

C.I.A.D., A.C.  
RECIBIDO  
22 ABR. 2008  
/2313  
BIBLIOTECA

# Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C.

"*Helicobacter pylori* cagA-POSITIVO Y ESTADO DE <sup>"Bil-1"</sup> ~~ESTRÉS~~  
EN MUJERES EMBARAZADAS"

POR:

SANDRA VERÓNICA AGUAYO PATRÓN

TESIS APROBADA POR LA:

COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRÍA EN CIENCIAS

C.I.A.D., A.C.  
RECIBIDO  
22 ABR 2008  
12313  
BIBLIOTECA

HERMOSILLO, SONORA

DICIEMBRE DEL 2007

# Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C.

Helicobacter pylori cagA-POSITIVO Y ESTADO DE HIERRO EN  
MUJERES EMBARAZADAS

POR:

SANDRA VERÓNICA AGUAYO PATRÓN

TESIS APROBADA POR LA  
COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRIA EN CIENCIAS

HERMOSILLO, SONORA

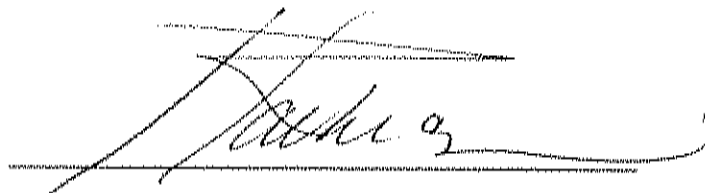
DICIEMBRE [JE 2007

## DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso del autor, siempre y cuando se dé el crédito correspondiente.

Para la reproducción parcial o total de este manuscrito con fines académico, se deberá contar con la autorización del Director General del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C. (CIAD). Apartado postal 1735, Hermosillo, Sonora, México.

Las publicaciones en comunidades científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis deberá dar los créditos al CIAD, previa aprobación escrita del manuscrito en cuestión, del director de tesis.

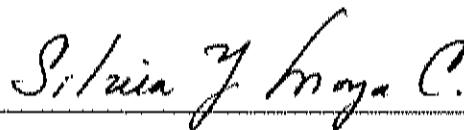
A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ramón Pacheco Aguilar', written over a horizontal line.

Dr. Ramón Pacheco Aguilar

Director General

## APROBACIÓN

Los miembros del comité designado para revisar la tesis de Sandra Verónica Aguayo Patrón, le han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestro en Ciencias.



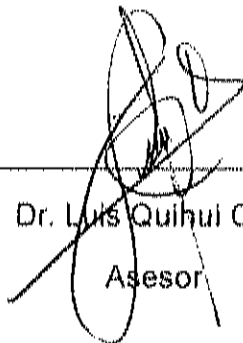
Dra. Silvia Yolanda Moya Camarena

Directora de Tesis



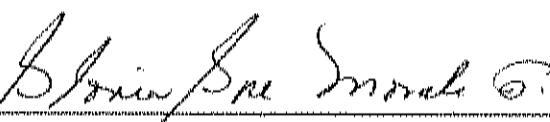
Dr. Mauro E. Valencia Jullierat

Asesor



Dr. Luis Quihui Cota

Asesor



M. en C. Gloria Guadalupe Morales Figueroa

Asesora

## AGRADECIMIENTOS

Al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C. (CIAD, A.C) por brindarme la oportunidad de crecer y realizar esta maestría.

Al Consejo Nacional para la Ciencia y la Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico brindado durante dos años, para la realización de estos estudios.

Al Acuerdo Regional de Cooperación para la Promoción de la Ciencia y la Tecnología Nucleares en América Latina y el Caribe (ARCAL), por el financiamiento parcial otorgado para la realización de este trabajo.

Al Dr. Manuel Carbajal Burruel, Jefe de la Jurisdicción Sanitaria No. 1, por brindarnos el acceso a las instalaciones de los Centros de Salud de Hermosillo, Sonora, en los cuales se realizó el presente estudio.

A la Dra. Silvia Yolanda Moya Camarena por brindarme total confianza y libertad para realización del trabajo, así como por respaldarme con su amplia experiencia y por dirigir este trabajo de tesis con tanta paciencia y dedicación.

A mis asesores Dr. Mauro Valencia Jullierat, Dr. Luis Quihui Cota y M. en C. Gloria Gpe. Morales Figueroa, por sus acertados comentarios y adecuadas sugerencias que condujeron este trabajo hacia un buen final.

A la Q.B. Bertha Isabel Pacheco, a la M. en C. Ana Cristina Gallegos y M. en C. Norma Lucía González, por su valiosa colaboración y el apoyo brindado en la realización de este proyecto.

Al Dr. Jesús Hernández y a la Q. B. Mónica Reséndiz por las múltiples asesorías brindadas y por el apoyo otorgado para la obtención de las secuencias de los genes estudiados.

A las trabajadoras sociales Magdalena Ruelas y Lourdes, y la enfermera Lénika Quiroz, por su apoyo en la captación de voluntarias en los centros de salud en que laboran.

Al P.Q.B. Ulises Magaña y P.Q.B. Hypathia Noriega por la ayuda brindada, tanto en el trabajo de campo como en el laboratorio, así como por su amistad.

A mis amigos y compañeros de generación, por su compañerismo y amistad que hicieron más llevaderos los momentos difíciles de este trayecto. Todos serán muy gratamente recordados, pero en especial Johanna, Orlando, Erika, Lilian, Consuelo, Lesley, Aurora y Fito.

## DEDICATORIA

*A Dios*, por permitirme cumplir esta meta y por seguirme confirmando que en la playa de mi vida, mis huellas nunca estarán solas.

*A mi esposo Javier*, no hay palabras que puedan describir todo lo que eres y significas para mí, sólo puedo decir una y otra vez, te amo.

*A mis padres Eliseo y Ana Josefina*, sin ustedes no sería lo que soy ahora, esto es para ustedes y por ustedes, así como cada uno de los logros de mi vida. Los amo.

*A mis hermanos Ana, Rosa, Mónica, Félix y Laura*, que en las buenas y en las malas han estado junto a mí, los quiero mucho.



## ÍNDICE

	Pág.
INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES.....	3
<i>Helicobacter pylori</i> .....	3
Epidemiología de la infección.....	3
Genética, patogenicidad y virulencia.....	5
Cepa <i>cagA</i> -positiva.....	7
Infección por <i>Helicobacter pylori</i> y Deficiencia de Hierro.....	8
Mecanismos involucrados en la deficiencia de hierro.....	9
<u>Lesiones ulcerantes</u> .....	9
<u>Daños epiteliales y producción de ácido clorhídrico</u> .....	10
<u>Secuestro de hierro</u> .....	11
Grupos de Población en Riesgo.....	12
JUSTIFICACIÓN.....	14
HIPÓTESIS.....	15
OBJETIVOS.....	15
Objetivo General.....	15
Objetivos Particulares.....	15
MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
Sujetos de Estudio.....	16
Diagnóstico de <i>Helicobacter pylori</i> .....	16
Genotipificación de <i>Helicobacter pylori</i> .....	17
Obtención de la muestra de contenido gástrico.....	17
Extracción de ADN.....	18
Amplificación de los genes <i>glmM</i> y <i>cagA</i> .....	18
Estado de Hierro.....	19
Covariables.....	21

Proteína C reactiva.....	21
Ingestión de hierro y vitamina C dietarios.....	22
Nivel socioeconómico.....	22
Síntomas gastrointestinales.....	22
Parasitosis.....	23
Estado de nutrición.....	24
Análisis Estadístico.....	24
RESULTADOS .....	26
Prevalencia de Infección por <i>Helicobacter pylori</i> .....	26
Dieta, Parasitosis y Gastritis.....	27
Estado de Hierro e Infección por <i>Helicobacter pylori</i> .....	30
Identificación del Genotipo de <i>Helicobacter pylori</i> .....	30
Estado de Hierro y Genotipo de <i>Helicobacter pylori</i> .....	33
DISCUSIÓN.....	36
CONCLUSIONES.....	40
REFERENCIAS.....	41
ANEXOS.....	49
Anexo 1: Carta de Consentimiento Informado.....	50
Anexo 2: Cuestionario de Nivel Socioeconómico.....	52
Anexo 3: Cuestionario de Síntomas de Gastritis .....	55

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
<b>Figura 1.</b> Distribución del consumo de hierro (a) y vitamina C (b) evaluado mediante recordatorio de 24 horas en 67 gestantes.....	31
<b>Figura 2.</b> Puntaje obtenido en el cuestionario de síntomas de gastritis respecto a la presencia de <i>H. pylori</i> .....	33
<b>Figura 3.</b> a) Identificación de la presencia del gen <i>glmM</i> como un fragmento de 300 pb. b) Identificación del gen <i>cagA</i> como un fragmento de 120 pb.....	36
<b>Figura 4.</b> Secuencia del fragmento del gen <i>cagA</i> amplificado de una muestra de estudio.....	36
<b>Figura 5.</b> a) Hemoglobina de acuerdo al genotipo presente de <i>H. pylori</i> . b) Hematocrito de acuerdo al genotipo presente de <i>H. pylori</i> .....	38

## ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
<b>Tabla 1.</b> Funciones de los principales factores de patogenicidad y virulencia de <i>Helicobacter pylori</i> .....	6
<b>Tabla 2.</b> Secuencias de los oligonucleótidos utilizados en la amplificación de los genes <i>glmM</i> y <i>cagA</i> .....	19
<b>Tabla 3.</b> Características de los diferentes niveles socioeconómicos obtenidos mediante el cuestionario de la AMAI.....	23
<b>Tabla 4.</b> Características generales de 78 mujeres embarazadas a las que se les realizó <sup>13</sup> C-UBT.....	26
<b>Tabla 5.</b> Consumos y coeficientes de adecuación de hierro y vitamina C de 67 embarazadas según el nivel socioeconómico.....	29
<b>Tabla 6.</b> Indicadores del estado de hierro según el diagnóstico de la infección por <i>H. pylori</i> .....	31
<b>Tabla 7.</b> Selección de covariables para el análisis de los indicadores de anemia y del estado de hierro.....	33
<b>Tabla 8.</b> Indicadores del estado de hierro de acuerdo al genotipo presente de <i>H. pylori</i> .....	35

## RESUMEN

*Helicobacter pylori* afecta la homeostasis de hierro en el hospedero, sin embargo no es clara la influencia del genotipo *cagA*-positivo en dicho proceso. Por esto, se investigó la relación de la cepa *cagA*-positiva de *H. pylori* con el estado de hierro en embarazadas que cursaban el primer trimestre y que no recibían suplementación con hierro. La presencia de la bacteria se diagnosticó mediante 13 C-UBT y el gen *cagA* se amplificó de ADN obtenido de contenido gástrico. Se evaluaron indicadores hematológicos y bioquímicos del estado de hierro, y se consideraron como covariables la ingestión dietaria de hierro y de vitamina C, parasitosis y nivel socioeconómico. En la muestra estudiada se encontró el 63% (n=52) con diagnóstico positivo para *H. pylori*. Además, este grupo presentó un valor de zinc-protoporfirina mayor ( $p = 0.02$ ) que el grupo negativo para dicha bacteria [22.5 (IC 95%,: 21-25) vs. 519.8 (IC 95%: 17-24)]. El 63%, (n = 17) de los casos estudiados presentó la cepa *cagA*-positiva, Por otra parte, no se encontraron diferencias al analizar de acuerdo al genotipo de *H. pylori* (*Hp*-negativo, *cagA*-negativo y *cagA*-positivo) en hemoglobina ( $p = 0.48$ ) (12.8±0.9 mg/dL, 12.7±1.4 mg/dL, 12.3±1.2 mg/dL); en hematocrito ( $p = 0.25$ ) (37.7±3.4%, 36.9±3.5%, 36.2±2.7%); en hierro sérico ( $p = 0.74$ ) (74.2 ±25.6 µg/mL, 73.2±20, 1 µg/mL, 70.2±25.9 µg/mL); en TIBC ( $p = 0.74$ ) (312.9 ±68.4 µg/mL, 344.1±71.8 µg/mL, 337.1±56.4 µg/mL); en ferritina sérica ( $p = 0.18$ ) [37.2 ng/mL (IC 95%: 27,9-41.7 ng/mL); 40.3 ng/mL (IC 95%: 8.0-53.5 ng/mL); 22.7 ng/mL (IC 95%: 9.8-33.8 ng/mL)]; ni en receptor soluble de transferrina ( $p = 0,07$ ) [7.1 nmol/L (IC 95%,: 5.9-8.1 nmol/L); 7.5 nmol/L (IC 95%: 4.7-8.6 nmol/L); 8.0 nmol/L (IC 95%:6.3-11.1 nmol/L)]. En conclusión, la presencia de la cepa *cagA*-positiva de *H. pylori* no afecta significativamente el estado de hierro en este grupo de población.

## INTRODUCCIÓN

El embarazo es una etapa que trae consigo muchos cambios. Para la mujer la formación de un nuevo ser representa un incremento en la demanda de nutrimentos en especial de aquellos que son esenciales para la formación del feto. Por lo anterior, la embarazada es más susceptible a sufrir deficiencias nutrimentales, especialmente si su estado preconcepcional es inadecuado.

Entre las deficiencias nutricias de mayor prevalencia en las mujeres a nivel mundial, se encuentran la de hierro, de ácido fólico, de vitamina C y de vitamina A (Flores *et al.*, 1998). En México, la anemia por deficiencia de hierro en mujeres embarazadas, es considerada un problema de salud pública (Casanueva *et al.*, 2006). Además, en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (2006), se reportó que la región Norte, que incluye el estado de Sonora, presentó una prevalencia de anemia en embarazadas de 15.9 %. Lo cual se sitúa por debajo de la prevalencia nacional (20,6%).

Las carencias nutrimentales pueden tener su origen en varios factores, como dietas deficientes, problemas de malabsorción y factores ambientales. Además de los anteriores, los procesos infecciosos, también pueden contribuir con el desarrollo de este problema de salud (Staubli *et al.*, 2001). Algunos estudios han demostrado que la infección por *Helicobacter pylori* puede afectar la homeostasis de diferentes micronutrimentos incluyendo hierro, vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico, alfa-tocoferol, vitamina C y beta-carotenos (Salgueiro *et al.*, 2004).

*H. pylori* puede poseer diferentes factores y grados de virulencia. Uno de los factores relacionados al probable desarrollo de enfermedades es la proteína asociada a la citotoxina (CagA). Esta proteína es codificada por el gen

asociado a la citotoxina (*cagA*), que puede encontrarse en el 50-70% de las cepas de *H. pylori*. De tal forma, se ha descrito, que las cepas *cagA*-positivas inducen daños inflamatorios más severos en la mucosa gástrica, que las cepas que no poseen este gen (Xiang *et al.*, 1995).

Por otra parte, existen estudios en relación a deficiencia de micronutrientes e infección por *H. pylori*, pero son pocos en los que se ha estudiado la asociación a nivel de genotipo. Por lo anterior, se propone investigar la relación entre la presencia del genotipo *cagA*-positivo de *Helicobacter pylori* y el estado de hierro en mujeres embarazadas sonorenses.

