

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD

Seroprevalencia de *Helicobacter pylori* en participantes de estudios clínicos del National Institutes of Health (NIH) de Estados Unidos de Norteamérica (EUA)



TESIS

Que para obtener el grado de
Maestro en Ciencias de la Salud

Presenta:

Boris Calderón Barajas

Hermsillo, Sonora

Diciembre de 2016

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



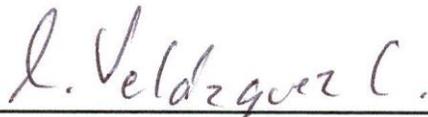
**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

FORMA DE APROBACIÓN

Los miembros del Jurado Calificador designado para revisar el trabajo de Tesis de **Boris Calderón Barajas**, lo han encontrado satisfactorio y recomiendan que sea aceptado como requisito parcial para obtener el grado de Maestría en Ciencias de la Salud.



Dr. Carlos Arturo Velázquez Contreras
Director Académico

Dra. Adriana Garibay Escobar
Secretario

Dr. Humberto Francisco Astiazarán García
Vocal



Dr. Eduardo Ruiz Bustos
Suplente

DEDICATORIA

A mi esposa e hija que me han apoyado a seguir preparándome.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Carlos Velázquez Contreras, Adriana Garibay Escobar, Humberto Astiazarán y Eduardo Ruiz Bustos por brindarme su apoyo para llevar a cabo la maestría.

A los miembros del NIH que han integrado y conformado la base de datos BTRIS, especialmente Andrea Beri y Khalid Raid por las discusiones constructivas para optimizar la base de datos de *H. pylori*

A la División de Ciencias Biológicas y de la Salud por abrirme las puertas a su casa de estudios.

Este proyecto de investigación fue apoyado por el Centro Clínico del Instituto Nacional de la Salud de EUA (Intramural Grant Clinical Center, NIH).

ÍNDICE

	Página
Lista de Tablas	VI
Lista de Figuras	VII
Objetivos	VIII
Objetivo General.....	VIII
Objetivos Particulares.....	VIII
Resumen	1
Introducción	2
Antecedentes Bibliográficos	3
Epidemiología.....	3
Diagnóstico de <i>H. pylori</i>	6
Pruebas Invasivas.....	7
Pruebas no Invasivas.....	10
Métodos Diagnósticos de <i>H. pylori</i> Útiles Para el Monitoreo Epidemiológico ...	13
Planteamiento del problema	15
Materiales y Métodos	16
Diseño del Estudio.....	16
Selección de la Base de Datos.....	16
Análisis Estadístico.....	17
Resultados	18
Conformación de la Base de Datos BTRIS.....	18
Distribución Demográfica de la Base de Datos BTRIS.....	18
Seroprevalencia de <i>H. pylori</i> y Asociaciones Demográficas.....	28
Cambios y Tendencias de Seroprevalencia a <i>H. pylori</i> en Grupos Raciales y Étnicos en Relación al tiempo.....	28
Seroprevalencia de <i>H. pylori</i> y Asociaciones por Grupos de Edad.....	36
Seroprevalencia de <i>H. pylori</i> Actual (2011 al 2015) y Asociaciones Demográficas.....	36

Discusión y Conclusiones	42
Bibliografía	44
Apéndice I	53
Apéndice II	54
Apéndice III	56

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
I	Comparación de métodos diagnósticos para detección de <i>H. pylori</i>	9
II	Distribución demográfica y seroprevalencia de <i>H. pylori</i> (1996-2015)	20
III	Distribución racial dentro del grupo étnico y seroprevalencia de <i>H. pylori</i>	22
IV	Factores de riesgo para seropositividad de <i>H. pylori</i> (1996-2015)	30
V	Porcentaje de contribución racial y étnica por año (1996-2015)	33
VI	Seropositividad de <i>H. pylori</i> y probabilidades por grupo de edad (2011-2015)	38

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Pruebas invasivas y no invasivas para el diagnóstico de <i>H. pylori</i>	8
2	Criterios de selección para diseñar la base de datos de resultados de laboratorio para <i>H. pylori</i>	19
3	Distribución geográfica de la base de datos BTRIS para evaluar seroprevalencia de <i>H. pylori</i>	23
4	Distribución demográfica y seroprevalencia de <i>H. pylori</i> por estado de EUA	24
5	Distribución de resultados serológicos por año y grupo racial/étnico de la base de datos BTRIS	25
6	Distribución de la base de datos BTRIS por edad	27
7	Asociaciones demográficas de seroprevalencia de <i>H. pylori</i> (1996 a 2015)	29
8	Seroprevalencia de <i>H. pylori</i> total por año de estudio	31
9	Seroprevalencia de <i>H. pylori</i> por grupo racial/étnico en intervalos de cinco años de estudio	34
10	Seroprevalencia de <i>H. pylori</i> por regresión lineal para grupos raciales/étnicos en intervalos de cinco años de estudio	35
11	Comparación de seroprevalencia de <i>H. pylori</i> en individuos de <50 y ≥50 años de edad	37
12	Seroprevalencia de <i>H. pylori</i> actual (2011 al 2015) y asociaciones demográficas	41

OBJETIVOS

Objetivo General

Identificar la seroprevalencia actual de *H. pylori* en participantes de estudios clínicos del NIH en EUA.

Objetivos Particulares

1. Determinar la seroprevalencia de *H. pylori* de los registros de estudios clínicos del NIH.
2. Realizar comparaciones de seroprevalencia por grupo demográfico (sexo, edad, raza y grupo étnico) para determinar asociaciones y tendencias.
3. Comparar la seroprevalencia actual en EUA con los datos publicados a nivel nacional derivados de las encuestas de salud NHANES 1988-1991 y NHANES 1999-2000.

RESUMEN

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infecta la mucosa gástrica de los humanos por transmisión oral-oral o fecal-oral. Al adquirirse la infección, puede persistir de forma asintomática o inducir síntomas asociados a gastritis, úlcera péptica y complicaciones. Si bien la infección por *H. pylori* sigue siendo frecuente en todo el mundo, su prevalencia ha disminuido substancialmente. Aunque se pronostica una disminución en la seroprevalencia por *H. pylori*, se desconoce el panorama serológico actual. Objetivos: Identificar la seroprevalencia actual de *H. pylori* en Estados Unidos de Norteamérica (EUA) para determinar tendencias y diferencias entre grupos demográficos. Se realizó un estudio retrospectivo evaluando resultados serológicos de *H. pylori* junto con datos demográficos provenientes de la base de datos de participantes en estudios clínicos del Instituto Nacional de la Salud en EUA. Se evaluó una base de datos compuesta por 3,366 participantes con resultados serológicos positivos para *H. pylori* (1996-2015). La seroprevalencia observada a nivel nacional fue del 25%, sin mostrar una disminución estadísticamente significativa en los últimos 20 años. Evaluación por grupo racial y étnico mostró a caucásicos con baja seroprevalencia (18%), mientras afroamericanos e hispanos/latinos presentaron la más alta (33% y 51%, respectivamente). No se observaron diferencias de seroprevalencia dentro de grupos raciales o étnicos por grupos de edad (<50 y ≥50 años). El único grupo que mostró una reducción de seroprevalencia a *H. pylori* a lo largo de 20 años fueron los afroamericanos mientras que los demás grupos se mantuvieron sin cambios durante este tiempo. Definir la seroprevalencia actual de *H. pylori* y sus asociaciones utilizando bases de datos clínicas digitalizadas permitirá comprender patrones y tendencias epidemiológicas con el objetivo de mejorar las futuras políticas de salud.

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori es una bacteria gram-negativa de forma espiral que se transmite vía oral-oral o fecal-oral, y perturba la mucosa gástrica afectando a la mitad de la población a nivel mundial (Parsonnet y col., 1999; Pounder y col., 1995). Una vez adquirida la infección, la bacteria persiste de forma asintomática o en su caso puede inducir sintomatología (Chey y col., 2007). Las afectaciones asociadas a *H. pylori* están focalizadas al tracto digestivo ocasionando cuadros de gastritis aguda, gastritis crónica, úlcera péptica, y complicaciones a falta de tratamiento oportuno, como es el sangrado del tubo digestivo, adenocarcinoma gástrico y linfoma asociado a mucosas (De Koster y col., 1994; Go, 2002; Parsonnet y col., 1994; Peterson, 1991; Suerbaum y col., 2002; Walsh y col., 1995; Warren, 2000).

Antes del descubrimiento de *H. pylori* por cultivo en 1982 (Marshall y col., 1984), las causas de úlcera péptica se relacionaban al consumo de alimentos con abundantes irritantes o ácidos y estilos de vida asociados al estrés. En ese tiempo la mayoría de los pacientes eran tratados con medicamentos destinados a disminuir la acidez gástrica sin un tratamiento efectivo para brindar una cura definitiva. Aunque estos medicamentos controlaban los síntomas de la enfermedad, no trataban la infección y sus complicaciones a largo plazo. Con el uso de los antibióticos introducidos a partir de 1990, fue posible erradicar la infección en la mayoría de los individuos afectados por esta enfermedad (Chey y col., 2007; Malfertheiner y col., 2007; Peterson, 1991; Walsh y col., 1995).

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Epidemiología

Los datos de prevalencia a nivel mundial, muestran una alta variabilidad en relación a diversos elementos como son la región geográfica, raza, edad y factores socioeconómicos (Malaty y col., 1994; Pounder y col., 1995). Sin embargo, a partir de la introducción de antibióticos en el tratamiento contra *H. pylori* y cambios en las políticas de salud pública e higiene en los últimos años, se ha reportado una tendencia decreciente en la prevalencia de *H. pylori* a nivel mundial (Chey y col., 2007).

En países en desarrollo, *H. pylori* constituye un problema de salud pública debido a que su alta prevalencia exige la aplicación de intervenciones oportunas para disminuir sus complicaciones. Dentro de los planes en materia de salud pública, existen estrategias a corto y largo plazo. Mientras las estrategias a largo plazo están encaminadas al desarrollo de vacunas que brinden una efectiva protección contra *H. pylori*, las estrategias a corto plazo se enfocan en el diagnóstico y tratamiento oportuno para erradicar en su totalidad la infección en individuos con alto riesgo a desarrollar úlcera péptica o cáncer gástrico (Chey y col., 2007; Malfertheiner y col., 2007).

A nivel mundial existen varias cepas de *H. pylori* que difieren en virulencia, lo cual aunado a factores vinculados al hospedero y al ambiente determinan diferencias en la presentación de la enfermedad. Factores sociodemográficos (edad, raza y género) y socioeconómicos (países en desarrollo y desarrollados) influyen importantemente en la incidencia y prevalencia de la infección por *H. pylori* (Malaty y col., 1994; Pounder y col., 1995). La prevalencia en general es alta en países en desarrollo y baja en países desarrollados. Sin embargo, dentro de un mismo país pueden existir amplias variaciones de prevalencia entre poblaciones urbanas de mayor nivel económico, y rurales. Las principales

razones de estas variaciones, están sujetas a las diferencias socioeconómicas entre poblaciones (Pounder y col., 1995). La infección es más frecuente o adquirida en etapas tempranas de la vida principalmente en países en desarrollo (Malaty y col., 1994; Pounder y col., 1995). Existen varios factores que incrementan la prevalencia general de la infección, como son la falta de higiene, carencia de agua potable y sobrepoblación.

Los datos de prevalencia de infección por *H. pylori* a nivel mundial indican ser mayores al 50%, y las tasas de seropositividad aumentan progresivamente con la edad hasta llegar a alrededor del 80% antes de los 50 años (Go, 2002; Pounder y col., 1995; Torres y col., 1998). Estudios epidemiológicos evaluando la prevalencia y factores de riesgo asociados con infección por *H. pylori* en niños, han demostrado variaciones a nivel mundial que van desde el 9% hasta el 70% dentro de los primeros 10 a 15 años de edad, indicando una alta asociación de prevalencia secundaria a deficientes medidas higiénicas, sobrepoblación, bajo nivel educativo y socioeconómico (Magalhaes Queiroz y col., 2006). En los países desarrollados como en el caso de los Estados Unidos de Norteamérica (EUA), la evidencia de infección en los infantes es baja (10%), pero incrementa en la etapa adulta (50%) (Pounder y col., 1995). Diferencias de seroprevalencia en EUA son más evidentes en los grupos étnicos especialmente en la población Afro-americana (AA) (44-53%) y la Hispana (38-64%) en comparación con la población blanca anglosajona (14-26%) (Everhart y col., 2000; Grad y col., 2012; Smoak y col., 1994). Un reciente estudio prospectivo evaluando adultos en EUA, identificó una disminución en la seroprevalencia de *H. pylori* del 71 al 49% en un periodo de seguimiento de 11 años. También se observó que individuos nacidos antes de 1920 mostraron mayor seropositividad en comparación con individuos con fecha de nacimiento posterior a 1980 (73 y 22% respectivamente) (Carmack y col., 2009). Estos datos apuntan a una transición epidemiológica de *H. pylori* a la baja en las últimas décadas. Sin embargo, estos reportes solo cubren

pequeños grupos, regiones o comunidades de estudio, limitando su utilidad para evaluar el panorama a nivel nacional en EUA.

