

## Seroconversión y serorreversión frente a *Helicobacter pylori* en mujeres que acuden al hospital por parto

Gustavo Cilla<sup>a</sup>, Emilio Pérez-Trallero<sup>a,b</sup>, Milagros Montes<sup>a</sup>, Luis Darío Piñeiro<sup>a</sup> y Xabier Beristain<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Donostia. San Sebastián.

<sup>b</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad del País Vasco. San Sebastián. España.

**FUNDAMENTO Y OBJETIVO:** La infección por *Helicobacter pylori* se adquiere durante la infancia. Sin embargo, también se producen infecciones en la población adulta y no se conoce bien cómo se adquieren a lo largo de la vida. Con el objetivo de contribuir al conocimiento existente sobre la dinámica de la infección por *H. pylori* en la población adulta de España, se han estudiado las tasas de incidencia y prevalencia de un grupo de mujeres que acudieron al hospital para dar a luz.

**SUJETOS Y METODO:** Se estudiaron la seroconversión y la serorreversión de los anticuerpos frente a *H. pylori* en 1.441 mujeres de Guipúzcoa (País Vasco), con edades comprendidas entre 15 y 41 años (media [DE] de 28,5 [3,4] años). Estas mujeres tuvieron un parto después de 1989 y otro segundo entre 2 y 8 años más tarde, obteniéndose una muestra de suero en cada parto. La presencia de anticuerpos frente a *H. pylori* se investigó mediante enzimoinmunoanálisis (Pyloriset® EIA-G New, Finlandia).

**RESULTADOS:** En la primera muestra de suero se detectaron anticuerpos frente a *H. pylori* en 648 mujeres (prevalencia del 45,0%). Veinticuatro de las 793 mujeres que fueron inicialmente seronegativas seroconvirtieron en años posteriores, siendo la tasa anual de infección del 0,77% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,49-1,14%). En 26 mujeres que inicialmente resultaron seropositivas se obtuvo un resultado negativo en la segunda muestra de suero, siendo la tasa anual de serorreversión del 1,03% (IC del 95%, 0,67-1,50%).

**CONCLUSIONES:** Los resultados indican que en nuestro entorno la infección por *H. pylori* es adquirida con frecuencia moderada en adultos. Sin embargo, el hecho de que la tasa de serorreversión sea similar o superior a la de seroconversión apunta a que la prevalencia de la infección por *H. pylori* en la población adulta actualmente está disminuyendo.

**Palabras clave:** *Helicobacter pylori*. Adultos. Seroconversión. Serorreversión. Epidemiología.

Seroconversion and seroreversion rate of *Helicobacter pylori* infection in women attended at hospital for delivery

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** *Helicobacter pylori* infections are acquired primarily during childhood. Nevertheless, infections also develop in the adult population and it is not clear how the cumulative effect of these infections occurs throughout life. With the aim to contribute to the current data on the evolution of *H. pylori* infection in the adult population of Spain, the incidence and prevalence rates in a population of women who went to the hospital for delivery were studied.

**SUJECTS AND METHOD:** The study considered the sero-conversion and sero-reversion of *H. pylori* antibodies in 1441 women from Gipuzkoa (Basque Country, Spain), between 15 and 41 years-old (mean 28.5 [3.4]). These women delivered after September 1989 and had a second childbirth 2 to 8 years later. A serum sample was obtained at the time of each childbirth. Results were determined by enzymoimmunoanalysis (Pyloriset® EIA-G New, Finland).

**RESULTS:** *H. pylori* antibodies were detected in the first serum specimen of 648 women (45.0% prevalence). Twenty-four out of the 793 women who were initially seronegative underwent a seroconversion in successive years, and an annual infection rate of 0.77% (95% CI 0.49-1.14) was estimated. Twenty-six women, who were initially seropositive, yielded negative result in the second serum specimen, which led to an annual sero-reversion rate of 1.03% (95% CI 0.67-1.50).