## ANTECEDENTES

### *Helicobacter pylori*

La bacteria *H. pylori* fue descrita por primera vez en 1982, por Marshal y Warren, quienes estudiaban especímenes de biopsias gástricas sometidas a exámenes histológicos (Warren JR y Marshal B, 1983). Desde entonces, esta bacteria ha sido muy estudiada. A la fecha, se ha establecido su relación con múltiples padecimientos entre los que se destacan alteraciones a nivel gástrico y extragástrico.

Morfológicamente, *H. pylori* es una bacteria con forma curva o de espiral, microaerofílica y gram negativa. Presenta múltiples flagelos en uno de sus polos, los cuales le proporcionan gran movilidad (Dunn *et al.*, 1997). Una de sus características bioquímicas más importantes es la producción de la enzima ureasa. Esta enzima, protege a la bacteria del ácido gástrico formando un microentorno alcalino, mediante la hidrólisis de urea en amonio y dióxido de carbono (Piñol y Paniagua, 1999).

### Epidemiología de la infección

*H. pylori* infecta el antro estomacal humano con gran persistencia. Se ha descrito el estómago humano como principal reservorio de esta bacteria, aunque también se ha encontrado en placa dental y saliva. Los mecanismos por los cuales *H. pylori* puede transmitirse del estómago de una persona e infectar el de otra, aún no son muy claros. Entre las hipótesis planteadas para explicar



este fenómeno, se han propuesto las rutas fecal-oral y oral-oral (Torres *et al.*, 2004).

Entre los principales factores de riesgo para adquirir la infección se han definido, el bajo nivel socioeconómico y de escolaridad, alto nivel de hacinamiento, así como condiciones de vivienda insalubres (Torres *et al.*, 2004). En 2003, Roma-Giannikou *et al.*, analizaron genéticamente las cepas de *H. pylori* presentes en miembros de 11 familias, encontrando evidencia que sustenta la transmisión intrafamiliar de la infección. Con lo anterior, también se comprobó que el contacto persona-persona es otro factor de riesgo para adquirir la infección.

En este aspecto, se ha señalado que la madre juega un papel muy importante en la transmisión de la infección a sus hijos. Lo anterior, se ratificó en los resultados de un estudio realizado en mujeres egipcias y sus recién nacidos. En este, el 88% de las madres resultaron positivas para la infección. Además, el 13% y 25% de los recién nacidos de 7 a 9 meses y de 18 meses de edad, respectivamente, presentaron la infección (Bassily *et al.*, 1999).

En los países desarrollados, la infección por *H. pylori* es más frecuente en adultos, aproximadamente afecta al 20% de las personas menores de 40 años y al 50% de las mayores de 60. En contraste, en las naciones en desarrollo, el porcentaje de infección desde la niñez es elevado. Se estima que a los cinco años más del 20% de la población está infectada y a los 20 años cerca del 80% ha desarrollado la infección (Torres *et al.*, 2004). Lo anterior, denota una mayor exposición a los factores de riesgo para adquirir la infección en los países en desarrollo.

## Genética, patogenicidad y virulencia

La mayor parte de las persona infectadas por *H. pylori* desarrollan gastritis, generalmente asintomática. Además, una gran proporción de estas personas (60-95%) desarrollan úlcera péptica, gástrica o duodenal. La presencia de *H. pylori* también se ha asociado con el riesgo de desarrollar gastritis atrófica, una lesión precursora de cáncer gástrico. Por esto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado a esta bacteria como carcinógeno clase I (Dunn *et al.*, 1997; O'Mahony *et al.*, 2004).

*H. pylori* es el agente etiológico más común de la inflamación gástrica. La patogénesis de este proceso incluye dos etapas. La primera, está marcada por la llegada y penetración del microorganismo al mucus gástrico, donde se establece y se multiplica. También, en esta etapa, la bacteria libera varias sustancias tóxicas capaces de estimular la respuesta inmunológica local. Lo cual, se refleja en el aumento de IgA secretora y en la atracción de neutrófilos al sitio de la lesión (Piñol y Paniagua, 1999). En la segunda etapa, se presenta una amplificación de la respuesta inflamatoria, por la interacción de linfocitos, neutrófilos, macrófagos, mastocitos y células no inmunes. Estas células, al ser atraídas al sitio de la lesión, liberan mediadores químicos como citocinas, eicosanoides y metabolitos reactivos de oxígeno, que perpetúan la inflamación. En esta etapa también participan los neuropéptidos liberados por el sistema nervioso entérico que amplían la respuesta inflamatoria y los daños funcionales del estómago. En esta última etapa, se potencializa la destrucción hística, que según su intensidad y duración puede generar úlcera gastroduodenal (Dunn *et al.*, 1997; Piñol y Paniagua, 1999).

En la Tabla 1, se resumen las funciones de los principales factores de patogenicidad y virulencia de *H. pylori*. Dentro de estos se ubican la ureasa, la

adhesina, el lipopolisacárido, la citotoxina vacuolizante (VacA) y proteína asociada a la citotoxina (CagA). Estos factores se consideran los causantes de la evolución del microorganismo y del desarrollo de la enfermedad (revisado en Moreno-Ochoa, 2005).

**Tabla 1.** Funciones de los principales factores de patogenicidad y virulencia de *Helicobacter pylori*

<b>Factor</b>	<b>Función</b>
Ureasa	Crea microambiente alcalino para la bacteria. Estimula la activación de fagocitos mononucleares y la producción inflamatoria de citocinas.
Catalasa	Protege a la bacteria de las acciones fagocíticas de los neutrófilos, de los metabolitos reactivos de oxígeno y de otros mediadores químicos.
Proteasa	Desintegra la estructura del mucus y debilita su función como barrera, aumentando la retrodifusión de H <sup>+</sup> .
Lipasa y fosfolipasa	Degradan los fosfolípidos del mucus y disminuyen su hidrofobicidad, promoviendo la ulcerogénesis.
Superóxido dismutasa	Representa un mecanismo de defensa contra el ataque fagocítico de los neutrófilos y contra los metabolitos reactivos de oxígeno liberados por los mismos.
Adhesinas	Favorecen la adherencia de la bacteria al epitelio estomacal.
Proteína de adherencia de neutrófilos (HP-NAP)	Incrementa la expresión de neutrófilos y la adherencia de los mismos a las células endoteliales.
Lipopolisacárido	Rompe el mucus gástrico interfiriendo en la interacción entre la mucina y su receptor en el mucus.
VacA	Causa vacuolización de las células epiteliales gástricas e induce la respuesta inflamatoria local.
CagA	Altamente inmunogénica, función aún desconocida.

Adaptado de Piñol y Paniagua (1999).

El tamaño del genoma de *H. pylori* oscila entre 1.6 y 1.73 Mb y contiene 1637 secuencias codificantes. Este microorganismo presenta un gran número de plásmidos, pero no se ha encontrado en ellos factores de virulencia (Dunn *et al.*, 1997; O'Mahony *et al.*, 2004). Por otra parte, *H. pylori* presenta gran diversidad en las secuencias de múltiples genes, incluyendo aquellos que codifican para ureasa, flagelina, VacA y CagA (Dunn *et al.*, 1997). Aunado a lo anterior, este microorganismo tiene mecanismos que aumentan su variabilidad genética. Entre estos últimos, se incluyen mutaciones endógenas puntuales y recombinación de DNA intercambiado con otras bacterias (Blaser y Atherton, 2004). Estas diferencias genéticas tienen una relación significativa con la patogenicidad y virulencia de cepas específicas de *H. pylori* (O'Mahony *et al.*, 2004).

### **Cepa *cagA*-Positiva**

Uno de los factores de virulencia más importantes de *H. pylori*, es la proteína asociada a la citotoxina (CagA), la cual es codificada por el gen *cagA*. CagA es una proteína con un peso molecular entre 120 y 140 kDa y se ha descrito que es altamente inmunogénica, aunque se desconoce su función (Censini *et al.*, 1996). El gen *cagA* está presente en el 50% a 70% de las cepas de *Helicobacter pylori* (Xiang *et al.*, 1995). Las cepas *cagA*-positivas se asocian con formas más severas de enfermedad gastroduodenal y con el diagnóstico clínico de dispepsia no ulcerativa (Nelson *et al.*, 2000; Censini *et al.*, 1996).

Las cepas positivas para el gen *cagA* se han asociado con concentraciones de ácido ascórbico en jugo gástrico más bajas que en las cepas *cagA* negativas. La vitamina C puede tener un efecto protector contra el cáncer gástrico (Zhang

*et al.*, 1998). Sin embargo, al verse reducida durante la infección por *H. pylori* se reduce esta protección y se puede potenciar la aparición de esta enfermedad.

Noyan *et al.* (2004) describieron que la presencia de cepas *cagA* positivas de *H. pylori* en mujeres embarazadas se asociaba con mayor frecuencia a síntomas dispépticos. Así mismo, Shirin *et al.*, (2004) reportaron una relación entre cuadros de vómitos más severos durante el primer trimestre de embarazo y la presencia de *H. pylori cagA*-positivo.

### **Infección por *Helicobacter pylori* y Deficiencia de Hierro**

La asociación entre la deficiencia de hierro, y la infección por *H. pylori* ha sido ampliamente estudiada y confirmada en diversos grupos de población (Asha *et al.*, 2005; Kaptan *et al.*, 2000; Tamura *et al.*, 2002).

El estudio de la deficiencia de hierro relacionada a *H. pylori* inició con la investigación de casos de anemia resistente a suplementación con hierro, que se acompañaban con gastritis e infección por la bacteria. Desde entonces se han desarrollado múltiples estudios a fin de reforzar el conocimiento sobre la asociación entre anemia e infección por *H. pylori*. Asha *et al.* (2005) desarrollaron un estudio controlado en 52 pacientes con anemia, donde detectaron la presencia de la infección y se asignó aleatoriamente suplementación con hierro y/o tratamiento de erradicación. Con lo anterior, obtuvieron que en pacientes con anemia ferropénica la presencia de *Helicobacter pylori* está asociada a respuestas pobres a la suplementación con hierro. Además, que dichas respuestas mejoran al desaparecer la infección. Esto proporcionó evidencia de que la infección con *H. pylori* se relaciona directamente con deficiencia de hierro en el hospedero.

## **Mecanismos involucrados en la deficiencia de hierro**

Se han establecido diversas hipótesis para explicar la relación entre la infección por *H. pylori* y la depleción de las reservas de hierro, en el hospedero. Sin embargo, tres han sido las más apoyadas. Estas son:

- Pérdida de sangre por lesiones ulcerantes en el tracto gastrointestinal.
- Decremento en la absorción de hierro no hémico, como consecuencia de daños epiteliales e insuficiencia en la producción de ácido clorhídrico.
- Secuestro y utilización del hierro por parte de la bacteria.

### Lesiones ulcerantes

*H. pylori* infecta y se anida en el antro estomacal, donde se multiplica e induce el proceso inflamatorio que conduce a gastritis y además, puede originar úlcera duodenal o gástrica. Las complicaciones mas severas de estas últimas incluyen úlcera hemorrágica y perforación del tejido gástrico con pérdidas severas de sangre (Yip *et al.*, 1997). Esto podría explicar la aparición de anemia ferropénica asociada a la infección. Sin embargo, en un gran número de casos de anemia con infección por *H. pylori* como único agente etiológico, no se encontraron lesiones hemorrágicas. Esto se probó al analizar el tracto gastrointestinal por endoscopia y al evaluar pérdida de sangre en heces (Konno *et al.*, 2000; Ciacci *et al.*, 2004; Choe *et al.*, 1999). Por lo cual este mecanismo sólo explica una pequeña proporción de los casos de deficiencia de hierro asociada a infección por *H. pylori*.

### Daños epiteliales y producción de ácido clorhídrico.

El hierro de la dieta está disponible como hierro hémico y no hémico. El primero se encuentra generalmente en productos cárnicos, mientras que el segundo en vegetales (leguminosas y cereales). La biodisponibilidad de hierro es mayor en los productos cárnicos, sin embargo su difícil acceso limita su consumo. Esto obliga a que las leguminosas sean la principal fuente de hierro en los países en desarrollo (80% del hierro dietario total). Además, el hierro no hémico se encuentra en los alimentos en forma de complejos de los cuales tienen que ser separados para su absorción en el tracto digestivo, lo cual limita su biodisponibilidad (Anderson *et al.*, 2005).

La absorción de hierro no hémico es compleja, en ella participan varios factores, como el pH ácido y la vitamina C. Las secreciones de ácido clorhídrico en el estómago juegan un papel muy importante, ya que el pH bajo logra solubilizar los complejos y lo reduce de su forma férrica a ferrosa. Esto, facilita su transporte a través de membrana y por lo tanto su absorción. Por otra parte, la vitamina C como agente reductor, también facilita la absorción de este mineral (Bender, 2003; Anderson *et al.*, 2005).

Las personas infectadas por *H. pylori* son más propensas a desarrollar gastritis en el cuerpo gástrico. Este tipo de gastritis afecta la función de las células parietales que son las productoras de ácido clorhídrico y consecuentemente el pH intragástrico aumenta (Kaptan *et al.*, 2000; Capurso *et al.*, 2001). Esto último puede derivar en una deficiente digestión, solubilización y absorción de hierro no hémico, pudiendo conducir a una deficiencia de este micronutriente.

### Secuestro de hierro

Se ha hipotetizado que *H. pylori* puede conducir a una deficiencia de hierro secuestrando y utilizando este mineral, compitiendo con el hospedero. Las bacterias patogénicas necesitan desarrollar sistemas efectivos para lograr sobrevivir en el ambiente poco favorable proporcionado por el hospedero. Uno de ellos es la secreción de compuestos conocidos como sideróforos (Rouault, 2004). En un principio, se planteó la posibilidad de que *H. pylori* secuestraba el hierro utilizando estos compuestos, igual que otras bacterias patogénicas. Sin embargo, no han sido caracterizadas moléculas que actúen como sideróforos en la biología de *H. pylori* (Husson *et al.*, 1993).

Otros patógenos como *Neisseria spp.* y *Haemophilus influenzae*, secuestran el hierro de las moléculas transportadoras del hospedero, utilizando receptores a nivel membrana. Estos patógenos ligan transferrina o lactoferrina a distintos receptores de membrana, posteriormente remueven el hierro de la proteína transportadora y lo importan a su interior (Herrington y Sparling, 1985). Obteniendo así, el hierro necesario para sustentar su crecimiento.

Husson *et al.* (1993) encontraron que cuando *H. pylori* se desarrolla en un medio restrictivo en hierro expresa un receptor específico para lactoferrina humana. En 1997, Dhaenens *et al.* lograron identificar a la proteína ligadora de lactoferrina, obteniendo un péptido de 70 kDa proveniente de la cara externa de la membrana celular de *H. pylori*. La presencia de esta proteína pudiera explicar también la especificidad que presenta este microorganismo por infectar al ser humano

La lactoferrina es una glicoproteína que se puede encontrar en el espacio intracelular (en neutrófilos) y extracelular (saliva, lágrimas, secreciones nasales



e intestinales). Se ha descrito la participación de esta molécula en la modulación de la respuesta inflamatoria y de la respuesta inmune (Legrand *et al.*, 2005). Durante el proceso inflamatorio la lactoferrina es liberada de los gránulos secundarios de los neutrófilos hacia el tejido infectado y sangre (Legrand *et al.*, 2005). *H. pylori* posee una proteína de 150 KDa que incrementa la expresión de neutrófilos y aumenta la adherencia de estos a las células endoteliales (Evans *et al.*, 1995). De lo anterior, se tiene que la presencia de lesiones como gastritis pueden actuar como focos para el secuestro de hierro (Choe *et al.*, 2003). Sin duda, la inducción de esta respuesta juega un papel importante en la patogénesis de la deficiencia de hierro en el hospedero.