Los reportes en seroprevalencia de *H. pylori* en EUA varían desde el 20% hasta el 40% (Carmack y col., 2009; Chey y col., 2007; Epplein y col., 2012; Everhart y col., 2000; Grad y col., 2012; Krueger y col., 2015; Malaty y col., 2002). La amplia variación en seroprevalencia dentro de EUA puede ser el resultado de las características de dichos estudios, los cuales se han basado en encuestas y estudios que incluyen regiones o comunidades con variaciones en raza y grupos étnicos (Epplein y col., 2012; Everhart y col., 2000; Grad y col., 2012; Malaty y col., 2002; Perez-Perez y col., 2005). Los únicos estudios que han reportado la seroprevalencia de *H. pylori* a nivel nacional de una forma homogénea y sistemática en los EUA provienen de la Encuesta Nacional de Evaluación en Salud y Nutrición [National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)] (CDC, 2015). Desafortunadamente, la NHANES solamente incluyó la evaluación serológica de *H. pylori* dentro de sus parámetros de estudio en las encuestas desarrolladas de 1988-1991 y 1999-2000 (Everhart y col., 2000; Grad y col., 2012; Krueger y col., 2015). Debido a la falta de continuación en el seguimiento serológico de *H. pylori* en encuestas NHANES subsecuentes, la seroprevalencia de *H. pylori* actual en EUA está basada en encuestas desarrolladas hace más de 15 años (Everhart y col., 2000; Grad y col., 2012; Krueger y col., 2015), por lo cual estas bases de datos no son útiles para determinar cambios o tendencias en seroprevalencia a nivel nacional en los últimos 20 años.

México ha mostrado una alta seroprevalencia de *H. pylori* (Alvarado-Esquivel, 2013a; 2013b; 2013c; Belkind-Gerson y col., 2001; Calva-Rodríguez y col., 2006; Camargo y col., 2004; Field, 2009; Paniagua-Contreras y col., 2007; Porras y col., 2013; Redlinger y col., 1999; Torres y col., 1998; Torres y col., 2005), con reportes a nivel nacional mostrado una prevalencia del 66% en la

población general. La seroprevalencia incrementa rápidamente durante la primera década de edad, mostrando una seroprevalencia del 80% a partir de los 25 años de edad y manteniéndose constante durante las siguientes etapas de la vida (Torres y col., 1998). A pesar de que México tiene regiones con distintos niveles de desarrollo económico y social (urbano y rural), no se han encontrado grandes diferencias en relación a la prevalencia de *H. pylori* dentro del país. La población adulta muestra una seroprevalencia del 66% (desviación estándar 10.05) y mientras la población infantil representa el 27% (desviación estándar 12.18) derivado de reportes en distintas regiones del país (Alvarado-Esquivel, 2013a; 2013b; 2013c; Belkind-Gerson y col., 2001; Calva-Rodríguez y col., 2006; Camargo y col., 2004; Paniagua-Contreras y col., 2007; Porras y col., 2013; Redlinger y col., 1999; Torres y col., 1998; Torres y col., 2005). Lo cual indica que los datos de prevalencia reportados de distintas regiones de México, proporcionan una visión aproximada del panorama nacional.

Diagnóstico de *H. pylori*

Existen diversas pruebas diagnósticas en la clínica para la detección de *H. pylori*, por lo cual es importante resumir los distintos métodos, utilidad, ventajas y limitantes de cada prueba para poder comprender la selección de ciertos métodos diagnósticos para realizar estudios epidemiológicos.

Las pruebas diagnósticas para la detección de infección por *H. pylori* se dividen en: *Pruebas invasivas* (requiriendo abordaje endoscópico para la obtención de una o más biopsias de tejido gástrico) y *Pruebas no invasivas* (obteniendo muestras de fácil acceso sin intervención especializada). Las metodologías aprobadas por la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA), El Colegio Americano de Gastroenterólogos (AGC) y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas están divididas en: *Directas* (cultivo o identificación microscópica del organismo), y las *Indirectas* (utilizando la ureasa que produce la bacteria, antígenos fecales, o la identificación de anticuerpos

contra antígenos de *H. pylori* en suero) (**Figura 1**) (Chey y col., 2007; Malfertheiner y col., 2007).

Pruebas Invasivas

Se consideran dentro éstas como metodologías directas:

Cultivo. Aislamiento de *H. pylori* por cultivo de una biopsia es la evidencia directa de infección activa, permitiendo además la prueba de susceptibilidad a antibióticos para su manejo efectivo. Sin embargo, la sensibilidad de este método es limitado por varios factores que incluyen: el sitio de la biopsia, viabilidad del organismo para mantenerse vivo antes de ser cultivado, falta de condiciones adecuadas de cultivo. Estos factores dificultan el manejo adecuado y aceptación de la muestra por parte de los laboratorios clínicos (4) (**Tabla I**).

Histopatología. Similar al cultivo, la detección de *H. pylori* en cortes histológicos de biopsias gástricas es considerado diagnóstico de infección activa. Sin embargo, la sensibilidad del método en lo general está limitada por factores similares al método de cultivo. Se han diseñado métodos de inmunofluorescencia que mejoran la sensibilidad y minimizan la reacción cruzada con otras cepas de *Helicobacter* (*H. heilmanni*) (Riba y col., 2011) (**Tabla I**).

Entre las metodologías indirectas invasivas se pueden encontrar:

Prueba rápida de ureasa. Está basada en un indicador colorimétrico sensible al cambio de pH mediado por la presencia de ureasa (enzima producida por *H. pylori*) que metaboliza la conversión de urea a amonio y dióxido de carbono. Las muestras son sumergidas en medio de cultivo Stuart (conteniendo 2% urea y rojo fenol). Al incrementar el pH, secundario a la conversión de urea a amonio por medio de la ureasa de *H. pylori*, ocurre un cambio en el color de la solución llevándolo de amarillo (pH 6.8) a rosa (pH 8.2). Esta prueba es

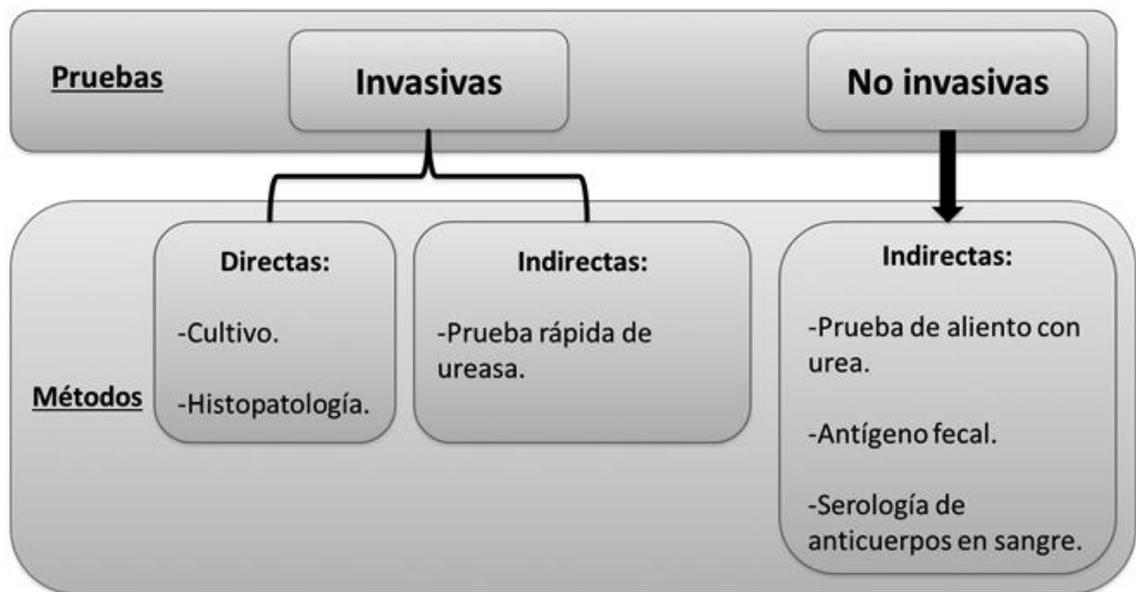


Figura 1. Pruebas invasivas y no invasivas para el diagnóstico de infección por *H. pylori*. El diagrama muestra los distintos métodos utilizados (métodos directos o indirectos).

Tabla I. Comparación de métodos diagnósticos para detección de *H. pylori*.

Prueba	Sens. (%)	Espec. (%)	VPP (%)	Ventajas	Limitaciones	
Prueba rápida de ureasa	>98	99	100	Infección activa, rápida y económica.	Sensibilidad afectada por sitio de biopsia, uso de antiácidos, antibióticos, ureasa de otras especies.	+
Histopatología	>95	>95	100	Infección activa.	Sensibilidad afectada por sitio de biopsia, especificidad afectada por presencia de bacterias no patógenas gram-negativas en mucosa gástrica.	+++
Cultivo	90	100	100	Infección activa, prueba de susceptibilidad a antibióticos.	Sensibilidad afectada por sitio de biopsia, mal manejo de muestra, alto costo.	+++
PCR	100	98	98	Infección activa, alta sensibilidad y especificidad.	No normalizada, fase experimental.	++
Prueba de aliento con urea	>90	90-95	88	Infección activa y corroboración de erradicación.	Uso de antiácidos y antibióticos, presencia de ureasa de otras especies y disponibilidad variable.	++/+++
Antígenos fecales	90-95	90-95	84	Infección activa, corroboración de erradicación, económico, uso pediátrico y adultos, fácil recolección.	Uso de antiácidos y antibióticos, dependiente de visita subsecuente del paciente.	++
Serología	80-95	75-80	64	Fácil obtención, económico, fármacos no afectan interpretación, buen predictor en alta prevalencia, monitoreo epidemiológico.	Carece de diferenciación entre infección activa e inmunidad previa, bajo VPP, no útil para monitoreo post-tratamiento.	+
Sens=Sensibilidad Espec=Especificidad VPP= valor positivo predictivo Costo: +, bajo; ++, intermedio; +++, alto						

Fuentes: (Andersen y col., 1992; Brandi y col., 2006; Chey, 2000; Dore y col., 2004; Evans y col., 1989; Gisbert y col., 2004; Goossens y col., 1992; Klein y col., 1996; Lam y col., 1998; Loy y col., 1996; Solnick, 2003; Vakil y col., 2000).

considerada de primer elección debido a su bajo costo y rápida detección de actividad de ureasa (Lam y col., 1998) (**Tabla I**).

Reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR). Evaluación molecular en biopsias para la presencia de *H. pylori* por RT-PCR es un método nuevo y prometedor con alta sensibilidad y especificidad (Brooks y col., 2004; Schabereiter-Gurtner y col., 2004). Sin embargo, este método contiene las mismas limitaciones de una biopsia, además de la falta de disponibilidad en laboratorios clínicos y aprobación final de la Administración de Alimentos y Fármacos (Food and Drug Administration, FDA, EUA) para ser utilizado en el diagnóstico clínico (actualmente se encuentra restringido a uso de investigación) (**Tabla I**).

Pruebas no Invasivas

Al igual que las primeras, éstas también se dividen en metodologías indirectas y directas, encontrándose entre las primeras:

Prueba de aliento con urea. Similar a la prueba rápida de ureasa, siendo el principio de este método la producción de ureasa por parte de *H. pylori* y un indicador de infección activa. El paciente ingiere una preparación que contiene urea marcada con isotopo de carbono no radioactivo (C^{13}) (Klein y col., 1996). Muestras de aliento (antes y después de la administración de urea marcada) son recolectadas en bolsas especiales, y posteriormente analizadas en un espectrofotómetro que determina la presencia de dióxido de carbono¹³, indicando la transformación positiva o negativa de urea a amonio por medio de la liberación de C^{13} . La sensibilidad y especificidad para la detección de infección activa por *H. pylori* es >93%, aunque existe riesgo de reacción cruzada con otros organismos productores de ureasa (*H. heilmannii*, *Staphylococcus leei*, *Actinomyces naeslundii*, *Streptococcus salivarius*) (Brandi y col., 2006; Chey, 2000; Gisbert y col., 2004; Solnick, 2003). Este método diagnóstico permite

determinar la eficacia del tratamiento posterior a la terminación de la terapia. A pesar de su excelente determinación, su utilidad está limitada a individuos que no se encuentren en tratamiento activo con fármacos que inhiben la secreción de ácido gástrico, o bajo tratamiento con antibiótico al menos 14 días antes de la prueba. La prueba de aliento con urea no se encuentra aprobada por la FDA para menores de 18 años de edad (**Tabla I**).

