAA A3' y UrR 5' AAG AAG TCA AAA ACG CCC CAA AAC 3' con un fragmento de 417pb, el Gen VacAF 5' CAC AGC CAC TTT CAA TAA CGA 3' VacAR 5' GTC AAA ATA ATT CCA AGG G3' con un fragmento de 401pb y 476pb para alelos m1 y m2 y el gen CagAF 5' TTG ACC AAC AAC CAC AAA CCG AAG 3' CagAR 5' CTT CCC TTA ATT GCG AGA TTC C 3' con un fragmento de 187pb. La PCR se realizó en termociclador Biometra TONE, que comprende 2 min de activación a 94 °C, seguido de 40 ciclos de desnaturalización de 45seg a 94 °C, hibridación de 45seg a 59 °C para gen Ur, a 50 para el gen VacA y 55 para el gen CagA y extensión de 45seg a 72°C. La extensión final se realizó durante 5 min a 72°C para dicho protocolo se revisó distintos estudios con el fin de crear una mejor condición para la amplificación de genes y se utilizó los estudios de Narváez et al (5), Van Doon (49), Costa et al(50) y

Trujillo et al(41) que tenían primers similares no habiendo un protocolo establecido en el Instituto Nacional de Salud en Perú.

Mediante la técnica descrita se identificó la presencia de *Helicobacter pylori* con una prevalencia de 69,6%, siendo la frecuencia en el género femenino del 66,7% en comparación del género masculino que fue del 33.3% y en un grupo etario de 18 a 34 años, siendo la prevalencia superior al estudio realizado en Perú por Rourke(10) con una prevalencia de 62,9 % y estando dentro de la prevalencia en países en desarrollo como lo describe Ramírez et al (13) y Lamont et al(33) que describen una prevalencia entre 30 al 80% en pacientes menores de 50 años.

Entre las cepas de *Helicobacter pylori* presentan los genes de patogenicidad, el gen *cagA* se expresó en el 74.4 % de las cepas positivas de la población estudiada en comparación con otros estudios realizados por Sheikh A et al (6) que el gen *CagA* obtuvo una prevalencia de 67.7% y de 69.0% en estudio realizado por Dabiri et al (3) en lo que se puede decir que en nuestro estudio realizado en el servicio de Gastroenterología del Hospital regional de Cajamarca hubo mayor prevalencia del gen *CagA*. Por su parte el gen *VacA* también es reconocido como otro importante factor de virulencia y en el presente estudio se encontró en el 76.9% de las cepas positivas de la población estudiada siendo superior al gen *CagA* pero en comparación con los estudios realizados por Farajzadeh Sheikh A et al (6) y Dabiri et al (3) que el gen *VacA* obtuvo una prevalencia del

100% de las muestras positivas, en el que se puede decir que el gen VacA está en menor frecuencia que con otras realidades.

La expresión de genes se relacionó con los hallazgos endoscópicos, es así que el gen CagA tuvo una prevalencia del 51,79% en todos los pacientes diagnósticos, siendo mayor la presencia que la ausencia del gen en gastritis eritematosa y nodular en un 80%, en neoplasia maligna gástrica el 100.0% y úlcera péptica sola o asociada a otro hallazgo el 100.0%, no encontrándose una relación significativa entre el gen CagA y los hallazgos endoscópicos. De lo contrario se determinó que existe relación significativa entre el gen vacA y hallazgos endoscópicos con una prevalencia del 53.6%, siendo mayor la presencia que la ausencia del gen en gastritis eritematosa con gastritis erosiva o nodular en el 73.68%, neoplasia maligna gástrica y úlcera péptica sola o asociada a otro hallazgo en la totalidad de pacientes. Siendo la frecuencia mayor a los estudios realizados por Fallone (51) en donde determinó que el gen cagA estuvo presente en el 94-97 % de los sujetos con ERGE, úlcera péptica y cáncer gástrico, así también Sheikh et al(6) en su estudio encuentra el gen CagA fue la más virulenta en cáncer gástrico y enfermedades de úlcera péptica en 68,2% y 50%, respectivamente.