### **Grupos de población en riesgo**

Los estudios realizados referentes a la asociación entre anemia e infección por *H. pylori* incluyen diversos grupos de población. Recientemente se ha focalizado la atención en grupos especiales, que por edad o estado fisiológico, presentan mayor riesgo de desarrollar anemia asociada a la infección. Choe *et al.* (1999), hipotetizaron que los niños y adolescentes son más susceptibles de desarrollar anemia asociada a infección por *H. pylori* debido a la etapa de rápido crecimiento en la que se encuentran. Además, Choe *et al.* (2003) enfatizaron que las adolescentes son particularmente vulnerables debido al rápido crecimiento que viven y por el inicio de la menstruación.

Por otra parte, aunque durante el embarazo la absorción de nutrimentos se incrementa, esto es insuficiente para compensar la gran demanda que existe (Milman *et al.*, 1999). Al conjuntar el efecto mismo del embarazo y la infección por *H. pylori*, se ve aumentado el riesgo de deficiencias de micronutrimentos. Por esto, se ha considerado a las mujeres embarazadas como un grupo

vulnerable (Choe *et al.*, 2003). Bajo esta premisa, se realizó un estudio en un grupo de 898 madres en Alemania después del nacimiento de sus hijos. En éste, encontraron una moderada, pero relevante, asociación de la infección por *H. pylori* y la deficiencia de hierro durante el embarazo (Weyerman *et al.*, 2005).

## JUSTIFICACIÓN

En México, entre las principales carencias nutrimentales en mujeres en edad reproductiva, se encuentran la deficiencia de hierro (ENN, 1999). La deficiencia de este micronutriente tiene importantes implicaciones en el desarrollo de anemia, la cual durante el embarazo puede tener efectos adversos sobre la madre y el feto (Rush, 2000). La anemia durante el embarazo, se ha asociado con mortalidad materna, partos prematuros, bajo peso al nacer, afecciones del recién nacido y mortalidad perinatal. Además, la anemia causa debilidad, cansancio y disminuye la resistencia a las infecciones (Gay-Rodriguez, 1998).

La presencia de *H. pylori* se ha asociado con deficiencia de hierro durante el embarazo (Weyermann *et al.*, 2005). También, se ha descrito una alta prevalencia de dicha infección (74%) en mujeres embarazadas mexicanas (Goodman *et al.*, 2003). Por otra parte, la gran variabilidad genética de *H. pylori* da lugar a cepas con diversos grados de virulencia. La cepa *cagA* positiva es de las más virulentas, y se ha asociado a síntomas dispépticos y vómitos más severos durante el embarazo (Noyan *et al.*, 2004; Shirin *et al.*, 2004).

Los estudios existentes en relación a deficiencia de hierro y genotipos específicos de *H. pylori*, aún son controversiales. Sin embargo esta situación no se ha explorado en mujeres embarazadas. Es por esto, que se considera necesario el estudio de la infección por el genotipo *cagA*-positivo de *H. pylori* en mujeres embarazadas y su relación con el estado de hierro.

## HIPÓTESIS

La infección por la cepa *cagA*-positiva de *Helicobacter pylori* se relaciona con un estado de hierro deficiente durante el embarazo.

## OBJETIVOS

### Objetivo General

Investigar la relación de la infección por la cepa *cagA*-positiva de *Helicobacter pylori* con el estado de hierro, en mujeres embarazadas sonorenses.

### Objetivos Particulares

- Diagnosticar la infección por *H. pylori* en mujeres embarazadas mediante <sup>13</sup>C-UBT y determinar el genotipo de la cepa presente.
- Evaluar el estado de hierro utilizando los indicadores: hemoglobina, hematocrito, hierro sérico, capacidad total de fijación de hierro, zinc-protoporfirina, ferritina sérica y receptor soluble de transferrina.
- Evaluar el efecto de la presencia de la cepa *cagA*-positiva de *H. pylori* sobre los indicadores de hierro, considerando el nivel socioeconómico, ingestión dietaria de hierro y vitamina C, síntomas gastrointestinales y parasitosis.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Sujetos de Estudio

Participaron en el estudio aquellas mujeres embarazadas, que asistieron a consulta prenatal en los centros de salud de la Jurisdicción Sanitaria No. 1 de Hermosillo, Sonora. Todas las mujeres que cursaban el primer trimestre de embarazo fueron elegibles para participar. Se excluyeron las mujeres que habían tomado suplementos de vitaminas o minerales, antibióticos o antiácidos 15 días antes de la participación en el estudio. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. y la Jurisdicción Sanitaria No. 1 del Estado de Sonora. Todas las participantes firmaron la carta de consentimiento informado (Anexo 1).

### Diagnóstico de *Helicobacter pylori*

La presencia de *H. pylori* se determinó mediante la prueba de ureasa en aliento ( $^{13}\text{C}$ -UBT) (Barrado *et al.*, 2004).  $^{13}\text{C}$ -urea fue administrada por vía oral, disuelta en jugo de naranja natural. Lo anterior, para promover el ambiente ácido adecuado para la actividad de ureasa, así como para asegurar la dispersión de la dosis de  $^{13}\text{C}$ -urea sobre la mucosa gástrica. La ureasa que es secretada por *H. pylori* en el estómago hidroliza la urea para liberar  $^{13}\text{CO}_2$ . Posteriormente el  $^{13}\text{CO}_2$  entra a la poza corporal de bicarbonato y es excretado en el aliento. Por lo que, se colectaron muestras de aliento antes, y 30 min y 45 min después de la ingestión de 50 mg de  $^{13}\text{C}$ -urea. El cociente  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  fue medido por espectrometría de masas de relación isotópica (BreathMAT Plus, 1998, Finnigan MAT GMBH, Alemania). Los valores de enriquecimiento sobre la línea

base (DOB, *delta over base*)  $\geq 3.5$  por mil (‰,  $^{13}\text{C}$ -DOB) se consideraron positivos para la presencia de *H. pylori*.

### **Genotipificación de *Helicobacter pylori***

#### **Obtención de la muestra de contenido gástrico**

Se realizó la prueba de hilo encapsulado Enterotest ® para obtener una muestra del contenido gástrico de las voluntarias. Se utilizó una cápsula de 7 mm de diámetro que en su interior contenía un hilo de nylon absorbente de una longitud de 90 cm (Entero-test Hp, HDC Corporation, San José, CA, USA).

Para la realización de esta prueba se solicitó en las voluntarias que mantuvieran un ayuno de 12 horas. Al inicio la cápsula fue ingerida con la ayuda de agua mientras un extremo del hilo se sujetó fuera de la boca. La cápsula se disolvió en el lumen gástrico y una muestra del contenido del mismo se absorbió en el hilo de nylon. Después de una hora de haber ingerido la cápsula el hilo se retiró por vía oral.

Inmediatamente el hilo de nylon fue colocado en 15 mL de solución salina estéril para disolver mediante agitación vigorosa la muestra de contenido gástrico obtenida. Una vez retirado el hilo, la muestra se centrifugó a 1100 x g durante 30 minutos, se descartó el sobrenadante y el sedimento fue utilizado para la extracción de ADN.

## **Extracción de ADN**

Se siguió el protocolo para extracción de ADN de sangre y fluidos corporales recomendados en el kit QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Inc., Turnberry Lane, CA.) para la obtención del ADN genómico de *H. pylori*.

## **Amplificación de los genes *glmM* y *cagA***

Se amplificaron por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) los genes *glmM* y *cagA*, como marcador de especie y gen de interés, respectivamente. Para lo anterior, se utilizaron las perlas puRe Taq Ready-To-Go PCR Beads (Amersham Biosciences Corporation, Piscataway, NJ), que consisten en una mezcla liofilizada de BSA, dATP, dCTP, dGTP, dTTP, ~2.5 unidades de pureTaq DNA polimerasa y buffer de reacción. Los cuales al ser reconstituidos a un volumen final de 25  $\mu$ L presentan una concentración de 200  $\mu$ M para cada dNTP en 10 mM Tris-HCl (pH 9.0 a temperatura ambiente), 50 mM KCl y 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>. El volumen final del reacción fue de 25  $\mu$ L, de los cuales 2 $\mu$ L los constituyeron la mezcla de oligonucleótidos sentido y antisentido (15 pmol/  $\mu$ L), 10  $\mu$ L la muestra de ADN (6 ng/ $\mu$ L de ADN) y 13  $\mu$ L de agua tratada con DEPC (Dietilpirocarbonato) (Invitrogen).

Como control positivo para ambos genes, se utilizó la cepa ATCCJ99 de *H. pylori*. Los oligonucleótidos utilizados fueron sintetizados por Sigma-Genosys (The Woodlands, TX), según las secuencias reportadas por Kansas *et al.* (1996) y Rugge *et al.* (1999) para los fragmentos de *glmM* y *cagA*, respectivamente (Tabla 2).

Los productos de PCR fueron analizados mediante electroforesis en gel de agarosa al 2% y visualizados bajo luz ultravioleta mediante tinción con bromuro

de etidio. Algunos fragmentos amplificados se enviaron a secuenciar en la Universidad de Arizona (Genomic Analysis & Technology Core) para confirmar la identidad de los mismos.

**Tabla 2.** Secuencias de los oligonucleótidos utilizados en la amplificación de los genes *glmM* y *cagA*.

Nombre	Secuencia (5'-3')
FglmM <sup>a</sup>	GGATAAGCTTTTAGGGGTGTTAGGGG
RglmM <sup>a</sup>	GCTTACTTTCTAACACTAACGCGC
FcagA <sup>b</sup>	ATAATGCTAAATTAGACAACCTTGAGCGA
RcagA <sup>b</sup>	AGAAACAAAAGCAATACGATCATTC

<sup>a</sup> Kansas *et al.*, 1996. <sup>b</sup> Rugge *et al.*, 1999

### Estado de Hierro

A cada una de las gestantes se les tomaron dos muestras de sangre en ayuno de 12 horas. La primera de las muestras se tomó en un tubo BD Vacutainer® (Becton Dickinson and Company) provisto con K<sub>2</sub>EDTA como anticoagulante. Esta muestra fue destinada para las determinaciones realizadas en sangre total. La segunda muestra se tomó en tubo BD Vacutainer® SST™ (Becton Dickinson and Company) y se centrifugó a 1060 x g (2700 rpm) durante 20 min para obtener el suero sanguíneo, el cual fue destinado a varias determinaciones.

El estado de hierro se valoró usando los siguientes indicadores en sangre total:

- a) *Hemoglobina.* Se determinó mediante la técnica de cianometahemoglobina (Crosby *et al.*, 1954) utilizando el sistema Plasma Low/Hb de Hemocue® (HemoCue, Inc., Lake Forest, CA.). Como valor



- de referencia se empleó el punto de corte propuesto por la WHO (2001) de 11.0 g/dL.
- b) *Hematocrito*. Se obtuvo por el método capilar (Wintrobe, 1933) utilizando Micro-hematocrit capillary tubes (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) y IEC MB Centrifuge Microhematocrit (Damon/IEC Division, Needham Heights, MA). El punto de corte utilizado fue de 33% (WHO, 2001).
  - c) *Zinc-Protoporfirina (ZPP)*. Se utilizó el ProtoFluor® Reagent System y el ProtoFluor-Z hematofluorometro (Helena Laboratories, Inc., Beaumont, TX). Fueron considerados como valores normales aquellos que se situaron en el rango de 16 a 35 µg/dL señalado por el proveedor.

Por otra parte, los indicadores del estado de hierro evaluados en suero fueron los siguientes:

- a) *Hierro sérico*. Se determinó por el método colorimétrico descrito por Fischer y Price (1964). Como agente cromógeno se utilizó tripiridil-s-triazina (TPTZ) y se leyó la absorbancia a una longitud de onda de 593 nm en un espectrofotómetro Beckman modelo DU® 530. Como punto de corte se consideró el propuesto por Cook y Finch (1979) de 60 µg/dL.
- b) *Capacidad total de fijación de hierro (TIBC)*. Fue obtenida siguiendo el método para la determinación de hierro sérico previa saturación de la muestra de suero sanguíneo con cloruro férrico (Fischer y Price 1964). El rango de referencia utilizado fue de 250 a 410 µg/dL (Cook y Finch 1979).
- c) *Ferritina sérica*. Se utilizó el kit Coat-A-Count® Feritin IRMA, el cual se basa en un ensayo inmunoradiométrico de fase sólida. En este ensayo, se utiliza un anticuerpo policlonal anti-ferritina marcado con <sup>125</sup>I y un anticuerpo monoclonal anti-ferritina entre los cuales es inmovilizada la ferritina de la muestra. La radioactividad despendida por el <sup>125</sup>I fue

medida en el ISO-DATA Gamma Counter 500/100 series (ISO-DATA, Inc., Rolling Meadows, IL.). Se consideraron como valores normales aquellos mayores a 30 ng/dL, un valor de hemoglobina entre 12 y 30 ng/dL, se consideró reflejo de reservas de hierro reducidas; y valores menores a 12 ng/dL se consideraron como deficiencia de hierro (Jaime-Pérez y Gómez-Almaguer, 2002).

- d) *Receptor soluble de transferrina (sRTf)*. Se usó enzimoimmunoensayo con anticuerpo monoclonal provisto en el kit Quantikine® IVD® Soluble Transferrin Receptor ELISA (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN). Al final de la reacción, la densidad óptica se leyó a 450 nm usando un lector de microplaca BIORAD modelo 680. Se utilizó como referencia de valores normales el rango de 8.7 – 28.1 nmol/L de acuerdo con lo indicado por el proveedor.

## **Covariables**

### **Proteína C reactiva**

Proteína C reactiva, es una proteína de fase aguda. Esto indica que se puede ver aumentada con la presencia de procesos inflamatorios. Lo mismo sucede con ferritina, que además de ser un indicador de las reservas de hierro, puede indicar la presencia de un proceso inflamatorio (Beard *et al.*, 2006). Para asegurarse de que el valor obtenido de ferritina en cada gestante fue representativo del estado de hierro, se realizó la determinación de proteína c reactiva en suero sanguíneo, mediante el método de aglutinación utilizando el kit Protex-CR (Laboratorios Lafon, México D.F). Este parámetro se utilizó para descartar la presencia de inflamación.

### **Ingestión de hierro y vitamina C dietarios.**

Los niveles de los diferentes indicadores de hierro están relacionados directamente con el consumo y biodisponibilidad del mismo mineral. Por esto, se utilizó la técnica de recordatorio de 24 horas para evaluar la ingestión de hierro y vitamina C en la dieta de las gestantes. Para el análisis se codificó cada alimento consumido de acuerdo a la base de datos del diccionario de alimentos desarrollado por Ortega et al. (1999).

Los coeficientes de adecuación para la ingestión de hierro y vitamina C de cada gestante fueron obtenidos utilizando las ingestiones dietarias de referencia (IDR) para embarazadas (Institute of Medicine, 2003) y considerando la edad cronológica de las mismas.