Antígeno fecal. El método para detectar antígenos de *H. pylori* en muestras fecales se basa en ensayos inmuno-enzimáticos. Antígenos de *H. pylori* solamente son identificados si la bacteria se encuentra presente determinando infección activa (Dore y col., 2004; Vakil y col., 2000). Para determinar resolución de infección posterior a tratamiento efectivo, el abordaje es similar a la prueba de aliento con urea (se realiza la prueba 4 semanas posteriores a la última dosificación del tratamiento) debido a que los antígenos de *H. pylori* continúan siendo desechados de organismos muertos ocasionando resultados falsos positivos. Existen diversos métodos comerciales aprobados por la FDA para la detección de antígenos fecales para *H. pylori*, sin embargo, los que utilizan anticuerpos monoclonales poseen mejor sensibilidad y especificidad (> 90%) (Chey y col., 2007; Dore y col., 2004; Malfertheiner y col., 2007). Igual que los métodos anteriores, se requiere la interrupción de fármacos que inhiben la acidez gástrica y antibióticos dos semanas antes de la prueba. Aunque la recolección de esta muestra es considerada de fácil acceso, los pacientes evitan este tipo de pruebas, o no entregan la muestra en visitas subsecuentes (**Tabla I**).

Serología de anticuerpos en sangre. La detección de anticuerpos (isotipo IgG) contra *H. pylori* es la prueba más utilizada para el diagnóstico de infección por *H. pylori* por ELISA o aglutinación, debido a la fácil obtención de la muestra (sin requerir visitas subsecuentes o estancias prolongadas para la toma de la muestra) (Goossens y col., 1992). Este método resulta ser muy atractivo

para la evaluación inmediata del paciente, ya que no es afectado por el uso de fármacos que alteren la secreción de ácidos gástricos ni por antibióticos. A pesar de sus ventajas, la prueba serológica para la detección de anticuerpos contra *H. pylori* debe ser interpretada con precaución, debido a que carece de diferenciación entre infección activa o memoria inmunológica secundaria a una exposición, proporcionando un bajo valor predictivo positivo (PPV), impidiendo predecir infección activa. La sensibilidad y especificidad de la serología varían desde 76 - 85% y 79 - 90%, respectivamente. La detección de anticuerpos contra *H. pylori* de isotipo IgM e IgA, no están actualmente aprobados por la FDA debido a su baja sensibilidad y especificidad. La utilidad de cualquier prueba de detección serológica para *H. pylori* está condicionada a los antígenos utilizados. Existen tres tipos de preparaciones de antígenos para la detección de *H. pylori* con alta sensibilidad y especificidad: 1) antígenos de lisados o sonicación de *H. pylori*; 2) antígenos de *H. pylori* fraccionados por extracción en glicina o termo-resistentes; 3) antígenos de ureasa o proteína de 120 kDa de *H. pylori* (Andersen y col., 1992; Dunn y col., 1990; Evans y col., 1989; Perez-Perez y col., 1988). Sin embargo, cada preparación de antígenos ha mostrado diferencias en sensibilidad y especificidad (Loy y col., 1996) (**Tabla I**).

Basados en las limitaciones de la prueba serológica, las indicaciones por parte de la AGA y AGC sugieren que los métodos serológicos no sean utilizados para establecer el diagnóstico de infección activa (Chey y col., 2007). Indican que, para disminuir el diagnóstico incorrecto y terapia innecesaria, se debe limitar la serología mediante la promoción de pruebas enfocadas en diagnosticar infección activa (prueba de aliento con urea y antígenos fecales) en pacientes con sospecha clínica de infección por *H. pylori*. Existen excepciones donde la prueba serológica es altamente recomendada: monitoreo epidemiológico, úlceras gástricas con sangrado activo, atrofia gástrica, linfoma asociado a mucosas y casos donde otros métodos no invasivos pudieran dar resultados falsos negativos (uso de antiácidos o antibióticos).

Métodos Diagnósticos de *H. pylori* Útiles Para el Monitoreo Epidemiológico

En la actualidad, la selección de la prueba para la detección de *H. pylori*, depende en gran medida de la disponibilidad y el costo de la prueba; además del enfoque requerido (diagnóstico de infección o corroboración de erradicación efectiva posterior al tratamiento). Adicionalmente, existen otros factores que influyen en la elección de la prueba, tales como la prevalencia de la infección en la población, probabilidad de la infección antes del análisis y diferencias en la realización de la prueba. El método más apropiado para identificar individuos con infección activa es la prueba de antígenos fecales de *H. pylori* debido su alta sensibilidad, especificidad, valor positivo predictivo, bajo costo y amplia disponibilidad en laboratorios clínicos. Sin embargo, los pacientes evitan este tipo de pruebas o no entregan la muestra en visitas subsecuentes limitando el diagnóstico, tratamiento oportuno y monitoreo epidemiológico. Aunque la prueba de aliento con urea es otro método apropiado para el diagnóstico de infección por *H. pylori*, sus altos costos y bajo acceso de laboratorios clínicos a esta tecnología limita su utilidad.

La serología de anticuerpos en sangre para *H. pylori* ha sido el método más utilizado para el monitoreo epidemiológico debido a la fácil obtención de la muestra, no requiere visitas subsecuentes o estancias prolongadas, muestra sérica estable en congelación, económica y no interfiere con el uso de antibióticos o fármacos que influyan en la secreción gástrica. Es importante enfatizar que el resultado obtenido por este método carece de diferenciación entre infección activa o exposición previa a la infección por *H. pylori*. Por tal motivo, un resultado serológico positivo indica que el individuo tiene anticuerpos que reconocen antígenos de *H. pylori* por exposición al microorganismo sin determinar su estado actual (infección activa o memoria inmunológica a una exposición previa). A este parámetro epidemiológico se le denomina “Seroprevalencia” que significa, seropositividad en una población cuyo suero es

positivo a una prueba clínica, en este caso, la presencia de anticuerpos contra *H. pylori*.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

H. pylori sigue siendo frecuente en todo el mundo, pero su prevalencia se estima a la baja por el tratamiento oportuno y medidas higiénicas. Los reportes sobre seroprevalencia de *H. pylori* en EUA varían desde el 20% hasta el 40%. Su amplia variación en EUA es derivada de dos factores principales: 1) reportes basados en estudios de regiones y comunidades con altas variaciones en raza y grupos étnicos, y 2) en la actualidad los datos utilizados a nivel nacional, provienen de dos encuestas nacionales de salud realizadas hace más de 15 años (NHANES 1988-1991 y NHANES 1999-2000).

La falta de continuación en el seguimiento serológico de *H. pylori* en encuestas NHANES subsecuentes y reportes actuales enfocados en pequeñas regiones o grupos demográficos específicos, han generado un desconocimiento de la seroprevalencia y tendencias a nivel nacional en los últimos 15 años. A pesar de que algunos reportes han sugerido una disminución de la seroprevalencia a *H. pylori* en EUA a nivel nacional en los últimos 20 años, ningún estudio o base datos lo ha evaluado directamente de una forma continua.

Debido al desconocimiento de la seroprevalencia de *H. pylori* actual en EUA, es importante identificar la seroprevalencia actual utilizando una base datos que proporcione un panorama a nivel nacional con la finalidad de evaluar si la seroprevalencia es igual a la reportada hace 16 años o ha cambiado durante este tiempo. Conocer la seroprevalencia de *H. pylori* actual, asociaciones demográficas y tendencias a lo largo del tiempo, ayudará a orientar futuras políticas de salud para ser aplicadas en otros escenarios.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

El Centro Clínico del Instituto Nacional de Salud en EUA [U.S. National Institutes of Health (NIH)], contiene una base de datos computacional que cubre todos los estudios clínicos que se llevan a cabo desde 1976 hasta la fecha actual. Esta base de datos que cubre más de 500,000 individuos enrolados en estudios clínicos se encuentra archivada bajo el Sistema Informático de Investigación Traslacional Biomédico [Biomedical Translational Research Information System (BTRIS)] (NIH, 2016). Para tener acceso a la base de datos BTRIS con la finalidad de realizar un estudio retrospectivo evaluando resultados de pruebas serológicas a *H. pylori*, se obtuvo el permiso BTRIS_2015_936_CALDERON_B_CC por parte de la comisión de ética de la Oficina de Protección Humana del NIH (NIH Office of Human Subjects Research Protection). Para cumplir con las reglas del NIH que protege la propiedad intelectual y el acceso a los datos de estudios clínicos vigentes, se obtuvo el permiso de cada investigador en cuyo protocolo de estudio vigente se encontraron resultados de laboratorio de *H. pylori* para conformar la base de datos.

Selección de la Base de Datos

La conformación de la base de datos para el estudio retrospectivo de *H. pylori*, incluyó resultados de pruebas de laboratorio relacionadas a *H. pylori* desde enero del 1976 hasta agosto del 2015 utilizando la función BTRIS Datos Limitados (BTRIS Limited Data Set), que oculta datos personales con la finalidad de no comprometer o identificar a los participantes de los estudios clínicos (Cimino y col., 2010; Cimino y col., 2013; Cimino y col., 2014; NIH, 2016). Usando la selección genérica de búsqueda (“pruebas de laboratorio”, “*Helicobacter pylori*”, “*Helicobacter*” y “*H. pylori*”), se obtuvo una base de datos

con resultados relacionados a *H. pylori* basados en distintos métodos diagnósticos por fecha de estudio: serología (inmunoensayo de anticuerpos IgG), biopsia (cultivo e histología), antígenos en heces fecales y prueba de aliento con urea. La base de datos no proporciona datos suficientes para determinar la compañía que manufactura el método diagnóstico utilizado o el laboratorio que realizó el método diagnóstico. El segundo parámetro para conformar la base de datos incluyó la información demográfica de los participantes en los protocolos de estudio (edad, sexo, raza, grupo étnico y región geográfica del participante). La base de datos central extraída de BTRIS para realizar el estudio retrospectivo de *H. pylori*, incluyó un total de 5,147 resultados de participantes en estudios clínicos que abarca de 1983 al 2015.

Análisis Estadístico

La base de datos obtenida de BTRIS fue procesada en Microsoft Excel 365 (Redmond, WA) y analizada con MAPCITE 2014 para Excel®, GraphPad Prism v6.05 (GraphPad Software, La Jolla, CA) y SPSS statistics v23.0 (IBM Corporation, Armonk, New York). La base de datos fue organizada por variables dependiente (seropositividad a *H. pylori*) e independientes (edad, sexo, raza, grupo étnico y región geográfica). Tasas de seroprevalencia de *H. pylori* fueron evaluadas por edad, sexo, raza y grupo étnico para determinar tendencias centrales y medidas de variación. La prueba U de Mann-Whitney fue utilizada para determinar el nivel de significancia estadística entre grupos evaluados. La prueba de Friedman, regresión lineal, asociaciones por X^2 (prueba exacta de Fisher) y probabilidades "Odds Ratio" fueron utilizadas para determinar cambios en la seroprevalencia en relación a lo largo del tiempo conforme a edad, sexo, raza y grupo étnico. El valor p calculado utilizado para determinar el grado de diferencia significativa entre grupo comparados es mostrado de la siguiente forma: ****, $P < 0.0001$; ***, $P < 0.001$; **, $P < 0.01$; *, $P < 0.05$; ns, $P \geq 0.05$ (diferencia no significativa). Resultados con valores p menores a 0.05, son considerados diferencias significativas.

RESULTADOS

Conformación de la Base de Datos BTRIS

Para desarrollar el análisis retrospectivo, la base de datos incluyó 5,147 participantes con resultados de pruebas de *H. pylori* realizados por diferentes métodos diagnósticos (serología, cultivo, biopsia, antígeno en heces y/o prueba de aliento con urea). Para enfocar el estudio en la seroprevalencia de *H. pylori*, la base de datos fue refinada por criterios de inclusión (sujetos con resultados serológicos de *H. pylori* residentes en los EUA) y criterios de exclusión (resultados de métodos diagnósticos no serológicos [cultivo, biopsia, antígeno en heces y prueba de aliento con urea], resultados duplicados, cancelados o con interferencia analítica [hemólisis y lipemia], años con menos de 15 resultados reportados, residentes en otro país y participantes con residencia desconocida).

Utilizando los criterios de exclusión se depuraron 1,214 resultados derivados de métodos diagnósticos no serológicos, 413 resultados duplicados, cancelados o con interferencia analítica, 22 resultados derivados de años de estudio con menos de 15 reportes y 132 resultados de participantes residentes en otros países o de residencia desconocida. En total, la depuración de 1,781 resultados proporcionó una base de datos con 3,366 reportes serológicos provenientes de residentes de EUA (**Figura 2**), con resultados que datan de 1996 a 2015 derivados de 949 protocolos de estudios clínicos (**Tabla II**).