**CONCLUSIONS:** These results suggest that in our environment, infections by *H. pylori* occur with a moderate frequency in adults. The fact that the sero-reversion rate is similar to or higher than the sero-conversion one suggests that the prevalence of *H. pylori* infection in the adult population is currently decreasing.

**Key words:** *Helicobacter pylori*. Adults. Seroconversion. Seroreversion. Epidemiology.

Este estudio fue realizado gracias a una beca de la Universidad del País Vasco (004.227-EB044/98).

Correspondencia: Dr. E. Pérez Trallero.

Servicio de Microbiología. Hospital Donostia.

P.º Dr. Beguiristain, s/n. 20014 San Sebastián. España.

Correo electrónico: mikrobiol@terra.es

Recibido el 26-11-2002; aceptado para su publicación el 18-2-2003.

*Helicobacter pylori* es una bacteria que coloniza la mucosa gástrica del ser humano. La infección por *H. pylori* constituye un importante problema de salud pública<sup>1,2</sup> por su relación con la enfermedad ulcerosa gástrica y duodenal, así como con el cáncer gástrico, y porque más de la mitad de la población adulta mundial está infectada por esta bacteria.

En los países occidentales la prevalencia de la infección por *H. pylori* aumenta con la edad<sup>3-7</sup>. Este hecho ha recibido dos interpretaciones: en primer lugar, el incremento observado puede ser debido al efecto acumulativo de las infecciones que se producen a lo largo de la vida (efecto edad); una segunda explicación es que este incremento sea debido a un efecto cohorte, es decir, las infecciones por *H. pylori* serían adquiridas en su mayor parte en la infancia y la frecuencia de adquisición sería mayor en décadas anteriores, en las que las condiciones higiénicas eran peores y las infecciones entre niños, más frecuentes<sup>4,5</sup>. Esta posibilidad se ve apoyada por los resultados de diversos estudios que indican que las infecciones por *H. pylori* se adquieren esencialmente durante la infancia<sup>6,8,9</sup>. Sin embargo, también se han observado infecciones en adultos<sup>10</sup> y no se conoce bien hasta qué punto las infecciones que se producen a lo largo de la vida son frecuentes y cómo influyen en el incremento de la seropositividad de la población observado con la edad. El riesgo actual de infección en la población adulta española es desconocido, siendo también mal conocido en la mayoría de los países occidentales. Apenas se han realizado estudios longitudinales que permitan la estimación de este riesgo. Por otra parte, aunque en la bibliografía médica son numerosos los estudios transversales que han analizado la seroprevalencia de *H. pylori* en diferentes poblaciones, no son adecuados para evaluar el riesgo actual de ser infectado. Guipúzcoa es un área con un nivel alto de seroprevalencia<sup>3</sup>, habiéndose detectado anticuerpos frente a *H. pylori* en el 18,7, el 47,4 y el 78% de los sujetos de clase media estudiados con edades de 6-9, 20-29 y 40-49 años, respectivamente. El

estudio serológico longitudinal aquí presentado pretende contribuir a conocer la situación de la infección por *H. pylori* en la población adulta en España, para lo que se ha estudiado la tasa de adquisición y pérdida de esta infección en una población de mujeres adultas.

## Sujetos y método

### Población estudiada

El grupo de población considerado en el estudio incluyó a mujeres que tuvieron un primer parto después de septiembre de 1989 y un segundo parto entre 2 y 8 años después en la Maternidad del Hospital Nuestra Señora de Aránzazu de San Sebastián (Guipúzcoa). Durante el período de estudio, aproximadamente el 65% de los partos de este territorio se produjeron en dicho hospital. Las muestras de suero fueron obtenidas en el contexto de programas de prevención universal que estaban operativos en el momento del parto en nuestro hospital<sup>11</sup>. Dos mil seiscientas veintisiete mujeres cumplieron los requisitos para el estudio disponiéndose de dos muestras de suero, almacenadas a -40 °C. Entre estas mujeres, se seleccionó a las que tenían un período de seguimiento más largo y se estudió la presencia de anticuerpos frente a *H. pylori* en ambas muestras. No se consideró la presencia o ausencia de síntomas gastroduodenales o historia de tratamiento antibiótico para la inclusión de mujeres en el estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital.