En relación con los hallazgos anatomopatológicos la presencia del gen CagA, es mayor la presencia que la ausencia del gen en el adenocarcinoma bien diferenciado, gastritis crónica folicular, gastritis crónica superficial y profunda, en metaplasia intestinal completa e incompleta. De la misma manera se determinó que existe relación significativa entre el gen vacA y hallazgos anatomopatológicos siendo

mayor la presencia que la ausencia del gen en adenocarcinoma bien diferenciado, gastritis crónica folicular, gastritis crónica superficial y profunda, en metaplasia intestinal completa e incompleta datos que se relacionan con el estudio realizado por Martínez et al (52) en donde encuentra que el gen vacA se asoció a una severidad mayor de atrofia y metaplasia, así como el gen cagA positivo aumenta el riesgo de metaplasia intestinal en la zona de riesgo alto, del mismo modo el estudio realizado por Khadir (4) donde encontró que la metaplasia intestinal se asoció significativamente con el gen VacA (vacAi1 y vacAm1) por separado.

Los genes CagA(+) y VagA(+) en relación con los hallazgos anatomopatológicos se evidencia que en adenocarcinoma bien diferenciado prevalece la asociación de los dos genes CagA(+) y VagA(+) en el 100 % de pacientes con esta patología, en la gastritis crónica folicular el 79.9% de pacientes diagnosticados se encontraron presentes los dos genes CagA(+) y VagA(+), en la gastritis crónica profunda prevalece la presencia de ambos genes CagA(+) y VagA(+) en el 56.8% de pacientes con dicha patología, del mismo modo la metaplasia intestinal completa e incompleta prevalece la asociación de ambos genes CagA(+) y VagA(+) en el 100.0% de los pacientes diagnosticados con cualquier de estas patologías, siendo datos concordantes con los estudios realizados por Narváez et al (5) donde menciona que la asociación de los genes vacA s1/m1/i1-cagA (+) se presentaron mayormente en pacientes con gastritis folicular, gastritis crónica y posible metaplasia, en otro estudio realizado por Khadir (4)

ha obtenido una asociación significativa entre el cáncer gástrico y los genotipos de *H. pylori* cagA +, VacA(vacAi1, vacAm1).

En tal sentido se puede decir que en nuestro estudio realizado en el Hospital Regional Docente de Cajamarca se encuentra una asociación significativa entre la presencia de los dos genes Cag A y VacA y cáncer gástrico (adenocarcinoma bien diferenciado), gastritis crónica folicular y metaplasia intestinal.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

La prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* fue del 69.7% por PCR, presentándose con mayor frecuencia en gastritis (eritematosa, erosiva y nodular), gastritis crónica (profunda y folicular), úlcera péptica, cáncer gástrico(adenocarcinoma) y metaplasia intestinal (completa e incompleta) siendo más frecuente en el género femenino con 69,6% y en grupo etario de 18 -34 años con el 38.5%.

Se logró identificar las dos cepas más virulentas de *Helicobacter pylori* con genes VacA y CagA siendo más prevalente la cepa con el gen VacA en 76,9% y del 74.4% del gen CagA y existe una relación significativa entre los hallazgos anatomopatológicas y las cepas de *Helicobacter pylori* con genes VacA y CagA.

Existe una relación significativa entre los hallazgos endoscópicos y el gen VacA de *Helicobacter pylori*, mas no con el gen CagA.

En el cáncer gástrico y en lesiones premalignas (metaplasia intestinal) que tuvo una frecuencia del 12.5% se logró identificar la coexistencia de las dos cepas con el gen CagA y VacA en un 100%.

En las úlceras pépticas que se presentó de forma individual (1.8%) o asociado a gastritis erosiva (1.8%) o eritematosa (7,1%) se logró identificar las dos cepas en un 100%.