Distribución Demográfica de la Base de Datos BTRIS

La demografía de la base de datos por grupo racial representó en su mayoría tres grupos principales: Caucásicos 68%, Afroamericanos ~14% y Desconocido/Múltiple ~11% (sin información perteneciente al grupo racial o más de un grupo racial especificado). Asiáticos e indígenas (conjuntando indio-americanos, nativos de Alaska e indios del Pacífico Americano) representaron el 6% y 0.5%, respectivamente. La base de datos BTRIS proporcionó solamente

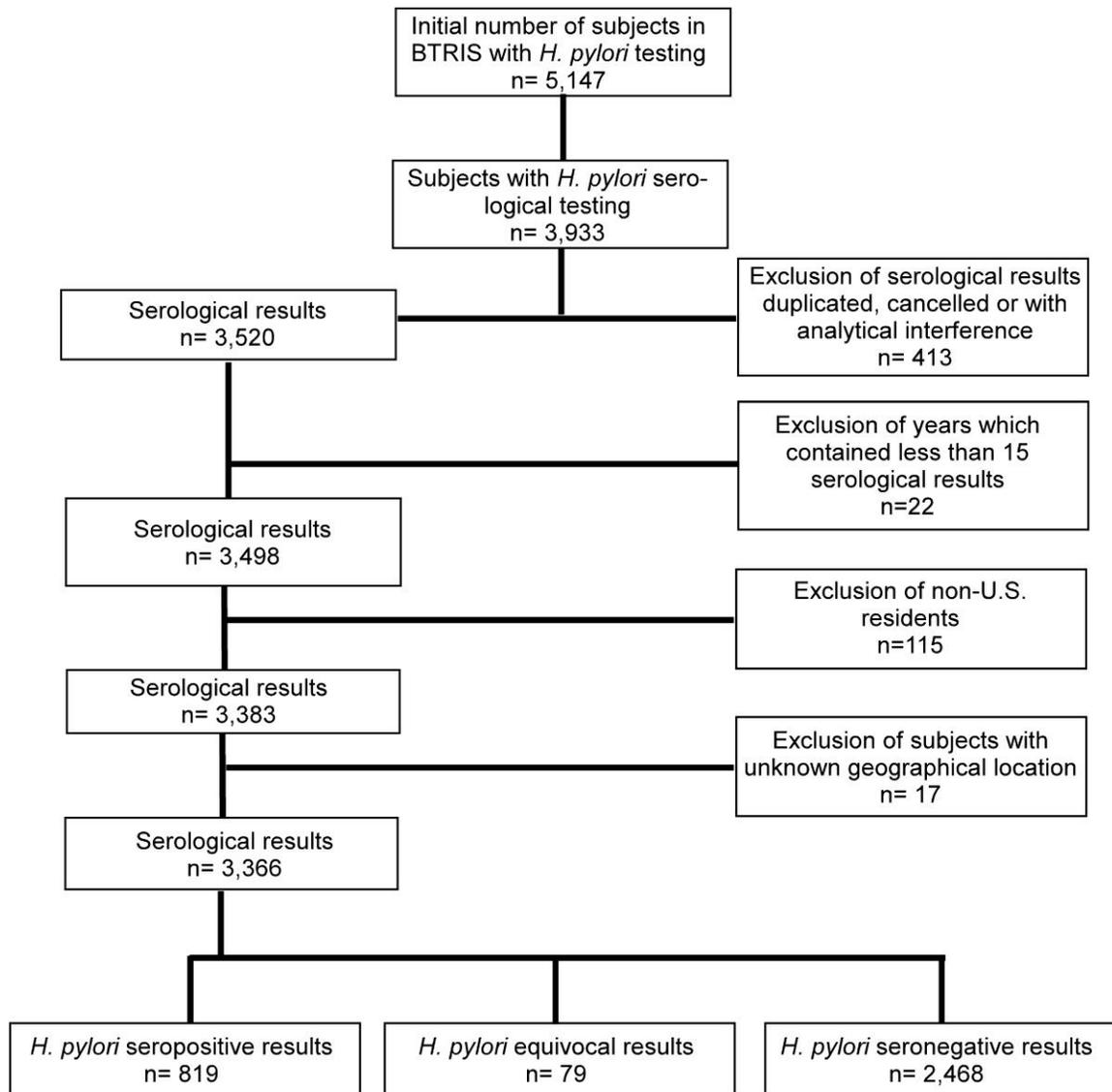


Figura 2. Criterios de selección para diseñar la base de datos de resultados de laboratorio para *H. pylori*. El diagrama de flujo indica los criterios de inclusión y exclusión seleccionados para conformar la base datos principal obtenida de BTRIS.

Tabla II. Distribución demográfica y seroprevalencia de *H. pylori* (1996-2015).

Variables		N	(%)	Seropositivos		SD
				No.	%	
Número de años:		20				
Protocolos asociados:		949				
Número total de participantes con resultados serológicos		3,366		819	(25.0)	9.1
Sexo	Hombres	1,295	(38.5)	325	(25.5)	10.6
	Mujeres	2,071	(61.5)	494	(24.8)	8.7
Grupo de edad	<50	2,036	(60.5)	478	(23.3)	8.8
	≥50	1,330	(39.5)	341	(29.4)	12.4
Grupo racial	Caucásico	2,291	(68.1)	414	(19.1)	8.9
	Afroamericanos	486	(14.4)	156	(34.7)	11.2
	Desconocido/Múltiple	366	(10.9)	170	(46.3)	15.5
	Asiáticos	206	(6.1)	72	(31.7)	18.3
	Indio-americanos, nativos de Alaska, nativos Hawaianos y nativos de islas del Pacífico Americano	17	(0.5)	7	(40.0)	39.4
Grupo étnico	No-Hispanos/Latinos	2,887	(85.8)	600	(21.7)	7.8
	Hispanos/Latinos	409	(12.1)	212	(50.2)	10.8
	Desconocido	70	(2.1)	7	(7.7)	13.4

SD, desviación estándar; Desconocido/Múltiple, sin información perteneciente al grupo racial o más de un grupo racial especificado; No-Hispanos/Latinos, población sin raíces hispanas o latinas; Hispanos/Latinos, población con raíces hispanas y/o latinas.

tres clasificaciones étnicas: No-Hispanos/Latinos ~86% (población sin raíces hispanas o latinas), Hispanos/Latinos ~12% (población con raíces hispanas y/o latinas) y Desconocido ~2% (sin información que determine el grupo étnico).

La contribución étnica de Hispanos/Latinos en el grupo racial Desconocido/Múltiple representó alrededor del 71%, lo que indica que el grupo racial Desconocido/Múltiple es representado en su mayoría por Hispanos/Latinos (**Tabla III**).

La distribución geográfica de la base de datos por código postal y por estado (**Figuras 3 y 4** respectivamente), mostró ser representada principalmente por la Costa Este debido a la proximidad del Centro Clínico NIH. Basado en la distribución podemos concluir que la base de datos obtenida de BTRIS proporciona un panorama de la Costa Este y no una visión general de la seroprevalencia de *H. pylori* a nivel nacional.

La distribución de la base de datos muestra que el promedio de resultados serológicos de *H. pylori* por año es de 169 (desviación estándar 59.5) (**Figura 5**). La alta desviación estándar es debido al bajo número de resultados serológicos de 1996 a 1999 y 2015 (menores de 135 por año). En el caso del 2015, el bajo número de resultados es debido a que la base de datos solo cubre hasta el 31 de agosto del 2015 (fecha de extracción de la base de datos). La distribución por grupo racial y étnico muestra que la base de datos está conformada en su mayoría por caucásicos (~68%) y en menor porcentaje por afroamericanos, grupo racial desconocido, asiáticos y grupos indígenas de Norte América/Pacífico (~14%, ~11%, ~6% y 0.5% respectivamente) (**Tabla II**).

El grupo racial desconocido está conformado principalmente por el grupo étnico Hispano/Latino (~71%) (**Tabla III**). Para evaluar los grupos raciales y étnicos de una forma conjunta, se determinó organizar la base de datos con los principales grupos demográficos representados (caucásicos, afroamericanos e

Tabla III. Distribución racial dentro del grupo étnico y seroprevalencia de *H. pylori* (1996-2015).

Grupo étnico	N	(%)*	Seropositivos		SD
			No.	%	
No-Hispanos/Latinos	2,887		600	(21.7)	7.8
Caucásico	2,151	(74.5)	357	(16.9)	8.0
Afroamericanos	467	(16.2)	150	(34.5)	11.4
Desconocido/Múltiple	57	(1.9)	17	(36.8)	32.1
Asiáticos	199	(6.9)	71	(32.3)	18.3
Indio-americanos, nativos de Alaska, nativos Hawaianos y nativos de islas del Pacífico Americano	13	(0.5)	5	(43.8)	41.7
Hispanos/Latinos	409		212	(47.7)	15.4
Caucásico	106	(26.2)	56	(47.9)	34.2
Afroamericanos	5	(0.8)	3	(50.0)	57.7
Desconocido/Múltiple	292	(71.3)	150	(48.2)	19.0
Asiáticos	2	(0.8)	1	(50.0)	70.7
Indio-americanos, nativos de Alaska, nativos Hawaianos y nativos de islas del Pacífico Americano	4	(0.8)	2	(50.0)	

*, Porcentaje de contribución racial en el grupo étnico; SD, desviación estándar; Desconocido/Múltiple, sin información perteneciente al grupo racial o más de un grupo racial especificado; No-Hispanos/Latinos, población sin raíces hispanas o latinas; Hispanos/Latinos, población con raíces hispanas y/o latinas.

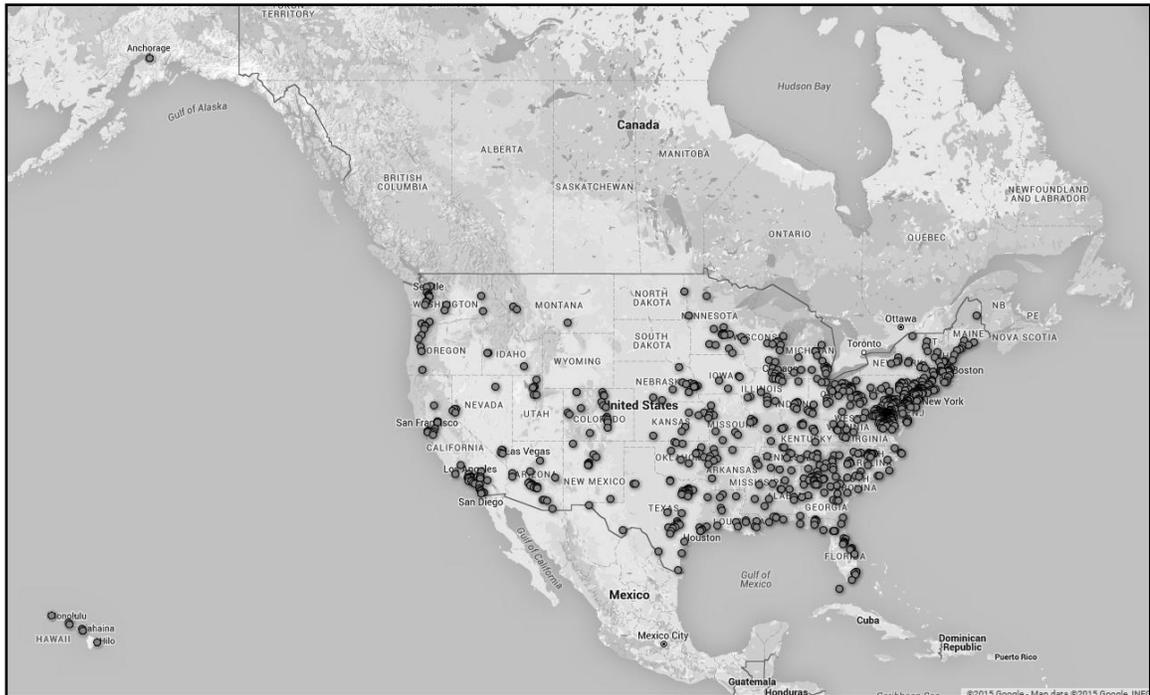


Figura 3. Distribución geográfica de la base de datos BTRIS para evaluar seroprevalencia de *H. pylori*. Mapa de EUA mostrando la distribución por código postal (indicado por círculos) de los datos provenientes de la base de datos BTRIS.