### Métodos serológicos

El estudio serológico se realizó mediante un método de enzimoinmunoanálisis que emplea un extracto de antígeno de *H. pylori* y detecta anticuerpos frente a esta bacteria del tipo IgG (Pyloriset® EIA-G New, Orion Diagnóstica, Espoo, Finlandia). La sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo de este método obtenidos en adultos en Holanda fueron del 100, el 79, el 95 y el 100%, respectivamente<sup>12</sup>. En un trabajo previo se realizó una valoración del método serológico en población española y se obtuvieron unos valores para los parámetros antes referidos del 94,3, el 88,9, el 92,2 y el 91,5%<sup>13</sup>. Las pruebas serológicas se realizaron siguiendo las instrucciones del fabricante. A cada suero se le asignó un valor en forma de título de anticuerpos frente a *H. pylori* de acuerdo con una curva estándar efectuada con la media de los valores de absorbercia obtenidos en un fotómetro para microplacas provisto de un filtro de 405 nanómetros, de 4 sueros de referencia con títulos conocidos suministrados con el equipo. Se consideró que se había producido una seroconversión cuando se observó un resultado negativo en la primera muestra y posteriormente se obtuvo un resultado positivo en la segunda muestra, con un aumento de al menos el 100% en el título de anticuerpos frente a *H. pylori*. La serorreversión fue asociada a un resultado positivo en la primera muestra y un resultado negativo en la segunda muestra, con un descenso de al menos el 50% en el título de anticuerpos. Estos criterios se emplearon para excluir falsos diagnósticos de seroconversión o serorreversión durante el seguimiento en aquellos pacientes que registraron títulos cercanos al punto de corte. En todos los casos se confirmó tanto la seroconversión como la serorreversión mediante un reanálisis simultáneo de ambas muestras.

### Análisis estadístico

El estudio estadístico se realizó con el paquete informático Epitable (EpilInfo 6.0, Centers for Disease Control, Atlanta, EE.UU.). Las tasas de incidencia de seroconversión y serorreversión se expresaron como el porcentaje de seroconversiones y serorreversiones que se produjeron entre sujetos que eran inicialmente seronegativos y seropositivos, respectivamente, en relación con el número de personas/año de seguimiento. Se calcularon los intervalos de confianza (IC) binomiales del 95%. Se empleó el análisis de la variancia para comparar los valores medios de las variables cuantitativas (edad, tiempo de seguimiento) considerándose significativos valores de *p* inferiores a 0,05.

## Resultados

La media (desviación estándar) de edad de las 1.441 mujeres incluidas en el estudio fue de 28,5 (3,4) años (intervalo, 15-41) en el momento del primer parto estudiado y de 32,4 (3,4) años (intervalo, 19-46) en el segundo parto. Se detectaron anticuerpos frente a *H. pylori* en la primera muestra de suero de 648 de las 1.441 mujeres (prevalencia del 45,0%). La prevalencia fue del 43,3% (IC del 95%, 39,2-47,4) y del 46,1% (IC del 95%, 42,7-49,5) entre las mujeres de menos y de más de 28 años, respectivamente. El intervalo de tiempo transcurrido entre la extracción de la primera y la segunda muestra de suero fue de 3,9 (0,9) años para las mujeres que presentaron anticuerpos frente a *H. pylori*, así como para las que resultaron seronegativas. El tiempo de seguimiento para las 793 mujeres inicialmente seronegativas fue de 3.126 personas/año, mientras que en las 648 mujeres que fueron inicialmente seropositivas fue de 2.531 personas/año. Veinticuatro mujeres que fueron negativas en la primera muestra de suero seroconvirtieron en la segunda muestra (3,0%). Esto representa una tasa anual de infección de 0,77% (IC del 95%, 0,49-1,14). Veintiséis mujeres que fueron inicialmente seropositivas serorrevertieron en la segunda muestra de suero, siendo la tasa anual de serorreversión del 1,03% (IC del 95%, 0,67-1,50).