La gastritis como diagnóstico endoscópico (gastritis eritematosa, profunda, erosiva y nodular) hicieron una frecuencia del 57,1% se identificó que el 59.3% se encontraban presentes los dos genes VacA

y CagA siendo predominante sobre la presentación individual que se obtuvo con una paridad del 21,9%. Además, la gastritis diagnosticada por anatomopatología (gastritis superficial, profunda y folicular) representando el 85.7% de patologías prevaleció la presencia de ambos genes en un 33,3% y de forma individual para el gen VacA con un 14,6% sobre el gen CagA con un 12.5%.

Finalmente se encontró una relación significativa cuando se presentan ambos genes VacA y CagA con los hallazgos endoscópicos y anatomopatológicos.

CAPÍTULO VII

RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar estudios sobre el beneficio de la erradicación del *Helicobacter pylori* en pacientes con lesiones gastrointestinales.

Se recomienda realizar estudios sobre el mecanismo de transmisión del *Helicobacter pylori* como factor de riesgo para desarrollo de patologías gastrointestinales.

Se recomienda realizar más estudios para la validación de protocolo para la identificación de *Helicobacter pylori* mediante PCR.

Se recomienda realizar estudios sobre los alelos de los genes CagA y VacA y su grado de virulencia relacionados con lesiones anatomopatológicas.

CAPÍTULO VIII

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gisbert JP. Enfermedades relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 1 de septiembre de 2016; 39:36-46.
2. Cervantes-García E. *Helicobacter pylori*: mecanismos de patogenicidad. *Rev Mex Patol Clínica Med Lab*. 15 de julio de 2016;63(2):100-9.
3. Dabiri H, Jafari F, Baghaei K, Shokrzadeh L, Abdi S, Pourhoseingholi MA, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* *vacA*, *cagA*, *cagE*, *oipA*, *iceA*, *babA2* and *babB* genotypes in Iranian dyspeptic patients. *Microb Pathog*. 1 de abril de 2017; 105:226-30.
4. El Khadir M, Bokharis Alaoui S, Benajah DA, Ibrahim SA, Chbani L, El Abkari M, et al. *VacA* genotypes and *cagA*-EPIYA-C motifs of *Helicobacter pylori* and gastric histopathological lesions. *Int J Cancer*. 2020;147(11):3206-14.
5. Melo-Narváez MC, Rojas-Rengifo DF, Jimenez-Soto LF, Perafán M del PD, Molano BEM de, Vera-Chamorro JF, et al. Genotipificación de *cagA* y de la región intermedia de *vacA* en cepas de *Helicobacter pylori* aisladas de pacientes adultos colombianos y asociación con enfermedades gástricas. *Rev Colomb Gastroenterol*. 5 de julio de 2018;33(2):103-10.
6. Sheikh AF, Yadyad MJ, Goodarzi H, Hashemi SJ, Aslani S, Assarzaghan MA, et al. *CagA* and *vacA* allelic combination of *Helicobacter pylori* in gastroduodenal disorders. *Microb Pathog*. 1 de septiembre de 2018; 122:144-50.
7. Beltrán Gárate B, Camara A, Kapsoli Sánchez M del C, Castro Uriol D, Yábar Berrocal A. Impacto del virus Epstein Barr en el cáncer gástrico en el Perú. *Rev Gastroenterol Perú*. octubre de 2019;39(4):319-22.
8. Gutiérrez-Escobar AJ, Velapatiño B, Borda V, Rabkin CS, Tarazona-Santos E, Cabrera L, et al. Identification of New *Helicobacter pylori* Subpopulations in Native Americans and Mestizos From Peru. *Front Microbiol*. 2020; 11:3118.
9. Vandamme P SJ. Taxonomy of the *Helicobacter* Genus - *Helicobacter pylori* - NCBI Bookshelf [Internet]. [citado 5 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2463/?report=reader>
10. O'Rourke J, Bode G. Morphology and Ultrastructure. En: Mobley HL, Mendz GL, Hazell SL, editores. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics* [Internet]. Washington (DC): ASM Press; 2001 [citado 5 de diciembre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2452/>
11. Sarem M, Corti R. Rol de las formas cocoides de *Helicobacter pylori* en la infección y la recrudescencia. *Gastroenterol Hepatol Ed Impr*. 2016;28-35.