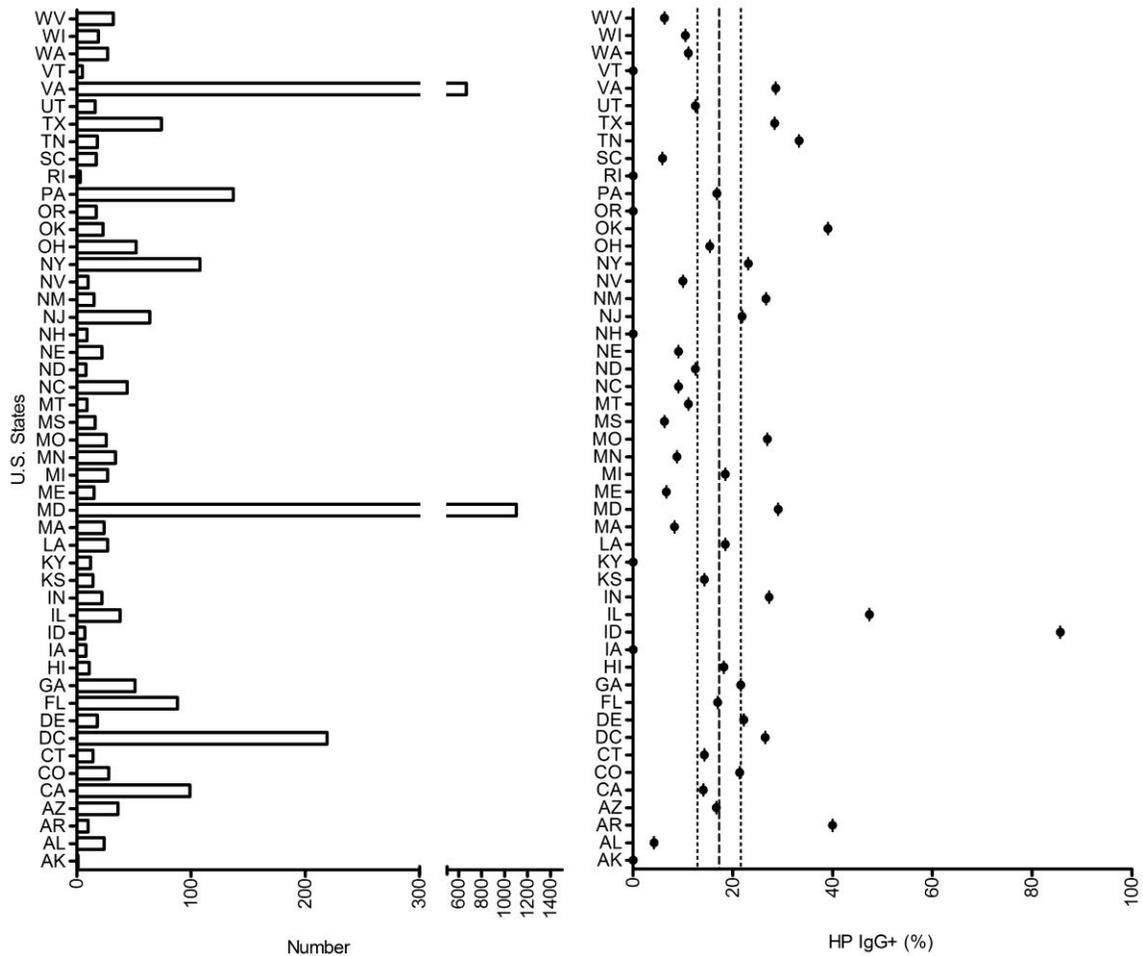


Figura 4. Distribución demográfica y seroprevalencia de *H. pylori* por estado de EUA. *Panel izquierdo:* Base de datos BTRIS que muestra el número total de datos por estado (U.S. States). *Panel derecho:* seroprevalencia de *H. pylori* [HP IgG+ (%)] por estado. Promedio (línea intermitente) y desviación estándar (líneas intermitentes de puntos). La base de datos representa en su mayoría la Costa Este de EUA. Los estados/distritos que proporcionan la mayor contribución a la base de datos son: Virginia (VA), Maryland (MD), Washington D.C. (DC), Pennsylvania (PA) y New York (NY).

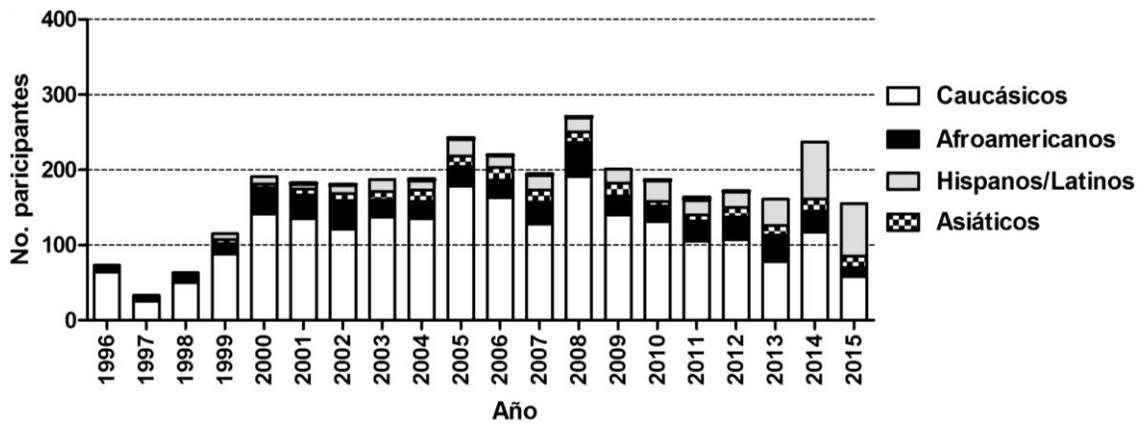


Figura 5. Distribución de resultados serológicos por año y grupo racial/étnico de la base de datos BTRIS. Columnas indican el número de participantes y distribución por grupo racial/étnico con resultados serológicos de *H. pylori* por año de estudio de 1996 hasta el 2015.

Hispanos/Latinos). La Figura 5 muestra la distribución por año de los principales grupos raciales/étnicos en la base de datos. El grupo asiático solamente fue evaluado de forma global y no a fondo debido al bajo número de datos en ciertos años.

La distribución por edad de la base de datos muestra una edad media y promedio de 44.5 y 42.8 respectivamente (rango: 2 a 90 años), con asimetría y kurtosis negativa (-0.1916 y -0.5952 respectivamente) (**Figura 6**). Aunque la base de datos representa un mayor número de individuos mayores de 43 años, su asimetría y kurtosis se encuentran dentro del rango aceptable (± 2) para ser considerada una distribución normal (Field, 2009; Gravetter FJ, 2013; Trochim W, 2006). Para evaluar la seroprevalencia de *H. pylori*, se determinó dividir la base de datos en mayores y menores de 50 años para facilitar su comparación con otras bases de datos publicadas (Chey y col., 2007; Everhart y col., 2000; Grad y col., 2012; Krueger y col., 2015). La distribución por sexo mostró un mayor porcentaje de mujeres que hombres (61.5% y 38.5% respectivamente) (**Tabla II**).

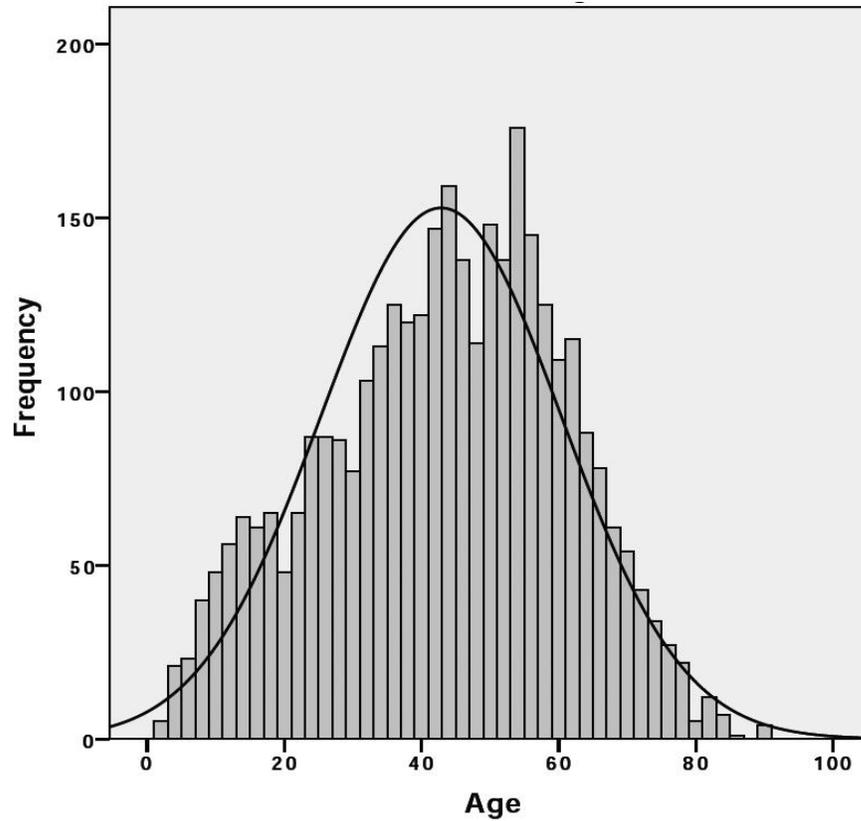


Figura 6. Distribución de la base de datos BTRIS por edad. Las columnas muestran la distribución de participantes por grupo de edad. Edad Media 42.8, edad promedio 44.5, Rango de edad: 2 a 90 años, asimetría -0.1916 y kurtosis -0.5952. Curva indica la distribución gaussiana de la muestra en estudio. Número total de resultados: 3,366.

Seroprevalencia de *H. pylori* y Asociaciones Demográficas

El promedio de seroprevalencia de *H. pylori* observada de 1996 al 2015 fue del 25% (**Tabla II y Figura 7**). La seroprevalencia de *H. pylori* por sexo mostró una distribución equitativa, sin diferencia estadística entre hombres y mujeres (25.5% y 24.8% respectivamente) (**Tabla II y Figura 7**). Debido a los informes previos de alta seropositividad para *H. pylori* en la población adulta (~ 40% en mayores de 50 años) (Chey y col., 2007), la base de datos se dividió en dos grupos (menores y mayores de 50 años) para comparar seroprevalencia. Aunque los individuos mayores de 50 años mostraron mayor seropositividad (29.4%) que menores de 50 años (23.3%), no se observó diferencia estadística entre los grupos de edad (**Tabla II y Figura 7**).

La seroprevalencia de *H. pylori* por grupo racial mostró a los caucásicos con el porcentaje más bajo de seropositividad (19.1%), mientras los afroamericanos (34.7%), Desconocido/Múltiples (46.3%) y asiáticos (31.7%) mostraron la seroprevalencia más alta (**Tabla II y Figura 7**). Por grupo étnico, los no-Hispanos/Latinos mostraron la menor seroprevalencia (21.7%), mientras que los Hispanos/Latinos mostraron la mayor (50.2%) con diferencia estadística significativa (**Tabla 2 y Figura 7**).

Asociaciones demográficas con seropositividad a *H. pylori* mediante probabilidades “Odds Ratio” ajustadas, mostraron que los grupos raciales (afroamericanos, Desconocidos/Múltiples y asiáticos) y étnico Hispanos/Latinos tienen las asociaciones más altas de seropositividad a *H. pylori* estadísticamente significativas (**Tabla IV**). No se observaron diferencias en las asociaciones por sexo o grupo de edad (menores y mayores de 50 años).

Cambios y Tendencias de Seroprevalencia a *H. pylori* en Grupos Raciales y Étnicos en Relación al tiempo

El análisis global de seroprevalencia de *H. pylori* mostró una alta variabilidad por año (1996 al 2015) (**Figura 8**). Esta alta variabilidad puede ser secundaria a

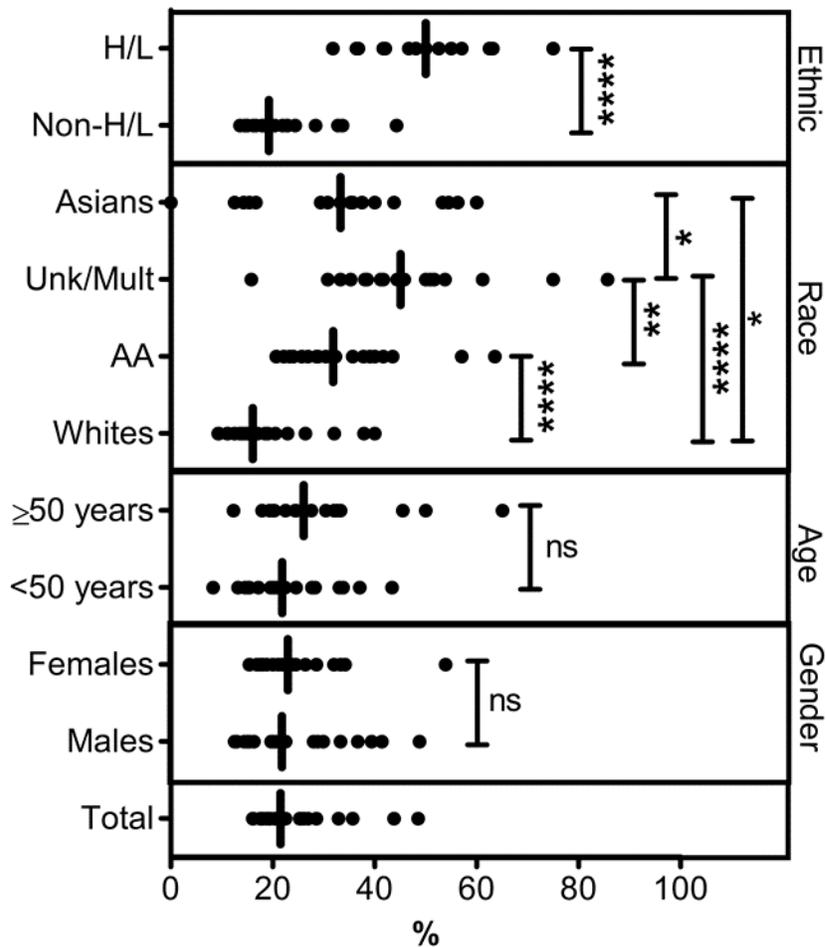


Figura 7. Asociaciones demográficas de seroprevalencia de *H. pylori* (1996 a 2015). Grafica muestra valores de seroprevalencia por año de 1996 al 2015 (representados por puntos negros) y mediana (línea negra) dentro de cada grupo demográfico (total, sexo, edad, grupo racial y étnico). Análisis estadístico por prueba U de Mann-Whitney mostrado valores P de la siguiente manera: ****, $P < 0.0001$; **, $P < 0.01$; *, $P < 0.05$ y ns, $P \geq 0.05$.