No se observaron diferencias significativas en el tiempo transcurrido entre los dos partos en las mujeres que seroconvirtieron ni entre las que serorrevertieron y tampoco entre aquellas que fueron persistentemente positivas o negativas (4,3 [1,2], 4,0 [0,8], 3,9 [0,9] y 3,9 [0,9] años, respectivamente). La tasa de infección anual fue de 0,52% (IC del 95%, 0,21-1,08) para los casos nuevos detectados entre mujeres menores de 28 años, mientras que para las mujeres con edad superior a los 28 años esta tasa fue del 0,95% (IC del 95%, 0,55-1,51). La tasa de serorreversión anual fue del 1,57% (IC del 95%, 0,90-2,53) para las mujeres de menos de 28 años y del 0,66% (IC del 95%, 0,32-1,21) para las de más edad. La media de edad de las mujeres que seroconvirtieron fue mayor que la de aquellas que serorrevertieron (29,2 [3,9] frente a 27,2 [3,1] en el primer parto; *F* = 4,05, *p* = 0,049).

## Discusión

Los resultados de este estudio realizado en mujeres fértiles sanas en un área de Europa Occidental que actualmente presenta un nivel de vida alto y buenas condiciones higiénicas, indican que la tasa de incidencia anual de infección por *H. pylori* en adultos es moderadamente ele-

vada (0,77%). Otros estudios longitudinales realizados en países desarrollados en población adulta registraron tasas de seroconversión más bajas<sup>4,6,14-19</sup>. En este sentido, la excepción es Japón<sup>20,21</sup>, donde la tasa de infección obtenida fue similar o ligeramente superior a la encontrada en este trabajo. En Finlandia<sup>4,15</sup>, Dinamarca<sup>16</sup>, Holanda<sup>14</sup>, Australia<sup>17</sup> o en EE.UU.<sup>6,18</sup> la tasa de seroconversión fue del 0,5% o menor. Por el contrario, en Japón la tasa de incidencia anual observada en dos estudios fue del 0,8 y del 1%, respectivamente<sup>20,21</sup>. En España, tal como ocurre en Japón, la prevalencia de la infección observada en diversos estudios<sup>3,22,23</sup> es también superior a la registrada en los países desarrollados anteriormente citados. Si asumimos que la tasa de incidencia anual en adultos es del 0,77%, y suponiendo que esta tasa permanezca al mismo nivel durante toda la vida, cabría pensar que el incremento asociado a la edad, que los estudios de seroprevalencia de anticuerpos frente a *H. pylori* ponen de manifiesto en la población adulta española, está asociado mayoritariamente con nuevas infecciones adquiridas por adultos (efecto edad).

La tasa de serorreversión observada en este estudio fue similar a las descritas en otros países desarrollados<sup>10,16,21</sup>. La serorreversión puede ser consecuencia de infecciones por *H. pylori* transitorias, lo que ocurre frecuentemente en niños<sup>10,24,25</sup>; también puede estar asociada a tratamientos antibióticos, instaurados con el objetivo de erradicar *H. pylori*<sup>26</sup> o de tratar otras infecciones concurrentes y no relacionadas con este microorganismo<sup>21,25,27</sup>; finalmente, la atrofia gástrica fruto de una gastritis crónica mantenida durante décadas también se ha asociado a serorreversión en pacientes ancianos<sup>1,10,21,24</sup>.