12. Torres Jiménez F, Torres Bayona C. Fisiopatología molecular en la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Salud Uninorte*. septiembre de 2016;32(3):500-12.
13. Ramírez FB, Núñez CG, Tejero Mas M, Rivera Jiménez N, Pérez Caballero FL. Criterios para la erradicación de *Helicobacter pylori*. *FMC Form Médica Contin En Aten Primaria*. 1 de enero de 2018;25(1):43-53.
14. Gallardo Padilla M, León Falconi JL, Sánchez-Nebreda Arias R, Gómez Santos C, Muñoz Egea M del C, la Orden Izquierdo E. Impacto del uso de las técnicas moleculares (PCR) en la detección y el éxito erradicador frente a *Helicobacter pylori*. *An Pediatría*. enero de 2021; S1695403320305026.
15. Frías Ordoñez JS, Otero Regino W. Aspectos prácticos en métodos diagnósticos para la infección por *Helicobacter pylori*: una revisión narrativa. *Rev Gastroenterol Perú*. julio de 2017;37(3):246-53.
16. Métodos de diagnóstico para la detección de la infección por *Helicobacter pylori* [Internet]. *Gastroenterología Latinoamericana*. 2020 [citado 6 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://gastrolat.org/gastrolat202002-08/>
17. García EC. Diagnóstico y tratamiento de infecciones causadas por *Helicobacter pylori*. undefined [Internet]. 2017 [citado 6 de diciembre de 2021]; Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Diagn%C3%B3stico-y-tratamiento-de-infecciones-causadas-Garc%C3%ADa/ed6ddff15f9dcc2c9a449f6df49764137bba2586>
18. Otero R W, Trespacios R AA, Otero P L, Vallejo O MT, Torres Amaya M, Pardo R, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos. *Rev Colomb Gastroenterol*. diciembre de 2015; 30:17-33.
19. Annie On On Chan. Epidemiología del cáncer gástrico - UpToDate [Internet]. Uptodate. [citado 6 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-gastric-cancer?search=cancer%20gastric&topicRef=2513&source=see_link
20. Paul F Mansfield. Características clínicas, diagnóstico y estadificación del cáncer de estómago - UpToDate [Internet]. [citado 6 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer/print?search=cancer%20gastric&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
21. Carlosama-Rosero YH, Bolaños-Bravo H, Sierra-Tórres CH, Rosero EA. Asociación de los genotipos *cagA*, *vacA* e *IceA* de *H. pylori* con la gastritis crónica y folicular en una población colombiana con alto riesgo de cáncer gástrico. *Rev Gastroenterol México*. 1 de abril de 2019;84(2):158-64.
22. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. abril de 2011;61(2):69-90.
23. Ríos-Pérez J. Cáncer de estómago: Diagnóstico. 22 de junio de 2021;60(2):86-91.