### **Nivel socioeconómico.**

Se aplicó el cuestionario de nivel socioeconómico (NSE) 13x6 de la Asociación Mexicana de Agencias de Investigación de Mercados y Opinión Pública A.C. (AMAI, 2004). El cual constó de 13 preguntas y clasificó el nivel socioeconómico en 6 estratos de acuerdo a las posesiones familiares y nivel de escolaridad del jefe de familia, entre otros factores (Anexo 2). Los niveles socioeconómicos resultantes de este cuestionario, pueden ser: A/B, C+, C, D+, D y E. De éstos, el nivel socioeconómico A/B es el más alto y el E el más bajo (Tabla 3).

### **Síntomas gastrointestinales**

Con el propósito de evaluar la presencia en intensidad de síntomas gastrointestinales, se aplicó el Cuestionario de Síntomas de Gastritis (CSG), el cual fue previamente validado en una población mexicana por Goldman *et al.*

(2002). Dicho cuestionario consta de 7 secciones, las cuales evalúan: dolor epigástrico, reflujo, dolor intestinal, calidad de vida, síntomas epigástricos, síntomas intestinales y salud general. Las preguntas del cuestionario tienen un sistema de respuestas en el que mayor puntuación indica mayor severidad del síntoma evaluado (Anexo 3).

**Tabla 3.** Características de los diferentes niveles socioeconómicos obtenidos mediante el cuestionario de la AMAI

NSE	Características	Estrato Socioeconómico
A/B	Hogares con todas las comodidades y lujos.	Alto
C+	Hogares con todas las comodidades, pero sin lujos.	Medio alto
C	Hogares con comodidades limitadas.	Medio bajo
D+	Hogares rentados y sin muchas posesiones.	Bajo alto
D	Hogares con nivel de vida austero y bajo en ingresos.	Bajo medio
E	Hogares con nivel de vida e ingresos más bajos.	Bajo

*Abreviaturas:* AMAI: Asociación Mexicana de Agencias de Investigación de Mercados y Opinión Pública A. C.; NSE: Nivel Socioeconómico.

### Parasitosis

Se ha descrito que la presencia de algunos parásito patógenos, como *Giardia lamblia*, pueden afectar el estado de hierro del hospedero (Vásquez-Garibay *et al.*, 2002; Monajemzadeh y Monajemzadeh, 2008). Por lo anterior, la presencia de parásitos fue evaluada como una covariable. Se les pidió a las participantes la colección de muestras de heces de tres días diferentes para realizar el análisis coproparasitoscópico seriado. El cual, se llevó a cabo por el método de concentración y flotación de Faust (Faust *et al.*, 1979).

## **Estado de nutrición**

Se midieron el peso y la talla de las gestantes según la técnica propuesta por Cameron (1978) y con éstas se calculó el índice de masa corporal (IMC). Además, se registraron la edad y el número de embarazos previos de cada una de las voluntarias.

## **Análisis Estadístico**

Los datos se dividieron en tres grupos para su análisis. El primero, constituido por las embarazadas con resultado negativo para la presencia de *H. pylori*. El segundo, formado por voluntarias con resultado positivo a la presencia de *H. pylori*, pero negativo para el gen *cagA*. Y el tercero, compuesto por las gestantes con resultado positivo para la presencia de *H. pylori* y del gen *cagA*.

Utilizando el programa NCSS versión 2000, se realizó la prueba de kurtosis para verificar la normalidad de los datos. En caso de presentarse datos normales, se utilizaron la media y desviación estándar como descriptores de la muestra. Cuando los datos no presentaron comportamiento normal fueron usadas la mediana y los correspondientes intervalos de confianza al 95%.

Los datos con distribución no normal fueron transformados logarítmicamente para su análisis. Además, para comparar los indicadores del estado de hierro entre los grupos *H. pylori*-negativo y *H. pylori*-positivo, se realizó una prueba de t para grupos independientes al 95% de confianza.

Así mismo, se llevó a cabo un análisis de correlación de Spearman a fin de identificar las covariables que se relacionaban significativamente ( $p < 0.2$ ) con

los indicadores del estado de hierro. Esto, para seleccionar las variables de ajuste a incluir en el análisis de covarianza de cada uno de los indicadores. Finalmente, para realizar las comparaciones entre grupos de acuerdo al genotipo presente de *H. pylori*, se realizó un análisis de covarianza al 95% de confianza ( $p < 0.05$ ). Lo anterior, ajustando por las covariables previamente seleccionadas para cada indicador del estado de hierro.

## RESULTADOS

### Prevalencia de Infección por *Helicobacter pylori*

Se realizó la prueba de aliento ( $^{13}\text{C}$ -UBT) a 83 mujeres embarazadas que asistieron a su primera consulta de control prenatal en alguno de los Centros de Salud de Hermosillo, Sonora. El 63% (n = 52) de las gestantes presentaron un diagnóstico positivo por  $^{13}\text{C}$ -UBT para la presencia de *H. pylori*, mientras que para el 37% (n = 31) restante el diagnóstico fue negativo.

En la Tabla 4 se muestran las características generales de esta población. De la cual, cuatro voluntarias fueron excluidas por no completar los cuestionarios necesarios y una por causa de aborto.

**Tabla 4.** Características generales de 78 mujeres embarazadas a las que se les realizó  $^{13}\text{C}$ -UBT.

Característica	Media $\pm$ DE	Intervalo
Edad (años)	22.6 $\pm$ 5.9	14 - 35
Edad gestacional (semanas)	7.7 $\pm$ 2.5	4 - 12
Embarazos previos	0.92 $\pm$ 0.99	0 - 3
Peso (kg)	61.4 $\pm$ 10.5	38.5 - 87.2
Talla (m)	1.58 $\pm$ 0.06	1.42 - 1.70
NSE*	D	A/B - E

\* Se presenta la moda.

### **Dieta, Parasitosis y Síntomas Gastrointestinales.**

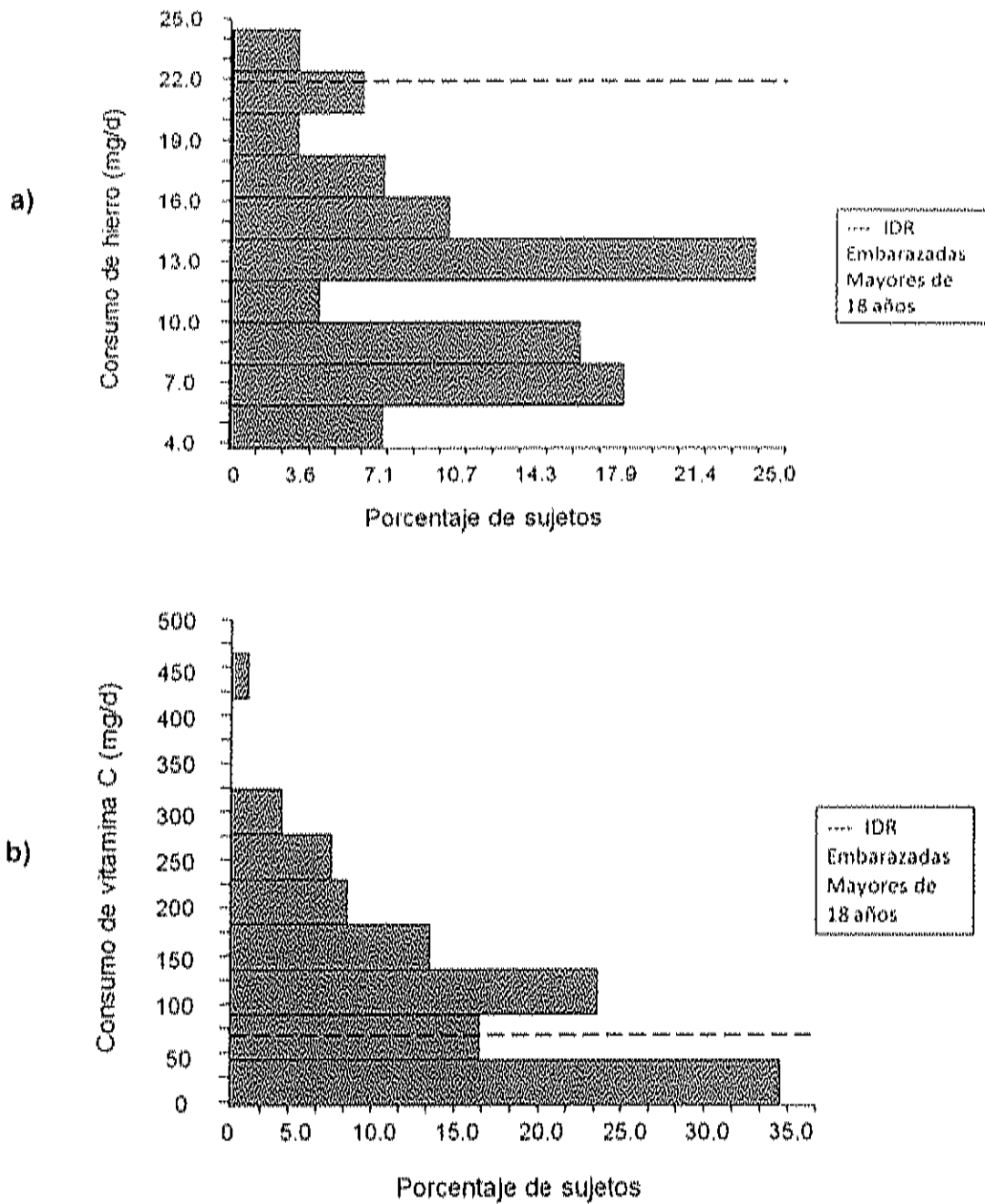
El promedio de consumo de hierro en la muestra ( $n = 67$ ) fue de  $12.6 \pm 4.8$  mg/d. Sin embargo, el 80% de las gestantes consumieron el 75% o menos de la IDR. Por otra parte, la mediana de consumo de vitamina C fue de 100.7 mg/d (IC 95%: 67.1 mg/d - 119.3 mg/d). Encontrando al 60% de las mujeres cubriendo más del 100% de la recomendación. Lo anterior, se puede apreciar en la Figura 1. En la cual, se muestra la distribución de la ingestión de hierro y vitamina C en las gestantes.

Por otra parte, en la Tabla 5 se muestran los consumos medios de hierro y vitamina C así como los correspondientes coeficientes de adecuación según el nivel socioeconómico de las embarazadas. Se observa que los coeficientes de adecuación de hierro en la mayoría de los grupos fue menor al 60%, sin embargo el consumo de vitamina C, en todos los grupos superó la recomendación.

El análisis coproparascópico realizado, arrojó que en el 88% ( $n = 51$ ) de las gestantes no presentaron ningún tipo de parásito y que en un 10% ( $n = 6$ ) se encontraron parásitos de tipo no patógenos. El 2% ( $n = 1$ ) restante presentó parásitos patógenos (*Entamoeba histolytica*). Estos resultados fueron considerados como covariables al analizar el estado de hierro.

Así mismo, para el análisis del estado de hierro, se consideraron los resultados obtenidos del cuestionario de síntomas de gastritis. En promedio, las gestantes obtuvieron un puntaje de  $29 \pm 24$  puntos. Sin embargo, el valor obtenido en el cuestionario fue significativamente mayor cuando el diagnóstico de *H. pylori* fue positivo (prueba de t para muestras independientes,  $\alpha = 0.05$ ), como se observa en la Figura 2.





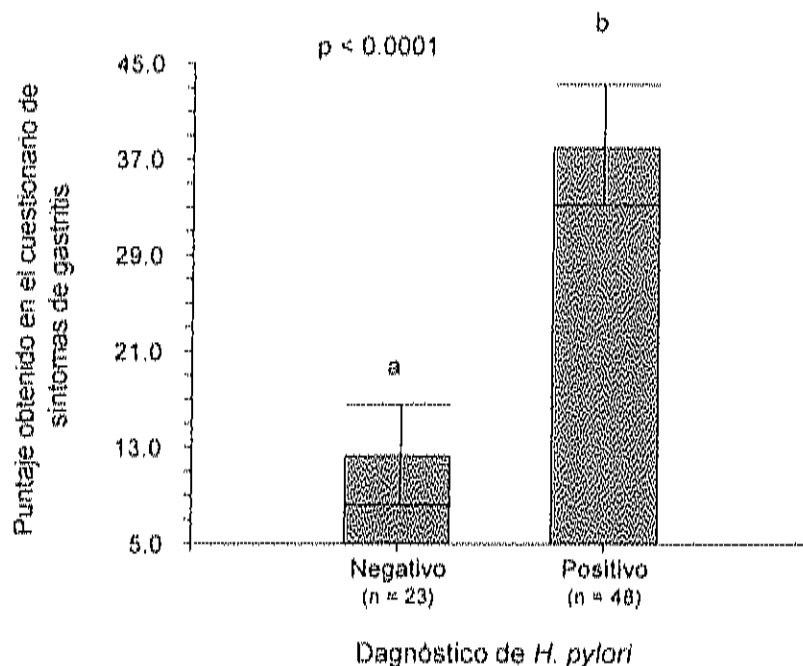
**Figura 1.** Distribución del consumo de hierro (a) y vitamina C (b) evaluado mediante 2 recordatorios de 24 horas no consecutivos en 67 gestantes.

**Tabla 5.** Consumos y coeficientes de adecuación de hierro y vitamina C en embarazadas según el nivel socioeconómico.

NSE	n	Hierro		Vitamina C	
		Consumo (mg/d)	Coefficiente de adecuación (%)	Consumo (mg/d)	Coefficiente de adecuación (%)
A/B-C+	10	13.0 ± 5.1	54.4 (26.0 - 82.9)	88.8 (3.5 - 225)	100 (65.6 - 286)
C	13	14.6 ± 5.0	62.4 (39.4 - 76.4)	109 (50.2 - 145)	129 (71.8 - 208)
D+	20	13.1 ± 4.7	54.8 (34.5 - 73.2)	101 (46.4 - 142)	119 (66.3 - 203)
D-E	24	11.0 ± 4.3	45.9 (41.1 - 57.4)	75.5 (38.9 - 129)	108 (101 - 200)

Se muestran medias geométricas (IC al 95%), excepto en consumo de hierro, donde se muestran medias ± DE, y en consumo de vitamina C, donde se muestran las medianas (IC al 95%).

*Abreviaturas:* NSE, nivel socioeconómico; A/B-C+, nivel socioeconómico alto a medio alto; C, nivel socioeconómico medio; D+, nivel socioeconómico bajo alto; D-E, nivel socioeconómico bajo medio a bajo.



**Figura 2.** Puntaje obtenido en el cuestionario de síntomas de gastritis respecto a la presencia de *H. pylori*.

### **Estado de Hierro e Infección por *Helicobacter pylori***

Del total de las embarazadas (n=83), en dos casos no se pudo obtener la muestra de sangre necesaria para valorar el estado de hierro. Por lo cual, fueron evaluadas 81 gestantes, entre las que solo se identificaron 2 casos (2.5%) con anemia (hemoglobina menor a 11 g/dL) (WHO, 2001). Uno de estos, correspondió a un diagnóstico positivo para la presencia de *H. pylori*. En la mayoría de los casos, los indicadores de anemia y del estado de hierro evaluados se encontraron dentro de los rangos considerados como normales. En la Tabla 6 se muestran los resultados obtenidos para estos indicadores en embarazadas con y sin la presencia de *H. pylori*. Sólo en el indicador zinc-protoporfirina fue diferente entre grupos, siendo más alto en el grupo *H. pylori*-positivo.