Tabla IV. Factores de riesgo para seropositividad de *H. pylori* (1996-2015).

Variab les	N	OR^a	95% CI	Valor P
Sexo				
Hombres	1,295	1.00		
Mujeres	2,071	0.93	0.8-1.1	0.4374
Grupo de edad				
<50	2,036	1.00		
≥50	1,330	1.12	0.96-1.32	0.1652
Grupo racial				
Caucásico	2,291	1.00		
Afroamericanos	486	2.14	1.72-2.67	<0.0001
Desconocido/Múltiple	366	3.93	3.12-4.96	<0.0001
Asiáticos	206	2.44	1.8-3.31	<0.0001
Indio-americanos, nativos de Alaska, nativos Hawaianos y nativos de las islas del Pacífico Americano	17	3.17	1.2-8.39	0.321
Grupo étnico				
No-Hispanos/Latinos	2,887	1.00		
Hispanos/Latinos	409	4.10	3.31-5.08	<0.0001
Desconocido	70	0.42	0.19-0.93	0.0397

OR^a, probabilidades “Odds Ratio” ajustadas; CI, intervalo de confianza; Desconocido/Múltiple, sin información perteneciente al grupo racial o más de un grupo racial especificado; No-Hispanos/Latinos, población sin raíces hispanas o latinas; Hispanos/Latinos, población con raíces hispanas y/o latinas.

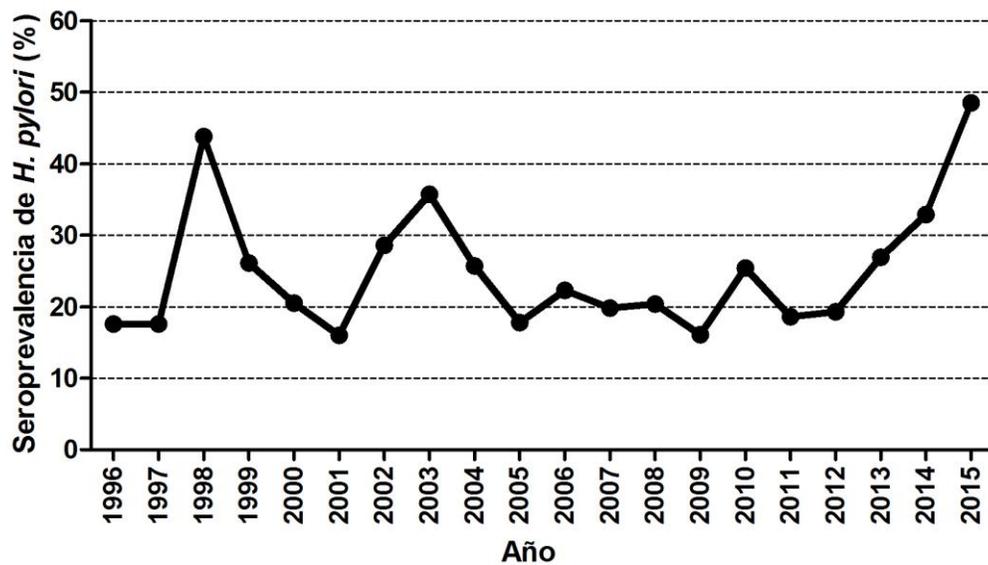


Figura 8. Seroprevalencia de *H. pylori* total por año de estudio. Grafica muestra la variación de seroprevalencia global de *H. pylori* desde 1996 hasta el 2015.

diversos factores evaluados en los estudios clínicos del NIH: estudios clínicos enfocados a enfermedades gastrointestinales relacionadas a *H. pylori*, estudios serológicos de *H. pylori* enfocados a grupos raciales o étnicos específicos o cambios en la representación de la población en estudio a lo largo del tiempo.

A pesar de que la base de datos extraída de BTRIS no proporciona información específica de los protocolos de estudio, los datos demográficos obtenidos nos muestran un incremento en el número de participantes no caucásicos a lo largo del tiempo. La **Figura 5** y **Tabla V** muestran un incremento en la contribución de Hispanos/Latinos a lo largo de los 20 años evaluados.

La contribución de Hispanos/Latinos de 1996 a 2001 es mínima, mientras que a partir del 2002 ha incrementado ligeramente hasta representar entre 30 y 40% en los últimos dos años de estudio (2014 y 2015). La contribución de la población afroamericana y asiática se mantenido relativamente estable a lo largo del tiempo, mientras que la población caucásica ha disminuido paulatinamente (**Figura 5** y **Tabla 5**). Teniendo en cuenta estos cambios de representación racial/étnica a lo largo del tiempo y el riesgo de sesgo en la evaluación de seroprevalencia, se evaluaron cambios y tendencias de seropositividad por grupos raciales y étnicos en relación al tiempo (1996 al 2015).

Para eliminar la variabilidad por año observada, la base de datos se conjuntó por reportes serológicos en intervalos de 5 años (**Figura 9**). Los grupos combinados (Total), caucásicos, Hispanos/Latinos y asiáticos, no mostraron diferencias estadísticamente significativas de seropositividad a lo largo del tiempo. Sin embargo, los afroamericanos fueron el único grupo que mostró una reducción de seropositividad estadísticamente significativa a lo largo del tiempo (**Figura 9** y **10**). Aunque el número de participantes asiáticos es limitado, no se observaron cambios estadísticamente significativos. Probabilidades por “Odds Ratio” ajustado no mostraron diferencias de asociaciones comparando los cinco años iniciales de seropositividad de cada grupo con años subsecuentes (**Figura**

Tabla V. Porcentaje de contribución racial y étnica por año (1996-2015).

Año	Caucásicos	Afro-americanos	Asiáticos	Hispanos/Latinos	Otros
1996	87.7	6.8	4.1	1.4	0.0
1997	75.8	15.2	3.0	6.1	0.0
1998	79.4	17.5	0.0	3.2	0.0
1999	76.5	12.2	4.3	7.0	0.0
2000	73.8	18.3	2.6	5.2	0.0
2001	74.2	17.0	4.4	3.3	1.1
2002	67.2	21.1	5.0	6.1	0.6
2003	73.3	12.3	5.9	8.6	0.0
2004	72.2	12.3	8.0	6.4	1.1
2005	73.6	10.7	5.8	9.1	0.8
2006	74.4	10.5	7.8	6.8	0.5
2007	66.0	14.9	8.2	9.8	1.0
2008	70.7	16.7	5.2	7.0	0.4
2009	69.7	12.4	8.5	9.5	0.0
2010	70.4	11.3	3.2	14.5	0.5
2011	64.4	16.6	4.9	11.7	2.5
2012	62.6	17.5	7.6	11.7	0.6
2013	48.4	21.7	8.1	21.7	0.0
2014	49.4	11.8	6.8	32.1	0.0
2015	37.4	7.7	9.7	45.2	0.0
Promedio	68.3	14.2	5.7	11.3	0.4
SD	11.6	4.1	2.4	10.6	0.6

SD, desviación estándar; Hispanos/Latinos, población con raíces hispanas y/o latinas; Otros, desconocido/múltiple o grupos indígenas (Indio-americanos, nativos de Alaska, nativos Hawaianos y nativos de islas del Pacífico Americano).

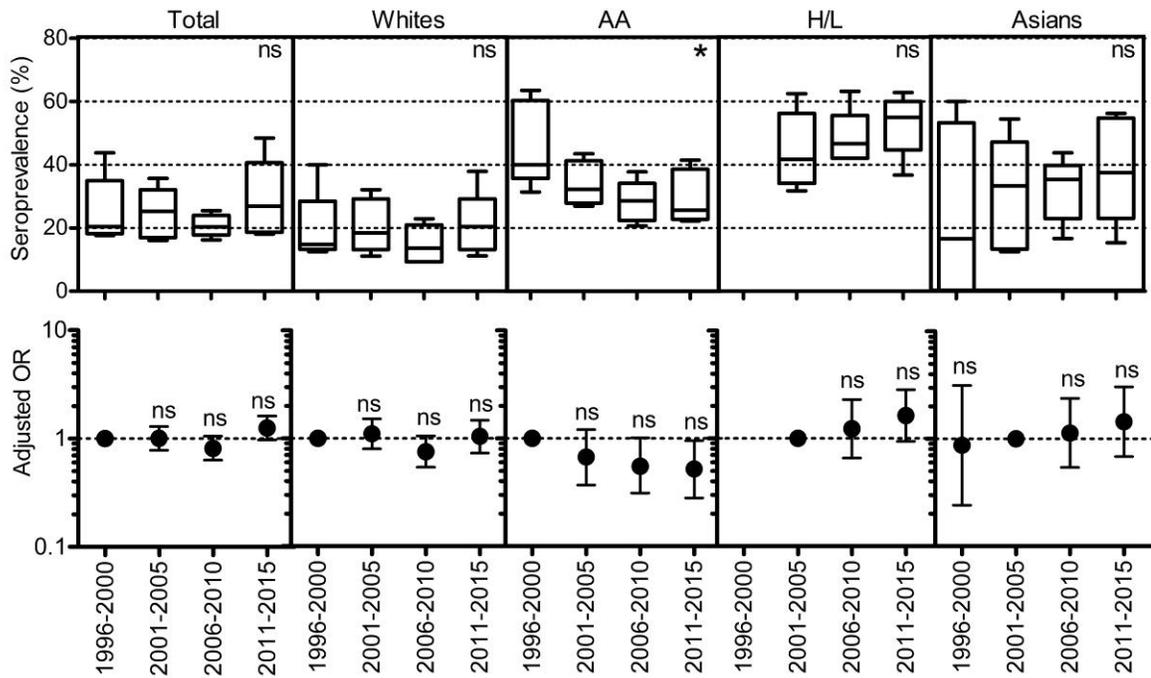


Figura 9. Seroprevalencia de *H. pylori* por grupo racial/étnico en intervalos de cinco años de estudio. *Panel superior:* Seroprevalencia en porcentaje y con error estándar de la media (\pm SEM) en intervalos de cinco años en el grupo total, caucásicos (Whites), afroamericanos (AA), Hispanos/Latinos (H/L) y asiáticos (Asians) representados de 1996 a 2015. Diferencias estadísticas por prueba de Friedman para cada grupo se muestran en el cuadrante superior derecho. *Panel inferior:* probabilidades “Odds Ratio” ajustado para determinar asociaciones raciales/étnicas con seropositividad. Análisis estadístico realizado con prueba exacta de Fisher y valores P mostrados de la siguiente manera: *, $P < 0.05$; ns, $P \geq 0.05$.