24. Blas CAA. IMPACTO DE LA AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA-RDW PREOPERATORIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LA SOBREVIDA DE PACIENTES INTERVENIDOS QUIRÚRGICAMENTE POR CÁNCER GÁSTRICO EN EL HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN, 2013 – 2014 [Internet]. UNIVERSIDAD RICARDO PALMA; Disponible en: https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/URP/4059/T030_74360784_T%20%20%20ALM%C3%93GUER%20BLAS%20CHRISTIAN%20ANDR%C3%89.pdf?sequence=1&isAllowed=y
25. Bello MN, Biarge FS, Arnal MJD, Sejas AG, González MAG. Actualización en cáncer gástrico. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. febrero de 2020;13(3):117-25.
26. Annie On On Chan, MD. Risk factors for gastric cancer - UpToDate [Internet]. [citado 6 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-gastric-cancer?search=cancer%20gastric&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
27. J Thomas Lamont. Association between Helicobacter pylori infection and gastrointestinal malignancy - UpToDate [Internet]. [citado 6 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/association-between-helicobacter-pylori-infection-and-gastrointestinal-malignancy?search=cancer%20gastric&topicRef=2617&source=see_link
28. Carlosama-Rosero YH, Acosta-Astaiza CP, Sierra-Torres CH, Bolaños-Bravo HJ. Genotipos de Helicobacter pylori asociados con cáncer gástrico y displasia en pacientes de Colombia. Rev Gastroenterol México. marzo de 2021; S0375090621000318.
29. Mallada GH, Baroja DA, Lanas-Gimeno A, Arbeloa AL. Enfermedad ulcerosa péptica. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. 1 de febrero de 2020;13(2):82-9.
30. Nimish B Vakil. Peptic ulcer disease: Epidemiology, etiology, and pathogenesis - UpToDate [Internet]. [citado 6 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/peptic-ulcer-disease-epidemiology-etiology-and-pathogenesis?search=ulcera%20peptica&topicRef=26&source=see_link
31. Carretero C. Úlcera péptica. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. 1 de febrero de 2016;12(3):111-7.
32. Nimish B Vakil. Causas inusuales de la úlcera péptica - UpToDate [Internet]. [citado 6 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/unusual-causes-of-peptic-ulcer-disease?search=ulcera%20peptica&topicRef=22&source=see_link
33. J Thomas Lamont. Asociación entre la infección por Helicobacter pylori y la úlcera duodenal [Internet]. [citado 6 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/association-between-helicobacter-pylori->

- infection-and-duodenal-ulcer?sectionName=PATHOGENESIS%20OF%20ULCER%20FORMATION&search=ulcera%20peptica&topicRef=22&anchor=H6&source=see_link#H6
34. Rugge M, Savarino E, Sbaraglia M, Bricca L, Malfertheiner P. Gastritis: The clinico-pathological spectrum. *Dig Liver Dis.* 1 de octubre de 2021;53(10):1237-46.
 35. Mark Feldman. Gastritis: Etiology and diagnosis - UpToDate [Internet]. [citado 6 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/gastritis-etiology-and-diagnosis/print?search=gastritis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
 36. Rodríguez Ramos JF, Boffill Corrales AM, Rodríguez Soria LA, Losada Guerra JL, Socías Barrientos Z, Rodríguez Ramos JF, et al. Factores de riesgo asociados a la gastritis aguda o crónica en adultos de un hospital ecuatoriano. *MEDISAN.* junio de 2019;23(3):424-34.
 37. Villagran CAR, Avellaneda LV, López JRC, Camacho JL. Factores epidemiológicos asociados a la gastritis aguda por *Helicobacter pylori* en pacientes atendidos en un servicio de gastroenterología. *RECIMUNDO Rev Científica Investig El Conoc.* 2018;2(3):694-704.
 38. Pamela J Jensen. Gastritis aguda y crónica por *Helicobacter pylori* - UpToDate [Internet]. [citado 6 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/acute-and-chronic-gastritis-due-to-helicobacter-pylori?search=gastritis&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
 39. NIH. *Helicobacter pylori* y el cáncer - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2014 [citado 6 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/hoja-informativa-h-pylori>
 40. Barrera G, Murcia J, Cerón J, Cuartas P, Guzmán C, Villamizar L. PCR en tiempo real: una metodología útil para la detección y cuantificación de granulovirus. *Rev Colomb Biotecnol.* 2016; XVIII (2):24-31.
 41. Trujillo E, Martínez T, Bravo MM. Genotyping of *Helicobacter pylori* virulence factors *vacA* and *cagA* in individuals from two regions in Colombia with opposing risk for gastric cancer. *Biomédica.* 1 de diciembre de 2014;34(4):567-73.
 42. Morales Díaz M, Corrales Alonso S, Vanterpoll Héctor M, Avalos Rodríguez R, Salabert Tortolo I, Hernández Diaz O. Cáncer gástrico: algunas consideraciones sobre factores de riesgo y *Helicobacter pylori*. *Rev Médica Electrónica.* abril de 2018;40(2):433-44.
 43. Lozano JA. La úlcera péptica y su tratamiento (I). Etiología, clínica, diagnóstico y medidas higienodietéticas. *Offarm.* 1 de marzo de 2000;19(3):110-7.
 44. Valdivia Roldán M. Gastritis y gastropatías. *Rev Gastroenterol Perú.* enero de 2011;31(1):38-48.