### **Identificación del Genotipo de *Helicobacter pylori***

En las embarazadas con *H. pylori* (n=52), sólo se realizaron 27 pruebas del hilo encapsulado Enterotest®, 9 voluntarias no pudieron ingerir la cápsula y 16 de ellas no aceptaron realizarse la prueba. Con las muestras de contenido gástrico obtenidas, se procedió a la extracción de ADN y a la amplificación de fragmentos de los genes *glmM* y *cagA*. En la Figura 3 a) y 3 b) se muestra un ejemplo del análisis por electroforesis de los fragmentos amplificados por PCR para los genes *glmM* y *cagA*, respectivamente.

Los tamaños esperados de los fragmentos amplificados de los genes *glmM* y *cagA* fueron de 300 pb (Kansas *et al.*, 1996) y 120 pb (Rugge *et al.*, 1999), respectivamente. Lo obtenido en el presente estudio coincidió con lo anterior. Así, se lograron identificar un total de 17 muestras (63%) con resultado positivo

para la presencia de gen *cagA* y 10 muestras (37%) con resultados negativos para el mismo gen.

**Tabla 6.** Indicadores del estado de hierro según el diagnóstico para la presencia de *H. pylori* en mujeres embarazadas.

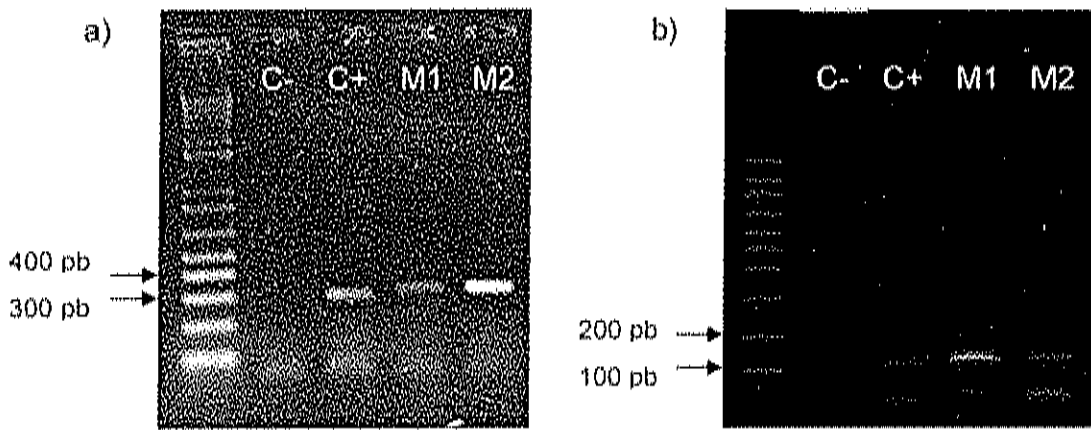
Indicador	Valores de Referencia	Hp-negativo	Hp-positivo	$p$ No ajustada
Hemoglobina g/dL	> 11.0	12.8 ± 0.9 (n = 30)	12.7 ± 1.1 (n = 51)	0.74
Hematocrito (%)	> 33	37.7 ± 3.4 (n = 30)	37.3 ± 2.9 (n = 51)	0.52
Hierro sérico (µg/dL)	> 60	74.2 ± 25.6 (n = 28)	74.0 ± 22.4 (n = 48)	0.96
TIBC (µg/dL)	250 – 410	312.9 ± 68.4 (n = 28)	338.4 ± 58.3 (n = 47)	0.09
Ferritina sérica (ng/mL)*	> 30	37.2 (27.9 – 41.7) (n = 29)	29.3 (19.5 – 35.5) (n = 42)	0.12
ZPP (µg/dL)*	16 – 35	19.8 (17-24) (n = 18)	22.5 (21-25.5) (n = 33)	0.02
sRTf (nmol/L)*	8.7 – 28.1	7.1 (5.9 -8.1) (n = 29)	7.8 (6.6-8.5) (n = 43)	0.10

Se muestran medias ± DE, excepto en ferritina sérica, ZPP y sRTf, donde se muestran las medianas (IC al 95%). \*Transformadas logarítmicamente para el análisis. Diferencias entre grupos analizadas por prueba de t para muestras independientes al 95% de confianza.

Abreviaturas: TIBC, capacidad total de fijación de hierro; ZPP, zinc-protoporfirina; sRTf, receptor soluble de transferrina.

En la Figura 4 se muestra el resultado de la secuenciación del fragmento del gen *cagA* amplificado en una de las muestras de estudio. Se observó en éste una similitud del 97% (coincidencias en 130 de 133 pb) con la isla de

patogenicidad *cag* encontrada en el genoma completo de *H. pylori*, registrado en el banco de genes (número de acceso 6626253).



**Figura 3.** a) Identificación de la presencia del gen *glmM* como un fragmento de 300 pb. b) Identificación del gen *cagA* como un fragmento de 120 pb.

Abreviaturas: C-, control negativo; C+, control positivo; M1, muestra número 1; M2, muestra número 2.

```

M3  97      ATAATGCTAAATTAGACAACCTTGAGCGGGAAAGAGAAAGAAAAATCCAAAATGAGATTG  156
      ||||| |||||||
GC Hp 581152 ATAATACTAAATTAGACAACCTTGAGCGAGAAAGAGAAAGAAAAATCCAAAATGAGATTG  581211
M3  157      AAGATTTTCAAAAGACTCTAAGGGCTTATTTAGACGCCCTAGGGAATGATCGTATTGCT  216
      |||||||
GC Hp 581212 AAGATTTTCAAAAGACTCTAA-GGCTTATTTAGACGCCCTAGGGAATGATCGTATTGCT  581270
M3  217      TTTGTTTCTAAAA  229
      |||||||
GC Hp 581271 TTTGTTTCTAAAA  581283
    
```

**Figura 4.** Secuencia del fragmento del gen *cagA* amplificado de una muestra de estudio.

Abreviaturas: M3, muestra número 3; GC Hp, genoma completo de *Helicobacter pylori*.

### Estado de Hierro y Genotipo de *Helicobacter pylori*.

Se realizó un análisis de correlación a fin de delimitar las variables de ajuste para los indicadores de anemia y del estado de hierro a analizar. En la Tabla 7 se muestran los resultados de este análisis. Se observó que solo en el caso del receptor soluble de transferrina hubo dos covariables que resultaron significativas, el consumo dietario de hierro y de vitamina C.

Con lo anterior, se realizó el análisis de covarianza correspondiente a cada uno de los indicadores, para contrastar diferencias cuando el genotipo *cagA*-positivo de *H. pylori* se encontró presente. A excepción del indicador zinc-protoporfirina, en el cual no se contó con el tamaño de muestra adecuado para realizar este análisis.

**Tabla 7.** Selección de covariables para el análisis de los indicadores de anemia y del estado de hierro

Indicador	Covariables Seleccionadas	<i>p</i>
Hemoglobina	Hierro dietario	0.17
Hematocrito	Presencia de parásitos patógenos	0.17
Hierro sérico	Presencia de parásitos patógenos	0.16
TIBC	Nivel socioeconómico	0.06
Ferritina*	Nivel socioeconómico	0.05
sRTT*	Hierro dietario	0.06
	Vitamina C dietaria	0.10

\*Transformadas logarítmicamente para el análisis. Relación entre indicadores y covariables analizadas por correlación de Spearman. Se seleccionaron aquellas covariables con valor de  $p < 0.20$ .

Abreviaturas: TIBC, capacidad total de fijación de hierro; sRTT, receptor soluble de transferrina.

De tal forma, en la Figura 5 a) y 5 b), se puede observar el comportamiento de las variables hemoglobina y hematocrito, respectivamente, de acuerdo con el genotipo encontrado de *H. pylori*. No se detectaron diferencias en los niveles de hemoglobina ( $p = 0.48$ ) y hematocrito ( $p = 0.25$ ), al comparar los datos de acuerdo con el genotipo de *H. pylori*.

Así mismo, se realizó el análisis de covarianza en el resto de los indicadores del estado de hierro. Como se muestra en la Tabla 8, se observó que los valores de  $p$  se mantuvieron en el mismo intervalo que en el análisis realizado según el diagnóstico para *H. pylori*. Sin embargo, en el caso del receptor soluble de transferrina se observó una tendencia a un mayor valor asociado a la presencia del genotipo *cagA*-positivo de *H. pylori*.

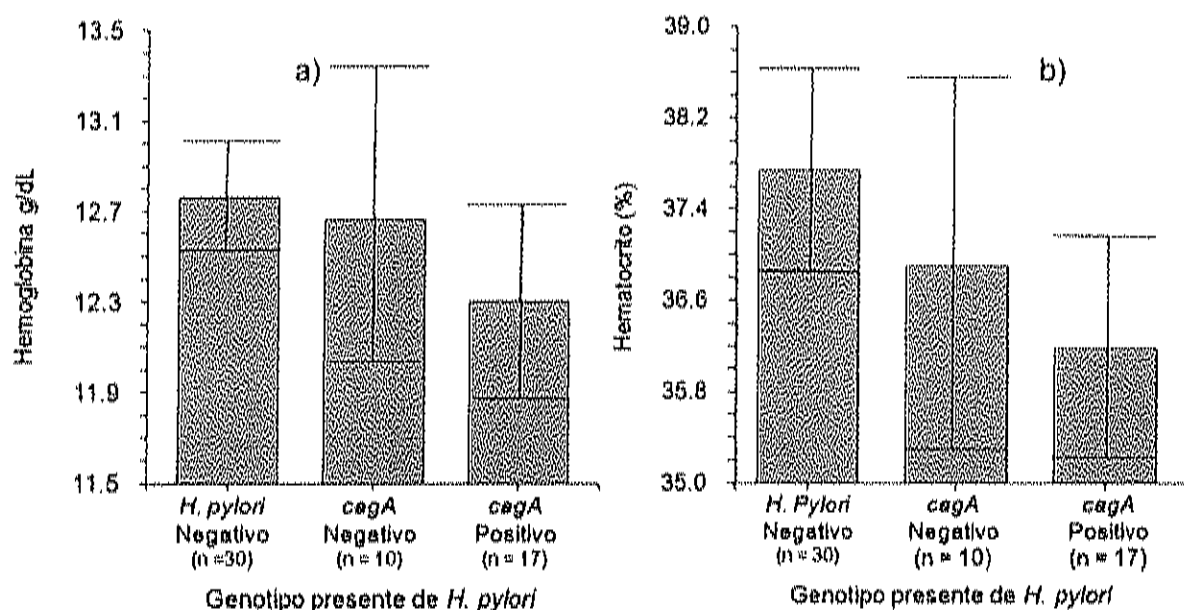
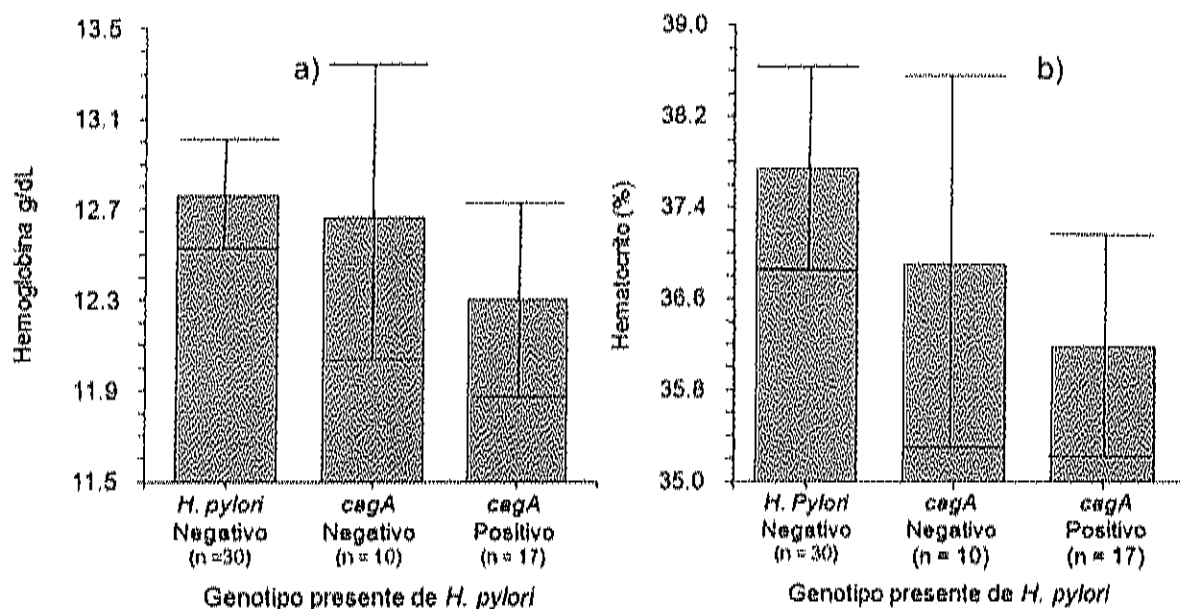


Figura 5. a) Hemoglobina de acuerdo al genotipo presente de *H. pylori*. b) Hematocrito de acuerdo al genotipo presente de *H. pylori*

De tal forma, en la Figura 5 a) y 5 b), se puede observar el comportamiento de las variables hemoglobina y hematocrito, respectivamente, de acuerdo con el genotipo encontrado de *H. pylori*. No se detectaron diferencias en los niveles de hemoglobina ( $p = 0.48$ ) y hematocrito ( $p = 0.25$ ), al comparar los datos de acuerdo con el genotipo de *H. pylori*.

Así mismo, se realizó el análisis de covarianza en el resto de los indicadores del estado de hierro. Como se muestra en la Tabla 8, se observó que los valores de  $p$  se mantuvieron en el mismo intervalo que en el análisis realizado según el diagnóstico para *H. pylori*. Sin embargo, en el caso del receptor soluble de transferrina se observó una tendencia a un mayor valor asociado a la presencia del genotipo *cagA*-positivo de *H. pylori*.



**Figura 5.** a) Hemoglobina de acuerdo al genotipo presente de *H. pylori*. b) Hematocrito de acuerdo al genotipo presente de *H. pylori*



**Tabla 8.** Indicadores del estado de hierro de acuerdo al genotipo presente de *H. pylori*.

Indicador	<i>Hp</i> - Negativo	<i>cagA</i> - Negativo	<i>cagA</i> - Positivo	<i>p</i> Ajustada
Hierro sérico ( $\mu\text{g/dL}$ )	74.2 $\pm$ 25.6 n = 28	73.2 $\pm$ 20.1 n = 10	70.2 $\pm$ 25.9 n = 16	0.74
TIBC ( $\mu\text{g/dL}$ )	312.9 $\pm$ 68.4 <sup>a</sup> n = 28	344.1 $\pm$ 71.8 <sup>b</sup> n = 10	337.1 $\pm$ 56.4 <sup>b</sup> n = 15	0.74
Ferritina sérica (ng/mL) <sup>a</sup>	37.2 (27.9 - 41.7) <sup>a</sup> n = 29	40.3 (8.0 - 53.5) <sup>a</sup> n = 10	22.7 (9.8 - 33.8) <sup>b</sup> n = 16	0.18
sRTf (nmol/L) <sup>a</sup>	7.1 (5.9 - 8.1) n = 29	7.5 (4.7 - 8.6) n = 10	8.0 (6.3 - 11.1) n = 16	0.07

Se muestran medias  $\pm$  DE, excepto en ferritina sérica y sRTf, donde se muestran las medianas (IC al 95%). <sup>a</sup>Transformadas logarítmicamente para el análisis. Diferencias entre grupos analizadas por análisis de covarianza al 95% de confianza.