Las tasas de serorreversión registradas fueron similares o superiores a las de seroconversión. Un balance similar entre serorreversión y seroconversión se ha observado en otros estudios realizados en países desarrollados<sup>10,16,21</sup>, lo que apoya la existencia de un efecto cohorte. Sin embargo, el hecho de que se haya recogido en este estudio una tasa de incidencia moderadamente elevada indica la existencia de otros factores más complejos que los que pueden ser explicados únicamente mediante el efecto cohorte. En este sentido, nuestros hallazgos son similares a los de Kumagai et al<sup>21</sup> en Japón. Por tanto, en la actualidad tanto el efecto cohorte como el efecto edad tienen un papel en la epidemiología de la infección por *H. pylori* en nuestra área. La prevalencia de los anticuerpos frente a *H. pylori* en la población española<sup>3,22,23</sup> es mayor que la registrada en otros países industrializados de Europa Occidental y Norteamérica. Esto es probablemente de-

bido a que las condiciones higiénicas y sanitarias eran menos estrictas en décadas pasadas. En EE.UU. se ha empleado un modelo matemático para estimar la transmisión de la infección por *H. pylori*. Desde la Guerra Civil, en el siglo xix, se ha asistido a un progresivo descenso en la prevalencia de la infección. En la actualidad, los niveles registrados son tan bajos que se espera que la incidencia y la prevalencia de la infección continúen disminuyendo en un futuro previsible sin ninguna intervención dirigida<sup>28</sup>. Globalmente, los resultados obtenidos en el presente estudio indican que, en nuestra área, la prevalencia de la infección por *H. pylori* experimenta también una tendencia al descenso, como se ha observado en otros países desarrollados<sup>4,5,21,24</sup>. El presente estudio se ha efectuado con mujeres admitidas en el hospital por parto y no debido a condiciones patológicas. Por ello, creemos que los resultados obtenidos son indicativos de lo que ocurre en nuestra área geográfica en población adulta. Sin embargo, presenta las limitaciones propias de la población incluida (exclusivamente mujeres con al menos dos hijos e incluyendo a las de mayor período de seguimiento) y de la falta de algunos datos, como los posibles tratamientos antibióticos intercurrentes que pudieran haber influido en los resultados. Este tipo de limitaciones, por otra parte, no son ajena a las de otros estudios seroepidemiológicos, por lo que la comparación de estos resultados con los de otros estudios debe hacerse con esta salvedad<sup>6,10,16,20</sup>.