45. Ayala Rios S, Pichilingue Prieto O, Capcha Loyola T, Alba Rodriguez ME, Pichilingue Reto C. Dispepsia: características clínicas, hallazgos endoscópicos e histológicos en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima, Perú, durante el año 2010. *Rev Gastroenterol Perú*. enero de 2013;33(1):28-33.
46. Martínez Marín JD, Henao Riveros SC. Hiperplasia linfoide folicular gástrica e infección por *Helicobacter pylori* en adultos colombianos. *Rev Colomb Gastroenterol*. junio de 2009;24(2):148-56.
47. Duarte-Chang C, Zuñiga J. Infección por *Helicobacter pylori* y relación con hallazgos endoscópicos en pacientes atendidos en un centro endoscópico de referencia en Panamá. :6.
48. Arismendi-Morillo G, Hernández I, Mengual E, Abreu N, Molero N, Fuenmayor A, et al. Estimación de riesgo de cáncer gástrico en pacientes con gastritis crónica asociada a la infección por *Helicobacter pylori* en un escenario clínico. *Rev Gastroenterol México*. 1 de julio de 2013;78(3):135-43.
49. van Doorn LJ, Figueiredo C, Rossau R, Jannes G, van Asbroeck M, Sousa JC, et al. Typing of *Helicobacter pylori* vacA Gene and Detection of cagA Gene by PCR and Reverse Hybridization. *J Clin Microbiol*. mayo de 1998;36(5):1271-6.
50. Brasil-Costa I, Souza C de O, Monteiro LCR, Santos MES, Oliveira EHCD, Burbano RMR. H. pylori Infection and Virulence Factors cagA and vacA (s and m Regions) in Gastric Adenocarcinoma from Pará State, Brazil. *Pathogens*. abril de 2022;11(4):414.
51. Fallone CA, Barkun AN, Göttke MU, Best LM, Loo VG, Veldhuyzen van Zanten S, et al. Association of *Helicobacter pylori* genotype with gastroesophageal reflux disease and other upper gastrointestinal diseases. *Am J Gastroenterol*. marzo de 2000;95(3):659-69.
52. Martínez T, Pérez-García J, Hernández GA, Bravo MM, Kasamatsu E. Características histológicas de la gastritis asociada a los genotipos cagA y vacA de *Helicobacter pylori* difieren en 2 zonas de riesgo opuesto para cáncer gástrico en Colombia. *Rev Esp Patol*. 1 de julio de 2013;46(3):139-52.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

Anexo N° 01 Base de Datos

N°	HCL	EDAD	SEXO	INDICACIÓN DE PROCEDIMIENTO	DIAGNÓSTICO ENDOSCOPICO	DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLOGICO	Gen Ur	Gen Vac	Gen Cag	Resultado PCR
1	26634596	59	M	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
2	617232	28	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
3	68406	64	F	ERGE	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
4	27052575	68	F	DISPEPSIA	ULCERA PEPTICA Y GASTRITIS ERITEMATOSA	METAPLASIA INTESTINAL INCOMPLETA	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
5	197932	56	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA FOLICULAR	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo
6	27902587	63	M	ENFERMEDAD ULCERO PEPTICA	GASTRITIS ERITEMATOSA Y GASTRITIS EROSIVA	METAPLASIA INTESTINAL INCOMPLETA	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
7	70181758	22	F	POST TRATAMIENTO PARA HELICOBACTER PYLORI	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
8	315750	38	M	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
9	26616240	63	F	DISPEPSIA	ULCERA PEPTICA Y GASTRITIS EROSIVA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL Y PROFUNDA	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
10	410287	81	M	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA Y GASTRITIS EROSIVA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
11	494111	32	F	HAD	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo

12	368797	57	F	DISPEPSIA	GASTRITIS EROSIVA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
13	9860732	46	F	ENFERMEDAD ULCERO PEPTICA	ULCERA PEPTICA Y GASTRITIS EROSIVA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
14	427930	86	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
15	43028091	39	F	ERGE	GASTRITIS ERITEMATOSA Y GASTRITIS NODULAR	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
16	30982	53	M	POST TRATAMIENTO PARA HELICOBACTER PYLORI	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo
17	27678726	68	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
18	74248438	27	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA Y GASTRITIS NODULAR	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
19	363309	46	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA Y GASTRITIS EROSIVA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
20	18516116	36	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
21	3929168	53	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
22	40296520	43	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo
23	72527960	23	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA Y GASTRITIS NODULAR	GASTRITIS CRONICA FOLICULAR	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
24	413554	25	M	DISPEPSIA	GASTRITIS NODULAR	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL Y PROFUNDA	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
25	72874090	28	M	POST TRATAMIENTO PARA HELICOBACTER PYLORI	GASTRITIS EROSIVA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo
26	389646	18	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA	SIN ALTERACIONES	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
27	241555	31	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA Y GASTRITIS NODULAR	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL Y PROFUNDA	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo

28	415858	64	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA Y GASTRITIS EROSIVA	METAPLASIA INTESTINAL COMPLETA	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
29	48967	77	F	HAD	ULCERA PEPTICA Y GASTRITIS EROSIVA	GASTRITIS CRONICA FOLICULAR	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
30	27997097	44	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL Y PROFUNDA	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
31	536737	37	M	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA Y GASTRITIS NODULAR	GASTRITIS CRONICA FOLICULAR	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
32	247328	30	F	POST TRATAMIENTO PARA HELICOBACTER PYLORI	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
33	2883780	53	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA Y GASTRITIS EROSIVA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
34	46046	59	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA Y GASTRITIS EROSIVA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL Y PROFUNDA	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
35	703630	20	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA Y GASTRITIS EROSIVA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
36	624754	56	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
37	430347	67	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
38	42453201	63	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
39	397512	63	M	NM GASTRICO	NM GASTRICO	ADENOCARCINOMA BIEN DIFERENCIADO	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
40	330092	77	M	DISPEPSIA	ULCERA PEPTICA Y GASTRITIS EROSIVA	METAPLASIA INTESTINAL COMPLETA	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
41	260600	28	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA Y GASTRITIS EROSIVA	GASTRITIS CRONICA FOLICULAR	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo
42	160030	70	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA Y GASTRITIS EROSIVA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL Y PROFUNDA	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
43	26679970	52	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA Y GASTRITIS EROSIVA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo

44	2838423	36	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA FOLICULAR	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
45	45704130	62	F	DISFAGIA	GASTRITIS EROSIVA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
46	227874	53	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
47	623507	19	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
48	71823194	20	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA FOLICULAR	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
49	27156232	48	M	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA Y GASTRITIS EROSIVA	GASTRITIS CRONICA FOLICULAR	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
50	373968	19	F	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL Y PROFUNDA	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
51	23218387	30	M	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA Y GASTRITIS EROSIVA	GASTRITIS CRONICA FOLICULAR	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
52	72081898	20	M	DISPEPSIA	GASTRITIS EROSIVA	GASTRITIS CRONICA FOLICULAR	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
53	471530	73	M	HAD	ULCERA PEPTICA	ADENOCARCINOMA BIEN DIFERENCIADO	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
54	308674	71	M	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA Y GASTRITIS EROSIVA	METAPLASIA INTESTINAL COMPLETA	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
55	148376	66	M	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA Y GASTRITIS EROSIVA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
56	14960143,1	46	M	DISPEPSIA	GASTRITIS ERITEMATOSA	GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Anexo 02

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo

_____ declaro que he sido informado e invitado a participar en la investigación denominada **“TIPIFICACIÓN DE LAS CEPAS DE *Helicobacter pylori* MEDIANTE PCR Y RELACIÓN CON LOS HALLAZGOS PATOLÓGICOS EN PACIENTES CON BIOPSIA GÁSTRICA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA, ENERO-MARZO, 2022”**.