Abreviaturas: TIBC, capacidad total de fijación de hierro; sRTf, receptor soluble de transferrina.

## DISCUSIÓN

El porcentaje de mujeres con diagnóstico positivo para la presencia de *H. pylori* encontrado en este estudio (63%) es menor que el 74% que Goodman *et al.* (2003), encontraron mediante serología en un grupo de embarazadas ( $n = 368$ ) en Cd. Juárez, México. Sin embargo, se ha reportado que los métodos serológicos presentan una exactitud del 90 al 95% para la determinación de *H. pylori*. Esto debido en su mayor parte a que, la erradicación de *H. pylori* no precisa la desaparición inmediata de anticuerpos (Everhart *et al.*, 2002), lo cual podría resultar en una sobreestimación de la prevalencia de la presencia de *H. pylori*. En cambio,  $^{13}\text{C}$ -UBT, el método utilizado en nuestro estudio, es considerado actualmente como el método de referencia para la determinación de *H. pylori* (Barrado *et al.*, 2004).

Por otra parte, Torres *et al.* (2004), describió que en México, a los diez años de edad la infección por *H. pylori* alcanza una prevalencia del 50%, mientras que a los 25 años asciende a 80%. De tal forma que, comparando el rango de edad de nuestra muestra (14-35 años) podría decirse que el porcentaje de infección encontrada en la misma, es semejante a lo descrito por Torres *et al.* (2004).

La distribución de la presencia del gen *cagA* encontrada en nuestra muestra (63% *cagA*-positivos) es comparable al 50% encontrado por Moreno-Ochoa (2005) en una muestra de adultos sonorenses. Así mismo, es similar al 72% reportado por Xiang *et al.* (1995) al caracterizar 43 cepas de *H. pylori* obtenidas de pacientes con síntomas gastrointestinales en Siena, Italia.

En México de acuerdo con la ENSANUT (2006) existe una prevalencia nacional de anemia en mujeres embarazadas de 20.6%. En esta también se describe

una prevalencia del 15.9% para el noroeste del país, en el cual se incluye el estado de Sonora. Sin embargo, en la muestra estudiada, aunque no es representativa del estado, el porcentaje de anemia encontrado (2.5%) resultó muy por debajo a lo reportado tanto a nivel nacional como para el noroeste del país. Lo anterior, evidencia la falta de información a nivel regional sobre la prevalencia de anemia durante el embarazo.

No se encontraron diferencias significativas entre los niveles de hemoglobina de las mujeres embarazadas *H. pylori* negativas y positivas. Lo anterior difiere de lo reportado por Zuberi *et al* (2007), quien describe niveles de hemoglobina significativamente menores relacionados con la presencia de *H. pylori* en hombres y mujeres adultos (n=285). Así mismo, Weyermann, *et al.* (2005), en un estudio realizado con una muestra de 898 mujeres alemanas, encontraron que durante el inicio del embarazo, la infección por *H. pylori*, se asocia a niveles menores de hemoglobina. En ambos casos, el tamaño de muestra es superior al de nuestro estudio, lo que hace evidente la limitación de nuestro tamaño de muestra.

No se encontraron diferencias significativas en los indicadores del estado de hierro al compararlos según el diagnóstico para la presencia de *H. pylori*, con excepción del indicador zinc-protoporfirina.

Zinc protoporfirina es un metabolito que se produce de manera normal en cantidades traza durante la biosíntesis de hemoglobina. El último paso en la formación de la hemoglobina es la quelación del hierro con la protoporfirina. Sin embargo, cuando existe una insuficiencia de hierro, el zinc se convierte en el sustrato alternativo para la reacción de quelación. Con lo cual se incrementa la formación de zinc-protoporfirina (Labbé *et al.*, 1999).

En nuestro estudio, se encontró que los niveles de zinc-protoporfirina fueron mayores cuando *H. pylori* estuvo presente. Sin embargo, aún cuando estos valores fueron mayores, se ubicaron dentro del rango normal. Lo anterior discrepa de lo reportado por Cardenas *et al.* (2005), quienes no encontraron efecto de *H. pylori* sobre la protoporfirina libre eritrocitaria.

Por otra parte, es recomendable ampliar el tamaño de muestra estudiado para zinc-protoporfirina a fin de realizar el análisis de acuerdo al genotipo presente de *H. pylori* y el ajuste por las covariables pertinentes.

Los valores de sRTf resultaron por debajo del intervalo normal. Åkesson *et al.* (1998) describieron que en edades tempranas del embarazo se presentan niveles bajos de receptor soluble de transferrina debido a una reducción en la eritropoyesis. Por otra parte, se analizó este indicador de acuerdo al genotipo de *H. pylori* y ajustando por el consumo dietario de hierro y vitamina C. En este, se mostró una tendencia a un mayor valor de sRTf cuando la cepa *cagA*-positiva está presente, pero no alcanzó a ser significativa ( $p = 0.07$ ).

Este escenario podría ser reflejo de un ligero incremento en la demanda de hierro que las reservas del mismo mineral están cubriendo adecuadamente. Sin embargo, es necesario considerar que durante el segundo trimestre de embarazo se presenta el mayor incremento en los requerimientos de hierro (Åkesson *et al.*, 2002). Además, que el 80% de las gestantes cubrieron solo el 75% o menos de la IDR para hierro. Por lo tanto se podría pensar en un aumento en el riesgo de sufrir deficiencia de hierro durante el embarazo en este grupo de embarazadas.

Por otra parte, es importante mencionar que la totalidad de las embarazadas reciben suplementación con sulfato ferroso después de su primera cita de control prenatal, lo cual podría cubrir el déficit de consumo en la dieta. De tal

modo que el riesgo de sufrir deficiencia de hierro asociada a *H. pylori*, en este grupo de embarazadas puede ser mínimo.

## CONCLUSION

El estado de hierro es normal en las gestantes incluidas en esta muestra, sin embargo, la presencia de *H. pylori*, pueden afectar negativamente el estado de hierro, evaluado a través de los indicador bioquímico zinc-protoporfirina.

La presencia del genotipo *cagA*-positivo de *H. pylori* no afecta el estado de hierro durante el primer trimestre de embarazo en la muestra estudiada.

## REFERENCIAS

- Åkesson A, Bjellerup P, Berglund M, Bremme K, Vahter M. Serum transferrin receptor: a specific marker of iron deficiency in pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1998; 68: 1241-1246.
- Åkesson A, Bjellerup P, Berglund M, Bremme K, Vahter M. Soluble transferrin receptor: longitudinal assessment from pregnancy to postlactation. *Obstetrics & Gynecology*. 2002; 99 (2): 260-266
- Anderson GJ, Frazer DM, McKie AT, Vulpe CD, Smith A. Mechanisms of haem and non-haem iron absorption: Lessons from inherited disorders of iron metabolism. *BioMetals*. 2005; 18 (4): 339-348.
- Asha NV, Abdoul H, Zachariah B, Krishnan R. Effect of anti-*Helicobacter pylori* therapy on outcome of iron-deficiency anemia: a randomized, controlled study. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2005; 24 (4): 155-157.
- Asociación Mexicana de Agencias de Investigación de Mercado y Opinión Pública A. C. (AMAI). 2004. Regla 13x6. Disponible en: <http://www.amai.org>.
- Barrado A, Preston T, Slater C, Zubillang M, Miranda-da-Cruz B, Mokhtar N, et al. Utilidad de los isótopos estables en la salud humana y nutrición: espectrometría de masas y test de aliento con <sup>13</sup>C-urea aplicados a la detección de infección por *Helicobacter pylori*. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 2004; 54 (spl. 2): 5-19.
- Bassily S, Frenck RW, Mohareb EW, Wierzba T, Savarino S, Hall E, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* among Egyptian newborns and their mothers: a preliminary report. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1999; 61 (1): 37-40.
- Beard JL, Murray-Kolb LE, Rosales FJ, Solomons NW, Angelilli ML. Interpretation of serum ferritin concentrations as indicators of total-body

- iron stores in survey populations: the role of biomarkers for the acute phase response. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2006; 84: 1498-1505.
- Bender DA. *Nutritional biochemistry of the vitamins*. Second Edition. Cambridge University Press. Cambridge, UK. 2003. pp 271.
- Blaser MJ y Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2004; 113 (3): 321-333.
- Cameron N. 1978. The methods of auxological anthropometry. In Falkner F and Tanner JM. *Human Growth. Postnatal Growth*. Plenum Press, London.
- Capurso G, Lahner E, Marcheggiano A, Caruana P, Carnuccion A, Bordi C, et al. Involvement of the corporal mucosa end related changes in gastric acid secretion characterize patients with iron deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2001; 15 (11): 1753-1761.
- Cardenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, Graham DY. Iron deficiency and *Helicobacter pylori* infection in the United States. *American Journal of Epidemiology*. 2005; 163 (2): 127-134.
- Casanueva E, de Regil LM, Flores-Campuzano MF. Anemia por deficiencia de hierro en mujeres mexicanas en edad reproductiva. Historia de un problema no resuelto. *Salud Pública de México*. 2006; 48: 166-175.
- Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Chiara P, Borodovsky M, et al. *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Genetics*. 1996; 93:14648-14653.
- Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong YC, Pai SH. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescent. *Helicobacter*. 1999; 4 (2): 135-139.
- Choe YH, Oh YJ, Lee NG, Imoto I, Adachi Y, Toyada N, et al. Lactoferrin sequestration and its contribution to iron-deficiency anemia in



- Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2003; 18 (8): 980-985.
- Ciacci C, Sabbatini F, Cavallaro R, Castiglione F, Di Bella S, Lovino P, et al. *Helicobacter pylori* impairs iron absorption in infected individuals. *Digestive and Liver Disease*. 2004; 36 (7): 455-460.
- Cook JD and Finch CA. Assessing iron status of a population. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1979; 32; 2125-2119.
- Crosby WH, Munn JI, Furth FW. Standardizing a method for clinical hemoglobinometry. *U S Armed Forces Medical Journal*. 1954; 5(5):693-703.
- Dhaenens L, Szczebara F, Husson MO. Identification, characterization, and immunogenicity of the lactoferrin-binding protein from *Helicobacter pylori*. *Infection and Immunity*. 1997; 65 (2): 514-518.
- Dunn BE, Hartley C, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clinical Microbiology Reviews*. 1997; 10 (4): 720-741.
- Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Estado nutricional de niños y mujeres en México. 2001. Editores: Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, González de Cossío T, Fernández-Prado B y Sepúlveda J.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Anemia. Editores: Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M y Sepúlveda J.
- Evans DJ, Evans DG, Takemura T, Nakano H, Lampert HC, Graham DY, et al. Characterization of a *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein. *Infection and Immunity*. 1995; 63 (6): 2213-2220.
- Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez G. Reliability of *Helicobacter pylori* and CagA serological assays. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2002; 9 (2): 412-416.
- Faust EC, Russell PF, Jung RC. 1979. Chemical parasitology (Parasitología Clínica). Barcelona, Spain (in Spanish).

- Fischer DS, Price DC. 1964. A Simple serum iron method using the new sensitive chromogen tripyridyl-s-triazine. *Clinical Chemistry*. 10:21-31.
- Flores M, Melgar H, Cortés C, Rivera M, Rivera J y Sepúlveda J.1998. Consumo de energía y nutrimentos en mujeres mexicanas en edad reproductiva. *Salud Pública de México*; 40 (2): 161-171.
- Gay-Rodriguez J. Prevención y control de la carencia de hierro en la embarazada. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*. 1998; 12 (2): 125-133.
- Goldman J, Conrad D, Ley C, Halperin D, Sanchez ML, Villacorta R, *et al.* Validation of spanish language dyspepsia questionnaire. *Digestive Diseases and Sciences*. 2002; 47 (3); 624-640.
- Goodman KJ, O'rourke K, Day RS, Wang C, Redlinger T, Campos A, *et al.* *Helicobacter pylori* infection in pregnant women from a U.S. Border population. *Journal of Immigrant Health*. 2003; 5 (3): 99-107.
- Herrington DA y Sparling F. *Haemophilus influenzae* can use human transferrin as a sole source for required iron. *Infection and Immunity*. 1985; 48 (1): 248, 251.
- Husson MO, Legrand D, Spik G, Leclerc H. Iron acquisition by *Helicobacter pylori*: importance of human lactoferrin. *Infection and Immunity*. 1993; 61 (6): 2694-2697.
- Institute of Medicine of the National Academies. Dietary Reference Intakes. Applications in Dietary Planning. The National Academies Press. Washington, D. C. 2003: 229-231.
- Jaime-Pérez JC y Gómez-Almaguer D. Iron stores in low-income pregnant mexican women at term. *Archives of Medical Research*. 2002; 33 (1); 81-84.
- Kansas I, Raymond J, Bingen E, Courcoux P, Kalach N, Bergeret M, *et al.* Genotyping of *Helicobacter pylori* isolates by sequencing of PCR

- products and comparison with the RAPD technique. *Research in Microbiology*. 1996; 147 (8): 661-669.
- Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gülsen M, Finci R, Yalcin A. *Helicobacter pylori* – Is it a novel causative agent in vitamin B<sub>12</sub> deficiency? *Archives of Internal Medicine*. 2000; 160: 1349-1353.
- Konno M, Muraoka S, Takahashi M, Imai T. Iron-deficiency anemia associates with *Helicobacter pylori* gastritis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2000; 31 (1): 52-56.
- Labbé RF, Vreman HJ, Stevenson DK. Zinc protoporphyrin: a metabolite with a mission. *Clinical Chemistry*. 1999; 45 (12): 2060-2072.
- Legrand D, Ellass E, Carpentier M, Mazurier J. Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2005. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- Milman N, Bergholt T, Byg KE, Eriksen L, Graudal N. Iron status and iron balance during pregnancy: a critical reappraisal of iron supplementation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1999; 78 (9): 749-57.
- Monajemzadeh SM, Monajemzadeh M. Comparison of iron and hematological indices in *Giardia lamblia* infection before and after treatment in 102 children in Ahwaz, Iran. *Medical Science Monitor*. 2008; 14 (1): 19-23.
- Moreno-Ochoa MF. Identificación del genotipo *cagA* de *Helicobacter pylori* y hábitos dietarios en una población de adultos en Hermosillo, Sonora [Tesis de Maestría] Hermosillo (Son): Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C.; 2005.
- Nelson DB, Murdoch M, Sandozi IK, Dalmaso AP, Crabtree JE, Ho SB. Dyspepsia is associated with CagA-positive *Helicobacter pylori*. *American Journal of Gastroenterology*. 2000; 95 (12): 3412-3417.
- Noyan V, Apan TZ, Yucel A, Sagsoz N. Cytotoxin associated gene A-positive *Helicobacter pylori* strains in dyspeptic pregnant women. *European*

- journal of Obstetric Gynaecology and Reproduction Biology. 2004; 116: 186-189.
- O'Mahony R, Vaira D, Holton J, Basset C. *Helicobacter pylori*: current status and futures prospects. Science Progress. 2004; 87 (4): 269-296. Available from: <http://eprints.ucl.ac.uk/archive/00000283/01/holton.pdf>.
- Ortega MI, Morales G, Quizán T, Preciado M. Cuaderno de trabajo No. 1: Cálculo de la ingestión dietaria y coeficientes de adecuación a partir de registro de 24 horas y frecuencia de consumo de alimentos. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C. Octubre de 1999.
- Piñol JF y Paniagua EM. Mediadores bacterianos de la inflamación en la gastritis crónica por *Helicobacter pylori*. Revista Cubana de Medicina. 1999; 38 (4): 276-283.
- Roma-Giannikou E, Karameris A, Balatsos B, Panayoutou J, Manika Z, Van-Vliet C, et al. Intrafamilial spread of *Helicobacter pylori*: a genetic análisis. Helicobacter. 2003; 8: 15-20.
- Rouault TA. Pathogenic bacteria prefer heme. Science. 2004; 305: 1577-1578.
- Rugge M, Busatto G, Cassaro M, Shiao YH, Russo V, Leandro G, et al. Patients younger than 40 years with gastric carcinoma, *Helicobacter pylori* genotype and associated gastritis phenotype. Cancer. 1999; 85 (12): 2506-2511.
- Rush D. Nutrition and maternal mortality in the developing world. American Journal of Clinical Nutrition. 2000; 72 (suppl): 212s-240s.
- Salgueiro J, Zubillaga M, Goldman C, Barrado A, Martínez Sarrasague M, Leonardi N, Boccio J.. Review article: Is there a link between micronutrient malnutrition and *Helicobacter pylori* infection? Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2004; 20: 1029-1034.
- Shirin H, Sadan O, Shevah O, Bruck R, Boaz M, Moss SF, et al. Positive serology for *Helicobacter pylori* and vomiting in the pregnancy. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2004; 270 (1): 10-14.