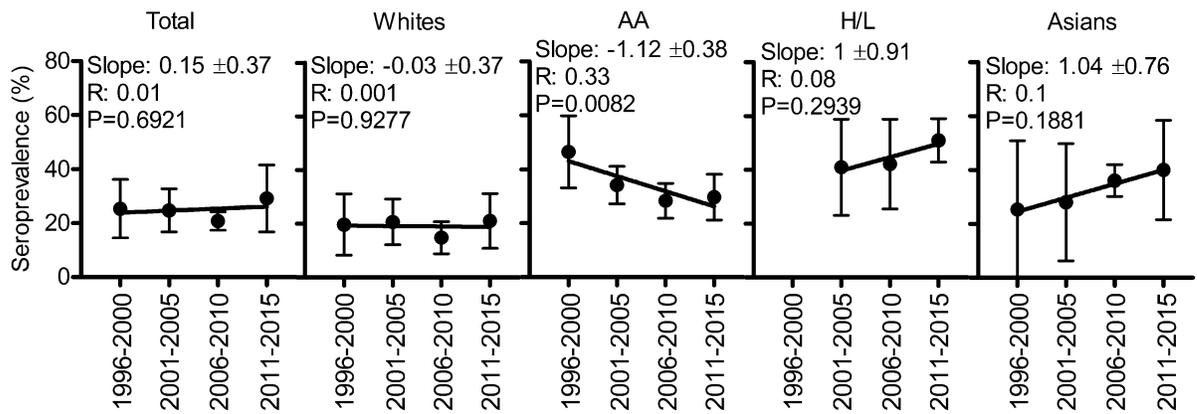


Figura 10. Seroprevalencia de *H. pylori* por regresión lineal para grupos raciales/étnicos en intervalos de cinco años de estudio. Regresión lineal y error estándar de la media (\pm SEM) en intervalos de cinco años en el grupo total, caucásicos (Whites), afroamericanos (AA), Hispanos/Latinos (H/L) y asiáticos (Asians) representados de 1996 al 2015. Pendiente (Slope), coeficiente de correlación (R) y valor P se muestran en la parte superior de cada grupo.

9). En conclusión, la seroprevalencia de *H. pylori* durante las dos últimas décadas se ha mantenido estacionaria en el grupo caucásico, mientras que los afroamericanos muestran una tendencia a la reducción. A pesar de que los Hispanos/Latinos muestran una tendencia al aumento en seropositividad a lo largo del tiempo, no es estadísticamente significativa.

Seroprevalencia de *H. pylori* y Asociaciones por Grupos de Edad

Para determinar si existen diferencias de seroprevalencia entre grupos mayores y menores de 50 años de edad, se evaluó cada grupo racial/étnico en intervalos de 5 años. La seropositividad de *H. pylori* en la población mayor y menor de 50 años se mantuvo sin diferencia estadísticamente significativa en la población total, caucásica e Hispana/Latina a lo largo de los 20 años (**Figura 11A**). El grupo afroamericano fue el único que mostró una diferencia estadísticamente significativa entre mayores y menores de 50 años de edad en los períodos 1996-2000 y 2011-2015. Análisis por regresión lineal para determinar tendencias a lo largo de tiempo, solamente identificó una tendencia estadísticamente significativa a la baja en afroamericanos mayores de 50 años de edad (**Figura 11B**). Ningún grupo de edad dentro del grupo total, caucásico, asiático o Hispano/Latino mostraron cambios de tendencia estadísticamente significativos.

Seroprevalencia de *H. pylori* Actual (2011 al 2015) y Asociaciones Demográficas

Para establecer en qué etapa de la vida aumenta la seroprevalencia a *H. pylori* dentro cada grupo racial/étnico actualmente, se evaluaron los últimos cinco años de la base de datos (del 2011 al 2015) por década de edad. La seroprevalencia total del 2011 al 2015 observada fue del 28.8% (**Tabla VI**).

El grupo caucásico mostró la menor seroprevalencia (19.3%), mientras que los Hispanos/Latinos la más alta (55.5%). El grupo afroamericano mostró una seroprevalencia del 27.5%, observándose por década de edad, el primer

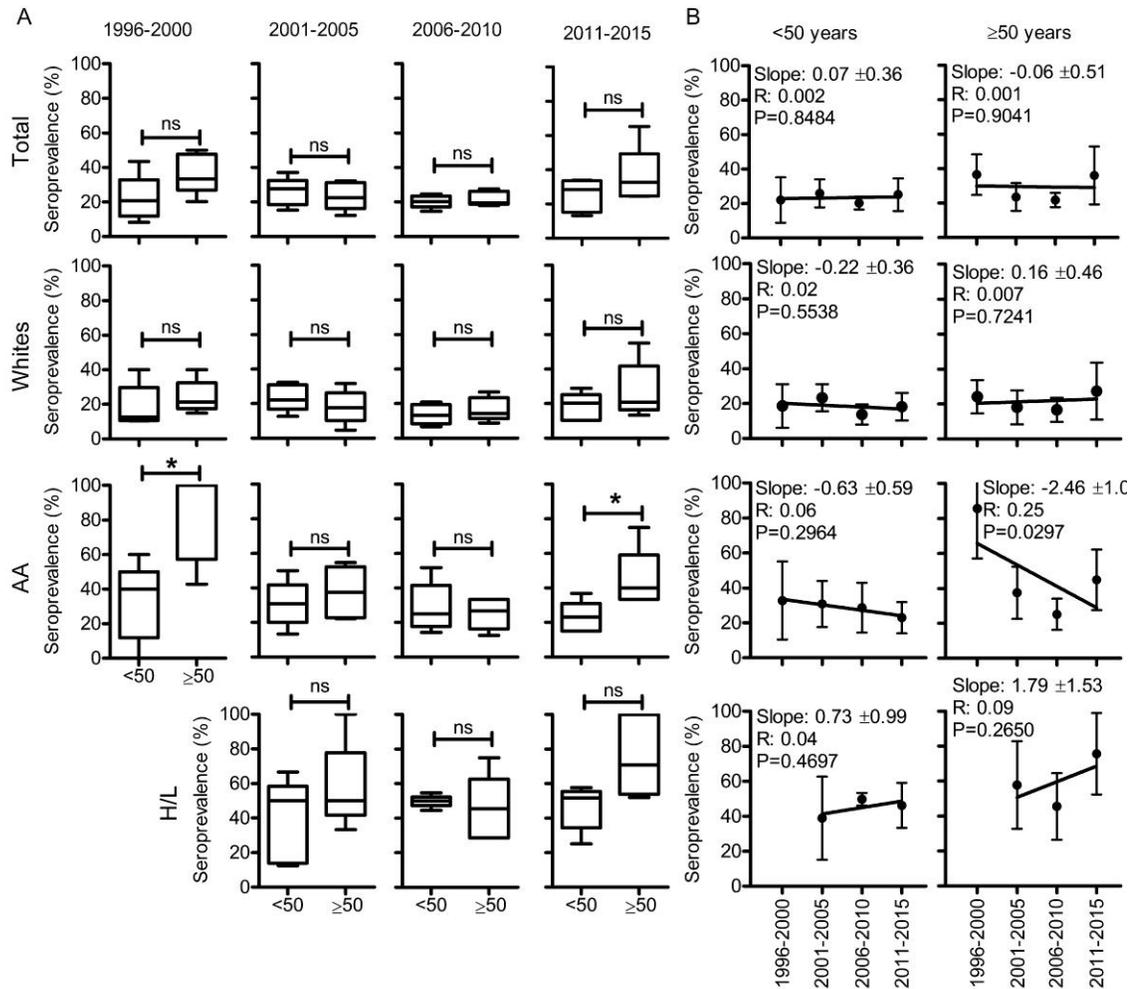


Figura 11. Comparación de seroprevalencia de *H. pylori* en individuos de <50 y ≥50 años de edad. Se consideran los grupos de caucásicos (Whites), afroamericanos (AA) e Hispanos/Latinos (H/L) representados en <50 (<50 years) y ≥50 años de edad (≥50 years). A) Seroprevalencia en porcentaje [Seroprevalence (%)] y con error estándar de la media (\pm SEM) en intervalos de cinco años en el grupo total. Análisis estadístico por prueba U de Mann-Whitney mostrado valores P de la siguiente manera: *, $P < 0.05$ y ns, $P \geq 0.05$. B) Regresión lineal y error estándar de la media (\pm SEM) en intervalos de cinco años en el grupo total. Pendiente (Slope), coeficiente de correlación (R) y valor P (P) se muestran en la parte superior de cada grupo.

Tabla VI. Seropositividad de *H. pylori* y probabilidades por grupo de edad (2011-2015).

Grupo racial/étnico	Grupo de edad	N	Seropositivos		OR ^a	95% CI	Valor P
			No.	(%)			
Total	Todos	827	238	28.8			
	<20	100	10	10.0	1.00		
	20-29	108	21	19.4	2.17	0.97-4.88	0.0785
	30-39	175	54	30.9	4.02	1.94-8.32	<0.0001
	40-49	173	57	32.9	4.42	2.14-9.14	<0.0001
	50-59	148	51	34.5	4.73	2.27-9.88	<0.0001
	60-69	91	29	31.9	4.21	1.91-9.26	0.0003
	≥70	32	16	50.0	9.00	3.47-23.33	<0.0001
Caucásicos	Todos	465	90	19.3			
	<20	76	6	7.9	1.00		
	20-29	65	10	15.4	2.12	0.76-6.2	0.1898
	30-39	74	16	21.6	3.22	1.18-8.76	0.0212
	40-49	103	23	22.3	3.35	1.29-8.71	0.0129
	50-59	82	21	25.6	4.02	1.52-10.6	0.0032
	60-69	49	9	18.4	2.63	0.87-7.92	0.0951
	≥70	16	5	31.3	5.30	1.38-20.39	0.0208
AA	Todos	138	38	27.5			
	<20	9	2	22.2	1.36	0.2-9.13	1.0000

Tabla VI. Continuación.

	20-29	23	4	17.4	1.00		
	30-39	41	8	19.5	1.15	0.31-4.34	1.0000
	40-49	23	10	43.5	3.65	0.94-14.2	0.1075
	50-59	21	6	28.6	1.90	0.45-7.98	0.4805
	60-69	11	4	36.4	2.71	0.53-13.92	0.3884
	≥70	10	4	40.0	3.17	0.6-16.7	0.2054
H/L	Todos	220	122	55.5			
	<20	13	2	15.4	1.00		
	20-29	25	11	44.0	4.32	0.79-23.69	0.1482
	30-39	58	32	55.2	6.76	1.38-33.31	0.0130
	40-49	47	28	59.6	8.11	1.61-40.78	0.0102
	50-59	40	26	65.0	10.21	1.98-52.72	0.0031
	60-69	28	17	60.7	8.5	1.57-45.94	0.0086
	≥70	9	6	66.7	11.0	1.42-85.24	0.0260

AA, Afroamericanos; H/L, Hispanos/Latinos; OR^a, probabilidades “Odds Ratio” ajustadas; CI, intervalo de confianza.

incremento de seropositividad estadísticamente significativo (probabilidades “Odds Ratio” ajustado) dentro de la población total en el grupo de 30 a 39 años de edad (30.9% de seropositividad a *H. pylori*), manteniéndose estable hasta los 69 años de edad e incrementando al 50% a partir de los 70 años de edad (**Tabla VI y Figura 12**). Por otro lado, el grupo caucásico muestra el incremento más bajo de seropositividad por grupos de edad, con el primer incremento de seropositividad estadísticamente significativo (“Odds Ratio” ajustado) ocurriendo en el grupo de 30 a 39 años de edad (21.6%), manteniéndose estable hasta los 69 años e incrementando a 31.3% a partir de los 70 años de edad. A pesar de que el grupo afroamericano muestra una seroprevalencia mayor a los caucásicos y una tendencia a incrementar con la edad, el análisis de probabilidades “Odds Ratio” ajustado no muestra una diferencia estadísticamente significativa entre décadas de edad.

En el grupo Hispano/Latino se observa el mayor incremento de seropositividad conforme a la edad. El primer incremento de seropositividad estadísticamente significativo (“Odds Ratio” ajustado) se observa en el grupo de 30 a 39 años de edad (55.5%) donde se mantiene estable y sin mayores incrementos después de los 70 años de edad (66.7%) (**Tabla 6 y Figura 12**).