Entiendo que este estudio busca Determinar las cepas de *Helicobacter pylori* y su relación con los hallazgos patológicos en pacientes con biopsia gástrica atendidos en el Hospital Regional Docente De Cajamarca, enero-marzo, 2022. Y sé que mi participación se llevará a cabo en el HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA, siendo paciente con la necesidad de realizarme BIOPSIA POR VIDEOENDOSCOPIA ALTA.

Me han explicado que la información registrada será confidencial, y que los nombres de los participantes serán asociados a un número de serie, esto significa que las respuestas no podrán ser conocidas por otras personas ni tampoco ser identificadas en la fase de publicación de resultados.

Sí. Acepto voluntariamente participar en este estudio

NOMBRE Y APELLIDOS DEL PARTICIPANTE

DNI_____

HUELA

Anexo 03



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud

"Año de la Universalización de la Salud"

Jefatura
Cápac Yupanqui N° 1400
Jesús María - Lima 11
Central: 748-1111
e-mail: jefatura@ins.gob.pe
postmaster@ins.gob.pe
Web: www.ins.gob.pe

Centro Nacional
de Salud Pública
Cápac Yupanqui N° 1400
Jesús María - Lima 11
Central: 748-1111
e-mail: cnsp@ins.gob.pe

Centro Nacional de
Alimentación y Nutrición
Tizón y Busno N° 276
Jesús María - Lima 11
Central: 748-1111
e-mail: cenan@ins.gob.pe

Centro Nacional
de Control de Calidad
Av. Defensores del Morro
N° 2268 (ex Huaylas)
Chorrillos - Lima 9
Central: 748-0000
e-mail: cncc@ins.gob.pe

Centro Nacional
de Productos Biológicos
Av. Defensores del Morro
N° 2268 (ex Huaylas)
Chorrillos - Lima 9
Central: 748-0000
e-mail: cnpb@ins.gob.pe

Centro Nacional
de Salud Intercultural
Av. Defensores del Morro
N° 2268 (ex Huaylas)
Chorrillos - Lima 9
Central: 748-0000
e-mail: censi@ins.gob.pe

Centro Nacional de Salud
Ocupacional y Protección del
Ambiente para la Salud
Las Amapolas N° 350
Lince - Lima 14
Central: 748-1111
e-mail:
censopas@ins.gob.pe

Oficina General
de Administración
Av. Defensores del Morro
N° 2268 (ex Huaylas)
Chorrillos - Lima 9
Central: 748-0000
e-mail: oga@ins.gob.pe

CONSTANCIA

Que, el Bach. GOICOCHEA ZAMORA EDGAR YOEL, interno de la Carrera de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Cajamarca, ha realizado los ensayos para la identificación de los genes *VacA* y *CagA* de la cepas de *Helicobacter pylori* en el Laboratorio de Referencia Nacional de Enteropatógenos y la Plataforma de Biología Molecular – Sede Central del Instituto Nacional de Salud, bajo la supervisión del Dr. Ronnie Gavilán, como parte del desarrollo de la tesis titulada: "TIPIFICACIÓN DE LAS CEPAS DE *Helicobacter pylori* MEDIANTE PCR Y RELACIÓN CON LOS HALLAZGOS PATOLÓGICOS EN PACIENTES CON BIOPSIA GÁSTRICA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA, ENERO-MARZO, 2022".

Se expide la presente, a solicitud del interesado para los fines que sean convenientes.

Lima, mayo del 2022




Ronnie G. Gavilan, PhD
Laboratorio RN de Enteropatógenos
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
C. Cápac Yupanqui 1400,
Jesús María, Lima - Perú
Telf: +511 748-1111 Ext: 2117
Email: rgavilan@ins.gob.pe