- Staubli AF, Adou P, Davidsson L, Cook JD, Hurrell RF. Prevalence of iron deficiency with and without concurrent anemia in population groups with high prevalence of malaria and other infections: a study in Côte d'Ivoire. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001; 74 (6):776–782.
- Tamura A, Fujioka T, Nasu M. Relation of *Helicobacter pylori* infection to plasma vitamin B<sub>12</sub>, folic acid, and homocysteine levels in patients who underwent diagnostic coronary arteriography. *American Journal of Gastroenterology*. 2002; 97 (4): 861-866.
- Torres LJ, et al. Infección por *Helicobacter pylori* en niños y adultos. *Revista Mexicana de Seguridad Social: Cuestión Social*. 2004; 56: 18-28. Disponible en: [http://www.imss.gob.mx/NR/rdonlyres/2125FE5D-8645-4166-A068-02A181097FAA/0/Cuestion\\_56.pdf](http://www.imss.gob.mx/NR/rdonlyres/2125FE5D-8645-4166-A068-02A181097FAA/0/Cuestion_56.pdf).
- Vásquez-Garibay EM, Romero-Velarde E, Nápoles-Rodríguez F, Nuño-Cosío ME, Trujillo-Contreras F, Sánchez Mercado O. Prevalencia de deficiencia de hierro y yodo, y parasitosis en niños de Arandas, Jalisco, México. *Salud Pública de México*. 2002; 44: 195-200.
- Warren JR y Marshal B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983; 1 (8336): 1273-1275.
- Weyermann M, Rothenbacher D, Gayer L, Bode G, Adler G, Grab D, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection in iron deficiency during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005; 192 (2): 548-553.
- Wintrobe MM. 1933. Macroscopic examination of the blood. *The American Journal of the Medical Sciences*. 185:58.
- World Health Organization (WHO). Iron deficiency anaemia. Assessment prevention and control. A guide for programmed managers. Report of WHO/UNICEF/UNU. Geneva: Document WHO/NHD/01.3, 2001. Disponible en:[http://www.who.int/nut/documents/ida\\_assessment\\_prevention\\_control.pdf](http://www.who.int/nut/documents/ida_assessment_prevention_control.pdf).

- Xiang Z, Censini S, Bayeli PF, Telford JL, Figura N, Rappuoli R, et al. Analysis of expression of CagA and VacA virulence factors in 43 strains of *Helicobacter pylori* reveals that clinical isolates can be divided into two major types and that cagA is not necessary for the expression of the vacuolating cytotoxin. *Infection and Immunity*. 1995; 63 (1): 94-98.
- Yip R, Limburg PJ, Ahlquist DA, Carpenter HA, O'Neill A, Kruse D, et al. Pervasive occult gastrointestinal bleeding in an Alaska native population with prevalent iron deficiency. Role of *Helicobacter pylori* gastritis. *Journal of the American Medical Association*. 1997; 277 (14): 1135-1139.
- Zhang ZW, Patchett SE, Perrett D, Katelaris PH, Domizio P, Farthing MJG. The relation between gastric vitamin C concentrations, mucosal histology, and CagA seropositivity in the human stomach. *Gut*. 1998; 43: 322-326.
- Zuberi BF, Afsar S, Qadeer R, Baloch I, Quraishy MS. Hemoglobin, ferritin, vitamin B<sub>12</sub> and *Helicobacter pylori* infection: a study in patients underwent upper GI endoscopy at civil hospital Karachi. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*; 2007; 17(9):546-549.

# ANEXOS

Anexo 1:  
Carta de Consentimiento Informado





CENTRO DE INVESTIGACIÓN  
EN ALIMENTACIÓN Y DESARROLLO, A. C.

### FORMA DE CONSENTIMIENTO

Fecha: \_\_\_\_\_

A quien corresponda:

Yo \_\_\_\_\_ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio: "*Helicobacter pylori* cagA + y deficiencia de micronutrientes en mujeres embarazadas" que se realizará en el Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C., cuyo objetivo es investigar la asociación entre *Helicobacter pylori* y su genotipo con el estado de hierro, de vitamina B<sub>12</sub> y de ácido fólico en mujeres embarazadas sonorenses.

Estoy consciente que para lograr los objetivos mencionados, los procedimientos, pruebas y tratamientos, consistirán en:

- Diagnóstico de *Helicobacter pylori*, para lo que es necesario: soplar en tubos de vidrio para la colección de muestras de aire espirado y tomar 50 mg de urea que contiene <sup>13</sup>Carbono.
- Toma de muestra de 10 mL de sangre venosa.

En caso de resultar positivo el diagnóstico de *Helicobacter pylori*:

- Toma de muestra de contenido gástrico, para la cual se requiere que ingiera una cápsula que contiene un hilo de nylon absorbente, que es extraído para su análisis después de permanecer una hora con el hilo en el tracto digestivo.

Todos los procedimientos se me han explicado detalladamente y estoy consciente que bajo las condiciones experimentales propuestas en el estudio no representa riesgos a mi persona. Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios: además de conocer mi estado de nutrición y salud, se generará información para determinar la asociación entre *Helicobacter pylori*, su genotipo y el estado de hierro, vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico en mujeres embarazadas. Es de mi conocimiento también, que toda información que se derive de este estudio, referente a mi persona, será tratada con absoluta confidencialidad.

Se me ha informado que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio.

Nombre: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Anexo 2:  
Cuestionario de Nivel Socioeconómico

Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
Número de expediente: \_\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_

1. Pensando en el jefe de familia de su hogar, ¿cuál fue el último año de estudios que completó? (**espere respuesta, y pregunte**) ¿Realizó otros estudios? (**reclasificar en caso necesario**).

- |                          |                             |
|--------------------------|-----------------------------|
| 1. No estudió            | 8. Preparatoria incompleta  |
| 2. Primaria incompleta   | 9. Preparatoria completa    |
| 3. Primaria completa     | 10. Licenciatura incompleta |
| 4. Secundaria incompleta | 11. Licenciatura completa   |
| 5. Secundaria completa   | 12. Diplomado o maestría    |
| 6. Carrera comercial     | 13. Doctorado               |
| 7. Carrera técnica       | 14. NS/NC                   |

2. ¿Cuál es el total de piezas y/o habitaciones con que cuenta su hogar?, por favor no incluya baños, medios baños, pasillos y zotehuelas. (**Si el entrevistado pregunta específicamente si cierto tipo de pieza pueda incluirla o no, debe consultarse la referencia que se anexa**).

- |         |           |                |
|---------|-----------|----------------|
| 1. Uno  | 4. Cuatro | 7. Siete o más |
| 2. Dos  | 5. Cinco  |                |
| 3. Tres | 6. Seis   |                |

**Si cuenta:** *recámaras, sala, cocina, comedor, cuarto de lavado, cuarto de TV, biblioteca, cuarto de servicio si está dentro de su vivienda, tapancos, sótano y el garaje o cochera sólo si está techado y rodeado de paredes y puertas que impidan mirar al interior del mismo.*

**No cuentan:** *cabachas, tienditas que estén dentro de la vivienda, garages o cocheras que no tengan techo ni tres paredes y una puerta que impida ver al interior de ellos.*

3. ¿Cuántos baños completos con regadera y W.C. (excusado) hay para uso exclusivo de los integrantes de su hogar?

- |         |        |        |         |                 |
|---------|--------|--------|---------|-----------------|
| 0. Cero | 1. Uno | 2. Dos | 3. Tres | 4. Cuatro o más |
|---------|--------|--------|---------|-----------------|

4. En su hogar ¿cuenta con calentador de agua o boiler?

- |       |       |
|-------|-------|
| 0. No | 1. Si |
|-------|-------|

5. Contando todos los focos que utiliza para iluminar su hogar, incluyendo los de techos, paredes y lámparas de buró o piso, dígame ¿cuántos focos tiene su vivienda?

- |                        |                             |
|------------------------|-----------------------------|
| 1. Cinco o menos       | 4. Entre dieciséis y veinte |
| 2. Entre seis y diez   | 5. Veintiuno o más          |
| 3. Entre once y quince |                             |

6. ¿El piso de su hogar es predominantemente de tierra, de cemento, o de algún otro tipo de acabado?

- |           |                       |                                     |
|-----------|-----------------------|-------------------------------------|
| 1. Tierra | 2. Cemento (firme de) | 3. Otro tipo de material o acabado, |
|-----------|-----------------------|-------------------------------------|

7. ¿Cuántos automóviles propios, excluyendo taxis, tienen en su hogar?

- |            |               |
|------------|---------------|
| 0. Ninguno | 2. Dos        |
| 1. Uno     | 3. Tres o más |

8. ¿Cuenta su hogar con aspiradora que funcione?

- |       |       |
|-------|-------|
| 0. No | 1. Si |
|-------|-------|

9. ¿Cuenta su hogar con lavadora de ropa que lave y enjuague automáticamente que funcione?

- |       |       |
|-------|-------|
| 0. No | 1. Si |
|-------|-------|

10. ¿Cuenta su hogar con horno de microondas que funcione?

- |       |       |
|-------|-------|
| 0. No | 1. Si |
|-------|-------|

11. ¿Cuenta su hogar con tostador eléctrico de pan que funcione?

- |       |       |
|-------|-------|
| 0- No | 1. Si |
|-------|-------|

12. ¿Cuenta su hogar con videocasetera o DVD que funcione?

- |       |       |
|-------|-------|
| 0. No | 1. Si |
|-------|-------|

13. ¿Cuenta su hogar con computadora personal propia que funcione?

- |       |       |
|-------|-------|
| 0. No | 1. Si |
|-------|-------|

Anexo 3:  
Cuestionario de Síntomas de Gastritis

## ENCUESTA SOBRE SINTOMAS DE GASTRITIS

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ No. de Secuencia: \_\_\_\_\_

Nombre del entrevistador: \_\_\_\_\_

*Leer despacio y ver a los ojos del entrevistado.*

Quisiera preguntarle acerca de su salud, específicamente sobre algunos problemas del estómago que quizás Ud. haya tenido durante las últimas cuatro semanas. Es importante informarle que todas sus respuestas son confidenciales y se usarán solo para este estudio. Si Ud. no quiere responder a alguna o ninguna pregunta, no importa, no me molestará, y no cambiará su relación con este estudio. Y lo más importante, le agradezco su ayuda, ya que con la información que Ud. nos dé, aprenderemos más sobre molestias del estómago y como ayudar a la gente que la sufre. Si Ud. Tiene algún comentario o pregunta en cualquier momento, dígamelo.

Voy a hacerle preguntas y darle opciones que puedan ser su respuesta. Por favor, dígame la respuesta con la que está más de acuerdo.

---

### Parte A: Gastritis

1. ¿Ha oído hablar sobre la Gastritis?  
 No (0) Gastritis es algunas molestias del estómago. Vamos a hablar más de esto.  SI (1)

*Salta a Parte B.*

2. ¿Que es para Ud. La gastritis?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

3. ¿Durante las últimas cuatro semanas, Ud. ha padecido (ha sufrido) de gastritis?

No. (0)  
semanas?,

Sí, cuantas veces en las últimas cuatro

Las opciones son:

1) Una vez

2) Varias veces

3) Una vez a la semana

4) Varias veces a la semana

5) Diario

Lo que dice comentario:

---

---

Ahora vamos a hablar, sobre tres tipos de molestias de cuerpo. Primero hablaremos de molestias de la boca del estómago, luego de ardores dentro del pecho, y al final de dolores en el estómago inferior cerca del ombligo. Trate de distinguir estas molestias. Vamos a hablar de uno en uno.

#### Parte B: Molestias de la Boca del Estómago

4. ¿Durante las últimas cuatro semanas, Ud. ha padecido (ha sufrido) de una molestia en la boca del estómago (parte superior del abdomen)? Esto no quiere decir dolores del pecho ni cólicos menstruales.

No. (0) Salta a parte C  Sí

¿En la boca del estómago ha sentido:

a. ¿dolor?.....  No. (0)  Sí (1)

b. ¿ardor? .....  No. (0)  Sí (1)

c. ¿Hambre dolorosa?.....  No. (0)  Sí (1)

d. ¿cómo si el estómago estuviera  No. (0)  Sí (1)

hueco o vacío?.....  No. (0)  Sí (1)

e. ¿presión?.....  No. (0)  Sí (1)

f. ¿Otro tipo de molestia?.....  No. (0)  Sí (1)

Lo que dice/comentario:

---

---

5. ¿Cuántas veces ha tenido estas molestias (dolor) del estómago **en las últimas cuatro semanas**? Las opciones son:

- |                        |                             |
|------------------------|-----------------------------|
| 1) Una vez             | 4) Varias veces a la semana |
| 2) Varias veces        | 5) Diario                   |
| 3) Una vez a la semana |                             |

6. ¿Le han afectado estas molestias (dolor) en las últimas cuatro semanas? (Hay que prestarle atención?) Las opciones son:

- |   |  |
|---|--|
| 0) No   | 3) Más o menos: siempre tiene que prestarle atención |
| 1) Poquito: no hace falta prestarle atención  | 4) Mucho: influye de manera importante en su vida    |
| 2) Poco: a veces tiene que prestarle atención | 5) Muchísimo: no puede trabajar ni salir de la casa  |

Lo que dice/comentario:

---

---

7. ¿(En las últimas cuatro semanas) cuando siente esta molestia (dolor), cuanto tiempo le dura sin parar?