En la población estudiada las infecciones por *H. pylori* se producen con moderada frecuencia en adultos. Sin embargo, el hecho de que la tasa de serorreversión sea superior a la de seroconversión indica que, en la actualidad, la prevalencia de la infección por *H. pylori* en la población adulta está disminuyendo.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Smith KL, Parsonnet J. *Helicobacter pylori*. En: Evans S, Brachman PS, editors. Bacterial infections of humans. Epidemiology and control. 3rd ed. New York: Plenum Publishing Corporation, 1998; p. 337-52.
- Graham DY. *Helicobacter pylori* infection is the primary cause of gastric cancer. *J Gastroenterol* 2000;35(Suppl 12):90-7.
- Cilla G, Pérez-Trallero E, García-Bengoechea M, Marimón JM, Arenas JL. *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiological study in Gipuzkoa, Basque Country, Spain. *Eur J Epidemiol* 1997;13:945-9.
- Kosunen TU, Aromaa A, Knekt P, Salomaa A, Rautelin H, Lohi P, et al. *Helicobacter* antibodies in 1973 and 1994 in the adult population of Vammala, Finland. *Epidemiol Infect* 1997;119:29-34.
- Banatvala N, Mayo K, Megraud F, Jennings R, Deeks JJ, Feldman RA. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* 1993;168:219-21.
- Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, Miller CC, Reddy SG, Srinivasan SR, et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet* 2002;359:931-5.
- Martín de Argila C, Boixeda D, Canton R, Mir N, Rafael L, Gisbert J, et al. *Helicobacter pylori* infection in a healthy population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:1165-8.
- Miyaji H, Azuma T, Ito S, Abe Y, Geijo F, Hashimoto N, et al. *Helicobacter pylori* infection occurs via close contact with infected individuals in early childhood. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:257-62.
- Rothenbacher D, Bode G, Berg G, Knaye U, Gonser T, Adler G, et al. *Helicobacter pylori* among preschool children and their parents: evidence of parent-child transmission. *J Infect Dis* 1999;179:398-402.
- Xia HH-X, Talley NJ. Natural acquisition and spontaneous elimination of *Helicobacter pylori* infection: clinical implications. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1780-7.
- Pérez-Trallero E, Cilla G, Dorronsoro M, Sáenz Domínguez JR. Rubella in Guipúzcoa (Basque country, Spain). Four-year serosurvey. *Eur J Epidemiol* 1991;7:183-7.
- Van de Wouw BAM, De Boer WA, Jansz AR, Roymans RTJM, Staals APG. Comparison of three commercially available enzyme-linked immunosorbent assays and biopsy-dependent diagnosis for detecting *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Microbiol* 1996;34:94-7.
- Juncal AR, Garea MT, Cid A, Peñalver MD, Vázquez R, Montero E, et al. Evaluación de cuatro enzimoinmunoanálisis comerciales para el diagnóstico serológico de la infección por *Helicobacter pylori*. *Enf Infect Microbiol Clín* 1998;16:185-9.
- Kuipers EJ, Peña AS, van Kamp G, Uytterlinde AM, Pals G, Pels NFM, et al. Seroconversion for *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:328-31.
- Sipponen P, Kosunen TU, Samloff IM, Heinonen OP, Siurala M. Rate of *Helicobacter pylori* acquisition among Finnish adults: a fifteen year follow-up. *Scandinavian J Gastroenterol* 1996;31:229-32.
- Rosenstock S, Jorgensen T, Andersen L, Bonnevie O. Seroconversion and seroreversion in IgG antibodies to *Helicobacter pylori*: a serology based prospective cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:444-50.
- Cullen DJE, Collins BJ, Christiansen KJ, Epis J, Warren JR, Surveyor I, et al. When is *Helicobacter pylori* infection acquired? *Gut* 1993;34:1681-2.
- Parsonnet J, Blaser MJ, Pérez-Pérez GI, Hargrett-Bean N, Tauxe RV. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterol* 1992;102:41-6.
- Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 (Suppl 2):45-51.
- Malaty HM, Kumagai T, Tanaka E, Ota H, Kiyosawa K, Graham DY, et al. Evidence from a nine-year birth cohort study in Japan of transmission pathways of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Microbiol* 2000;38:1971-3.
- Kumagai T, Malaty HM, Graham DY, Hosogaya S, Misawa K, Furihata K, et al. Acquisition versus loss of *Helicobacter pylori* infection in Japan: results from a 8-year birth cohort study. *J Infect Dis* 1998;178:717-21.
- Rodrigo L, Riestra S, Fernández-Rodríguez E, Fernández-Velázquez MR, García-Alonso S, Lauter ME. Epidemiological study of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the general population in Asturias, Spain. *Rev Esp Enferm Digest* 1997;89:517-22.
- Navarro M, Calvet X, Font B, Sanfeliu I, Segura F. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the Vallés Occidental, Catalonia. *Clin Microbiol Infect* 1999;5:704-6.
- Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:559-78.
- Redlinger T, O'Rourke K, Goodman KJ. Age distribution of *Helicobacter pylori* seroprevalence among young children in a United States/Mexico border community: evidence for transitory infection. *Am J Epidemiol* 1999;150:225-34.
- Lerang F, Haug JB, Moum B, Mowinkel P, Berge T, Ragnhildstveit E, et al. Accuracy of IgG serology and other tests in confirming *Helicobacter pylori* eradication. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:710-5.
- Harris A, Misiewicz JJ. Incidental eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1997;349:59.
- Rupnow MFT, Shacter RD, Owens DK, Parsonnet J. A dynamic transmission model for predicting trends in *Helicobacter pylori* and associated diseases in the United States. *Em Infect Dis* 2000;6:228-37.