- |                            |                  |
|----------------------------|------------------|
| 1) Treinta minutos o menos | 4) Todo el día   |
| 2) Dos horas o menos       | 5) Más de un día |
| 3) Seis horas o menos      |                  |

Lo que dice/comentario:

---

---

8. ¿Hay días en que no sufre este dolor?

- No, (0)       Sí ¿Cuántos días dura sin dolor (generalmente)?
- Menos de una semana (1)     Menos de un mes (2)       Un mes o más (3)

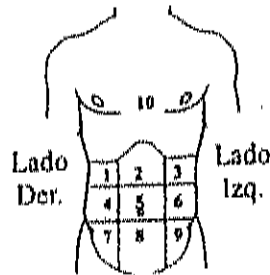
Lo que dice comentario:

---

---



9a. Señaleme en su cuerpo donde siente generalmente esta molestia (dolor) del estómago.  
*Marca donde ha indicado*



9b. Si él/ella marcó un solo punto en 9a. Marca aquí Sí:  No. (0)  Sí (1)

9c. ¿ Esta molestia dolor se ha movido a otra parte del cuerpo?

No. (0)  Sí. *Marca donde ha indicado*

- |   |  |                                       |  |  |   |   |
|---|--|---------------------------------------|--|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Espalda<br>(1) | <input type="checkbox"/> Estómago<br>o inferior<br>(2) | <input type="checkbox"/> Pecho<br>(3) | <input type="checkbox"/> Cabeza<br>(4) | <input type="checkbox"/> Cuello<br>(5) | <input type="checkbox"/> Piernas<br>o brazos<br>(6) | <input type="checkbox"/> Otro (7)<br>_____<br>_____ |
|---|--|---------------------------------------|--|--|---|---|

10. ¿En su opinión, por que tiene esta molestia (dolor) del estómago?

.....  
 .....

*Las opciones no son para leer sino para indicar el tipo de respuesta abierta.*

- |  |  |   |  |
|--|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Por no comer a sus horas<br>(1) | <input type="checkbox"/> Por nervios/estrés<br>(3) | <input type="checkbox"/> Por corajes<br>(5) | <input type="checkbox"/> Otras causas<br>(7) |
| <input type="checkbox"/> Por alimentos (2)               | <input type="checkbox"/> Por medicamentos<br>(4)   | <input type="checkbox"/> Por sustos (6)     | <input type="checkbox"/> No sabe (8)         |

11. ¿El dolor viene:

a. ¿Caundo su estómago esta vació

(Cuando tiene hambre o antes de comer)? .....  No. (0)  Sí (1)

b. ¿después de comer?.....  No. (0)  Sí (1)

*Si la comida no provoca ni calma el dolor, marca No en 11a y 11b.*

Lo que dice/comentario:

.....

12. ¿Cuándo toma leche:

a ¿Le calma el dolor?.....  No. (0)     Sí (1)

b ¿le da más fuerte el dolor? .....  No. (0)     Sí (1)

c. Si él /ella nunca toman leche, marca No en 12a y

12b, y marca No Toma leche .....  Toma leche. (0)     No toma  
leche (1).

Lo que dice/comentario:

---

13. ¿Cuándo eructa o saca gases estomacales (por la

boca), le calma el dolor (generalmente)? .....  No. (0)     Sí (1)

Lo que dice

/Comentario: \_\_\_\_\_

14. ¿Cuándo este dolor viene, cambia la forma de su

popo (o sea su popo es mas duro o más flojo)?  No. (0)    Sí,  más duro (1)

más flojo (2)

ambos (3)

Lo que dice

/Comentario: \_\_\_\_\_

---

### Parte C: Ardores dentro del Pecho

15. ¿Durante las últimas cuatro semanas, ha padecido de unos ardores **dentro del pecho** que suben del estómago hacia la garganta?

No. (0) *Salta a parte D*     Sí, cuantas veces en las últimas cuatro semanas?,

Las opciones son:

1) Una vez

2) Varias veces

3) Una vez a la semana

4) Varias veces a la semana

5) Diario

Lo que dice/comentario:

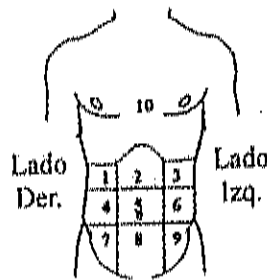
---

16 ¿Le han afectado mucho estos ardores en las últimas cuatro semanas? (¿Hay que prestarle atención?)

Las opciones son:

- |   |  |
|---|--|
| 0) No   | 3) Más o menos; siempre tiene que prestarle atención |
| 1) Poquito: no hace falta prestarle atención  | 4) Mucho: influye de manera importante en su vida    |
| 2) Poco: a veces tiene que prestarle atención | 5) Muchísimo: no puede trabajar ni salir de la casa  |

17. ¿Señaleme en su cuerpo donde siente los ardores generalmente:  
*Marca donde ha indicado.*



18. ¿En su opinión, por que tiene estos ardores?

---

---

*Las opciones no son para leer sino para indicar el tipo de la respuesta abierta.*

- |   |   |  |   |
|---|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Por no comer a sus horas (1) | <input type="checkbox"/> Por nervios/estrés (3) | <input type="checkbox"/> Por corajes (5) | <input type="checkbox"/> Otras causas (7) |
| <input type="checkbox"/> Por alimentos (2)            | <input type="checkbox"/> Por medicamentos (4)   | <input type="checkbox"/> Por sustos (6)  | <input type="checkbox"/> No sabe (8)      |

---

**Parte D: Dolor Intestinal**

19. ¿Durante las últimas cuatro semanas, ha padecido de dolor del estómago inferior (la panza, cerca del ombligo)? (Esto no quiere decir cólicos mensuales?)

No. (0) *Salta a parte E*       Sí, cuantas veces en las **últimas cuatro semanas?**,

Las opciones son:

- |                        |                             |
|------------------------|-----------------------------|
| 1) Una vez             | 4) Varias veces a la semana |
| 2) Varias veces        | 5) Diario                   |
| 3) Una vez a la semana |                             |

20. ¿Le ha afectado mucho este dolor en las últimas cuatro semanas? (¿Hay que prestarle atención?) Las opciones son:

- |   |  |
|---|--|
| 0) No   | 3) Más o menos: siempre tiene que prestarle atención |
| 1) Poquito: no hace falta prestarle atención  | 4) Mucho: influye de manera importante en su vida    |
| 2) Poco: a veces tiene que prestarle atención | 5) Muchísimo: no puede trabajar ni salir de la casa  |

Lo que dice/comentario:

21. **¿En su opinión, por qué tiene este dolor (del estómago inferior)?**

*Las opciones no son para leer sino para indicar el tipo de la respuesta abierta.*

- |  |  |   |  |
|--|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Por no comer a sus horas<br>(1) | <input type="checkbox"/> Por nervios/estrés<br>(3) | <input type="checkbox"/> Por corajes<br>(5) | <input type="checkbox"/> Otras causas<br>(7) |
| <input type="checkbox"/> Por alimentos (2)               | <input type="checkbox"/> Por medicamentos<br>(4)   | <input type="checkbox"/> Por sustos (6)     | <input type="checkbox"/> No sabe (8)         |

**Parte E: Efectos y Tratamiento de las Molestias del Estómago y Dentro del Pecho**  
*Si ha saltado las partes B, C y D, También salta a Parte F*

Ahora vamos a hablar más sobre sus molestias **del estómago y dentro del pecho.**

22. **¿Que hace para aliviar (disminuir, hacer menos) estas molestias (dolor, ardor)?**



## TABLA DE MEDICAMENTOS Y YERBAS

<u>Contra la acidez estomacal</u>	<u>Alivian úlceras</u>	<u>Contra el dolor</u>	<u>Yerbas naturales</u>	<u>Laxantes</u>	<u>Reguladores intestinales</u>	<u>Contra las diarreas</u>
<input type="checkbox"/> Mclox	<input type="checkbox"/> Ulsen	<input type="checkbox"/> Alka-Seltzer	<input type="checkbox"/> Yuña de gato	<input type="checkbox"/> Aceite de Recino	<input type="checkbox"/> Prepulsid	<input type="checkbox"/> Pepto-Bismol
<input type="checkbox"/> Riopan	<input type="checkbox"/> Omeprazo I	<input type="checkbox"/> Dorixina	<input type="checkbox"/> yerba-buena	<input type="checkbox"/> Lechs de Magnesia	<input type="checkbox"/> Metamucil	<input type="checkbox"/> Imodium
<input type="checkbox"/> Ranisen/Ranitidina	<input type="checkbox"/> Nexium-mups	<input type="checkbox"/> Prodolina	<input type="checkbox"/> té de manzanilla	<input type="checkbox"/> Agarol		<input type="checkbox"/> Tetraciclina
<input type="checkbox"/> Mucaine		<input type="checkbox"/> Panadol	<input type="checkbox"/> té de hinojo			
<input type="checkbox"/> Pepcid AC		<input type="checkbox"/> Aspirina	<input type="checkbox"/> té de limón			
<input type="checkbox"/> Tagamet		<input type="checkbox"/> Buscapina	<input type="checkbox"/> té de canela			
		<input type="checkbox"/> Sal de Uvas	<input type="checkbox"/> tarmy			

26a. ¿Ha ido a un médico y/o curandero por sus molestias (dolor) del estómago o dentro del pecho en el último año?

- No. (0) *Salta a 26c*       Sí,  
 médico (1)  
 curandero (2)

26b. ¿Le dio/dieron yerbas o algún tratamiento que Ud. Ha tomado en las últimas cuatro semanas?

- No. (0)       Sí (1)      ¿Cuáles?

*Pon una X al lado de los nombres que el entrevistado dice (ejem. X medicamentos)*

Otros que dice:

.....

26c. ¿Ha tomado por sí mismo medicamentos o yerbas para sus molestias (dolor) del estómago o dentro del pecho en las últimas cuatro semanas?

- No. (0)       Sí (1)      ¿Cuáles?

*Haz un circulo al lado de los nombres que el entrevistado dice (ejem. medicamentos)*

Otros que dice:

.....



Las opciones son:

- |                        |                             |
|------------------------|-----------------------------|
| 1) Una vez             | 4) Varias veces a la semana |
| 2) Varias veces        | 5) Diario                   |
| 3) Una vez a la semana |                             |

29a. ¿En las últimas cuatro semanas, ha tenido nauseas (sin vomitar)?

No. (0) *Salta a parte 30*     Sí, cuantas veces en **las últimas cuatro semanas?**, Las opciones son:

- |                        |                             |
|------------------------|-----------------------------|
| 1) Una vez             | 4) Varias veces a la semana |
| 2) Varias veces        | 5) Diario                   |
| 3) Una vez a la semana |                             |

Lo que dice/comentario:

---

29b. ¿Le ha afectado mucho las nauseas? (¿Hay que prestarle atención?) Las opciones son:

- |   |  |
|---|--|
| 0) No   | 3) Más o menos: siempre tiene que prestarle atención |
| 1) Poquito: no hace falta prestarle atención  | 4) Mucho: influye de manera importante en su vida    |
| 2) Poco: a veces tiene que prestarle atención | 5) Muchísimo: no puede trabajar ni salir de la casa  |

Lo que dice/comentario:

---

30. ¿En las últimas cuatro semanas, cuantas veces ha vomitado?

- |            |                    |
|------------|--------------------|
| 0) Nunca   | 3) 3-5 veces       |
| 1) 1 vez   | 4) 6-10 veces      |
| 2) 2 veces | 5) Mas de 10 veces |

Lo que dice/comentario:

---

31a. ¿En las últimas cuatro semanas, ha tenido la sensación de un estómago inflamado (abultado, como si estuviera lleno)?





34. ¿Ha notado que cuando empiezan sus molestias del estómago, hay cambios en su digestión, en las veces que va al baño o en su popo (excremento)?
- No. (0)       Sí (1)

Lo que dice/comentario:

---

35. ¿Cuándo tienen dolor de estómago:
- |   |                                  |                                 |
|---|----------------------------------|---------------------------------|
| a. ¿va al baño más que lo normal?             | <input type="checkbox"/> No. (0) | <input type="checkbox"/> Sí (1) |
| b. ¿va al baño menos que lo normal?           | <input type="checkbox"/> No. (0) | <input type="checkbox"/> Sí (1) |
| c. ¿tiene mas dificultad para hacer del baño? | <input type="checkbox"/> No. (0) | <input type="checkbox"/> Sí (1) |
| d. ¿su popo es más duro?                      | <input type="checkbox"/> No. (0) | <input type="checkbox"/> Sí (1) |
| e. ¿su popo es mas flojo?                     | <input type="checkbox"/> No. (0) | <input type="checkbox"/> Sí (1) |

Lo que dice/comentario:

---

---

### Parte II: Historia de Salud

Ahora, voy a preguntarle sobre la historia de su salud.

36. ¿Durante las últimas cuatro semanas, en general como se siente? Las opciones son:

- 
- |             |             |
|-------------|-------------|
| 0) Muy bien | 3) Mal      |
| 1) Bien     | 4) Mmul mal |
| 2) Regular  | 5) Pésimo   |

Lo que dice/comentario:

---

37. ¿En las últimas cuatro semanas, su apetito ha sido normal para Ud? .....  Sí (0)    No. ¿Más que normal o menos?  Más (1)     Menos (2)

38. ¿Voy a preguntarle sobre la facilidad con que se enferma **en comparación** a otras personas. ¿Le parece a Usted que se enferma **más** fácilmente, **igual** de fácil, o **menos** fácilmente que otras personas?

<u>Más</u>		<u>Igual</u>	<u>Menos</u>	
¿Mucho más fácilmente?	¿Un poco más fácilmente?		¿Un poco menos fácilmente?	¿Mucho menos fácilmente?
1	2	3	4	5

Lo que dice/comentario:

---

39. ¿Quisiera saber sobre su salud en comparación con otras personas que conoce. ¿Usted es más saludable, igual de saludable, o menos saludable que otras personas que conoce?

<u>Más</u>		<u>Igual</u>	<u>Menos</u>	
¿Mucho más saludable?	¿Un poco más saludable?		¿Un poco menos saludable?	¿Mucho menos saludable?
1	2	3	4	5

Lo que dice/comentario:

---

40. Voy a hacerle la siguiente pregunta con cinco respuestas posibles. Dígame la respuesta con la que esté más de acuerdo.

*Para llenar por el entrevistador:*

La hora: \_\_\_\_\_

46. ¿Cuántos minutos duró la entrevista? \_\_\_\_\_

47. ¿Piensa que para el paciente las preguntas fueron fáciles o difíciles de entender? Las opciones son:

- |                     |                      |
|---------------------|----------------------|
| 0) Muy fáciles      | 3) Un poco difíciles |
| 1) Bastante fáciles | 4) Dificiles         |
| 2) Más o menos      | 5) Muy difíciles     |

48 ¿Algún comentario?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

*Para llenar por el entrevistador:*

La hora: \_\_\_\_\_

46. ¿Cuántos minutos duró la entrevista? \_\_\_\_\_

47. ¿Piensa que para el paciente las preguntas fueron fáciles o difíciles de entender? Las opciones son:

0) Muy fáciles

1) Bastante fáciles

2) Más o menos

3) Un poco difíciles

4) Dificiles

5) Muy difíciles

48 ¿Algún comentario?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....