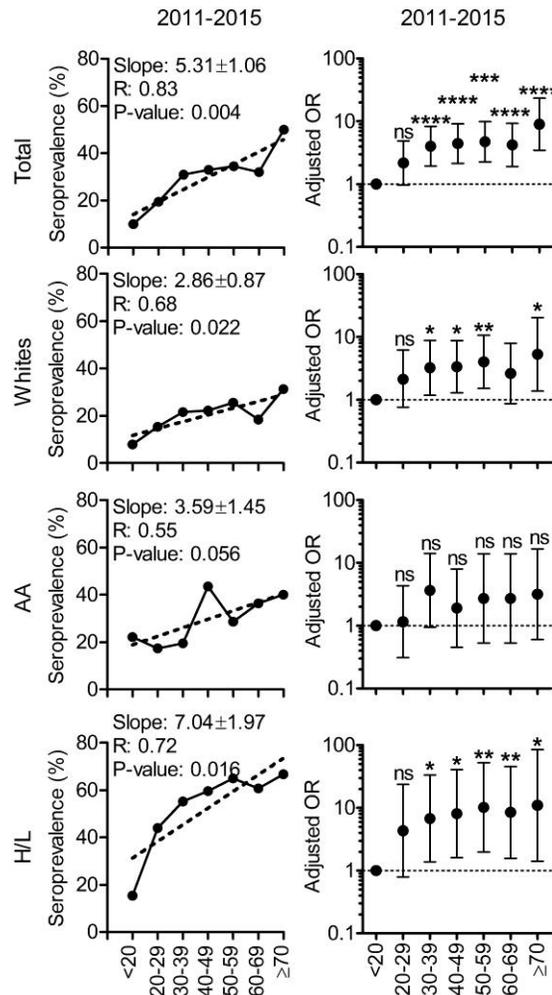


Figura 12. Seroprevalencia de *H. pylori* actual (2011 al 2015) y asociaciones demográficas. *Paneles izquierdos:* Seroprevalencia (Seroprevalence %) y regresión lineal en el grupo total, caucásicos (Whites), afroamericanos (AA) e Hispanos/Latinos (H/L) en relación a década de edad. Pendiente (Slope), coeficiente de correlación (R) y valor P (P-value) se muestran en la parte superior de cada grupo. *Paneles derechos:* probabilidades “Odds Ratio” ajustado (Adjusted OR) para determinar asociaciones raciales/étnicas de seropositividad y década de edad. Análisis estadístico realizado con prueba exacta de Fisher y valores P mostrados de la siguiente manera: ****, P <0.0001; ***, P <0.001; **, P < 0.01; *, P < 0.05 y ns, P ≥ 0.05.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos de la base de datos BTRIS, muestran a grupos minoritarios con preferencia a ser seropositivo a *H. pylori* en EUA. Por grupo racial/étnico, caucásicos mostraron la menor seroprevalencia, mientras que Hispanos/Latinos mostraron la seroprevalencia más elevada seguido por afroamericanos y asiáticos. La base de datos BTRIS coincide con informes anteriores mostrando a las minorías como los grupos más vulnerables a infección por *H. pylori* (Everhart y col., 2000; Grad y col., 2012; Krueger y col., 2015). La base de datos BTRIS no proporcionó el número de participantes suficientes para evaluar grupo indígenas de EUA (indios americanos, nativos de Alaska, nativos de Hawái y del Pacífico). La seroprevalencia por género no mostró diferencias como se ha reportado anteriormente (Everhart y col., 2000; Krueger y col., 2015), indicado que los hombres y mujeres tienen el mismo riesgo de exposición a la infección por *H. pylori* de acuerdo a la base de datos BTRIS. El dato más importante obtenido de esta base de datos, fue la nula diferencia en la seroprevalencia de *H. pylori* entre mayores y menores de 50 años, con la excepción del grupo afroamericano en el período 1996-2000 y 2011-2015. El corte de edad (<50 y ≥50 años) fue seleccionado para poder comparar la base de datos BTRIS con informes anteriores que muestran diferencias entre estos grupos de edad (Everhart y col., 2000; Grad y col., 2012; Krueger y col., 2015). La actual política de salud de EUA ha demeritado el uso de la serología de *H. pylori* basándose en las recomendaciones por parte del Colegio Americano de Gastroenterología, la cual no apoya la prueba serológica en adultos ≥55 años debido a su alta seroprevalencia (Chey y col., 2007). Es importante recalcar que el Colegio Americano de Gastroenterología sustenta sus datos en reportes desarrollados hace más de 15 a 20 años donde se observa una alta seroprevalencia de *H. pylori* en adultos ≥55 años (Everhart y col., 2000; Grad y col., 2012; Krueger y col., 2015). En la actualidad, no existe una

evaluación a nivel nacional que soporte la existencia de esta diferencia de seroprevalencia en la época actual, por lo cual el trabajo presentado en esta tesis (que representa el panorama del Este de EUA), se convierte en una herramienta importante para reconsiderar la utilidad de la prueba serológica y asociaciones demográficas actuales.

La base de datos BTRIS no sólo nos permitió determinar la seroprevalencia actual de *H. pylori* dentro de la población de participantes en protocolos clínicos del NIH, sino que además proporcionó suficientes datos por años para determinar si existe una tendencia a la reducción en la seroprevalencia de *H. pylori*. El único grupo que muestra una tendencia a la reducción son los afroamericanos, mientras que los demás grupos permanecieron con una seroprevalencia estable y sin cambios evidentes a lo largo de los 20 años de estudio.

En conclusión, los datos de seroprevalencia de *H. pylori* que conforman la base de actuales políticas de salud, parten de encuestas nacionales de EUA desarrolladas hace más de 15 a 20 años. A pesar de que estas encuestas contribuyeron importantemente a delinear programas de prevención e identificar grupos susceptibles, en la actualidad no reflejan el panorama actual. El trabajo presentado en este proyecto, proporcionó una evaluación de la seroprevalencia de *H. pylori* a lo largo de 20 años y sus asociaciones demográficas utilizando una base de datos clínica digitalizada del NIH. La base de datos conformada del NIH, no nos permitió obtener una visión del panorama a nivel nacional. Sin embargo, este estudio proporcionó un panorama serológico de la costa Este de EUA para comprender patrones y tendencias epidemiológicas actuales. Consideramos que este trabajo no solo ayudará a comprender la seroprevalencia actual y asociaciones demográficas de *H. pylori*, sino también proporcionará las herramientas necesarias para mejorar futuras políticas de salud.

BIBLIOGRAFÍA

- Alvarado-Esquivel, C. 2013a. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in a Mennonite community in Durango State, Mexico. *Helicobacter*. 18(3):215-221.
- Alvarado-Esquivel, C. 2013b. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in pregnant women in rural durango, Mexico. *Int J Biomed Sci*. 9(4):224-229.
- Alvarado-Esquivel, C. 2013c. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* Infection in Tepehuanos Aged 15 Years and Older in Durango, Mexico. *J Pathog*. 2013:243246.
- Andersen, L. P., Espersen, F. 1992. Immunoglobulin G antibodies to *Helicobacter pylori* in patients with dyspeptic symptoms investigated by the western immunoblot technique. *J Clin Microbiol*. 30(7):1743-1751.
- Belkind-Gerson, J., Basurto, G., Newton, O., Avila-Figueroa, C., Del Río, C., García-Gaytán, E., Reyes-León, A., Torres, J. 2001. Incidencia de infección por *Helicobacter pylori* en una cohorte de lactantes en el estado de Morelos. *Salud Publica Mex*. 43(2):122-127.
- Brandi, G., Biavati, B., Calabrese, C., Granata, M., Nannetti, A., Mattarelli, P., Di Febo, G., Saccoccio, G., Biasco, G. 2006. Urease-positive bacteria other than *Helicobacter pylori* in human gastric juice and mucosa. *Am J Gastroenterol*. 101(8):1756-1761.

- Brooks, H. J., Ahmed, D., McConnell, M. A., Barbezat, G. O. 2004. Diagnosis of helicobacter pylori infection by polymerase chain reaction: is it worth it? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 50(1):1-5.
- Calva-Rodríguez, R., Luna-Alcántara, J., Lagunes-Yannelli, B., Rivera-Domínguez, M., Calva-Cerqueira, D., Santos-Marcial, E. 2006. Prevalencia del Helicobacter pylori en tres poblaciones de niños, de la Ciudad de Puebla, México, y sus factores de riesgo. *Rev Gastroenterol Mex.* 71(4):440-445.
- Camargo, M. C., Lazcano-Ponce, E., Torres, J., Velasco-Mondragon, E., Quiterio, M., Correa, P. 2004. Determinants of Helicobacter pylori seroprevalence in Mexican adolescents. *Helicobacter.* 9(2):106-114.
- Carmack, S. W., Genta, R. M. 2009. Helicobacter pylori seroprevalence in symptomatic veterans: a study of 7310 patients over 11 years. *Helicobacter.* 14(4):298-302.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2015. National Health and Nutrition Examination Survey. Questionnaires, Datasets, and Related Documentation.
http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes_questionnaires.htm. Fecha de acceso: noviembre 7 2016.
- Chey, W. D. 2000. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. 14C-urea breath test. *Gastroenterol Clin North Am.* 29(4):895-902.

- Chey, W. D., Wong, B. C., Practice Parameters Committee of the American College of, G. 2007. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 102(8):1808-1825.
- Cimino, J. J., Ayres, E. J. 2010. The clinical research data repository of the US National Institutes of Health. *Stud Health Technol Inform*. 160(Pt 2):1299-1303.
- Cimino, J. J., Ayres, E. J., Beri, A., Freedman, R., Oberholtzer, E., Rath, S. 2013. Developing a self-service query interface for re-using de-identified electronic health record data. *Stud Health Technol Inform*. 192:632-636.
- Cimino, J. J., Ayres, E. J., Remennik, L., Rath, S., Freedman, R., Beri, A., Chen, Y., Huser, V. 2014. The National Institutes of Health's Biomedical Translational Research Information System (BTRIS): design, contents, functionality and experience to date. *J Biomed Inform*. 52:11-27.
- De Koster, E., Buset, M., Fernandes, E., Deltenre, M. 1994. *Helicobacter pylori*: the link with gastric cancer. *Eur J Cancer Prev*. 3(3):247-257.
- Dore, M. P., Negrini, R., Tadeu, V., Marras, L., Maragkoudakis, E., Nieddu, S., Simula, L., Cherchi, G. B., Massarelli, G., Realdi, G. 2004. Novel monoclonal antibody-based *Helicobacter pylori* stool antigen test. *Helicobacter*. 9(3):228-232.

- Dunn, B. E., Campbell, G. P., Perez-Perez, G. I., Blaser, M. J. 1990. Purification and characterization of urease from *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem.* 265(16):9464-9469.
- Epplein, M., Cohen, S. S., Sonderman, J. S., Zheng, W., Williams, S. M., Blot, W. J., Signorello, L. B. 2012. Neighborhood socio-economic characteristics, African ancestry, and *Helicobacter pylori* sero-prevalence. *Cancer Causes Control.* 23(6):897-906.
- Evans, D. J., Jr., Evans, D. G., Graham, D. Y., Klein, P. D. 1989. A sensitive and specific serologic test for detection of *Campylobacter pylori* infection. *Gastroenterology.* 96(4):1004-1008.
- Everhart, J. E., Kruszon-Moran, D., Perez-Perez, G. I., Tralka, T. S., McQuillan, G. 2000. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *J Infect Dis.* 181(4):1359-1363.
- Field, A. (2009). *Discovering Statistics Using SPSS (Introducing Statistical Methods)* (3rd Edition ed.): SAGE Publications Ltd.
- Gisbert, J. P., Pajares, J. M. 2004. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection -- a critical review. *Aliment Pharmacol Ther.* 20(10):1001-1017.
- Go, M. F. 2002. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 16 Suppl 1:3-15.

- Goossens, H., Glupczynski, Y., Burette, A., Van den Borre, C., Butzler, J. P. 1992. Evaluation of a commercially available second-generation immunoglobulin G enzyme immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Microbiol.* 30(1):176-180.
- Grad, Y. H., Lipsitch, M., Aiello, A. E. 2012. Secular trends in *Helicobacter pylori* seroprevalence in adults in the United States: evidence for sustained race/ethnic disparities. *Am J Epidemiol.* 175(1):54-59.
- Gravetter FJ, W. L. (2013). *Essentials of Statistics for the Behavioral Sciences* (8th Edition ed.): Cengage Learning.
- Klein, P. D., Malaty, H. M., Martin, R. F., Graham, K. S., Genta, R. M., Graham, D. Y. 1996. Noninvasive detection of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: the ¹³C urea breath test. *Am J Gastroenterol.* 91(4):690-694.
- Krueger, W. S., Hilborn, E. D., Converse, R. R., Wade, T. J. 2015. Environmental risk factors associated with *Helicobacter pylori* seroprevalence in the United States: a cross-sectional analysis of NHANES data. *Epidemiol Infect.* 143(12):2520-2531.
- Lam, S. K., Talley, N. J. 1998. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 13(1):1-12.

- Loy, C. T., Irwig, L. M., Katelaris, P. H., Talley, N. J. 1996. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 91(6):1138-1144.
- Magalhaes Queiroz, D. M., Luzzza, F. 2006. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 11 Suppl 1:1-5.
- Malaty, H. M., El-Kasabany, A., Graham, D. Y., Miller, C. C., Reddy, S. G., Srinivasan, S. R., Yamaoka, Y., Berenson, G. S. 2002. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet.* 359(9310):931-935.
- Malaty, H. M., Graham, D. Y. 1994. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut.* 35(6):742-745.
- Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C., Bazzoli, F., El-Omar, E., Graham, D., Hunt, R., Rokkas, T., Vakil, N., Kuipers, E. J. 2007. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 56(6):772-781.
- Marshall, B. J., Warren, J. R. 1984. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet.* 1(8390):1311-1315.
- National Institutes of Health (NIH). 2016. Biomedical Translational Research Information System (BTRIS). <http://btris.nih.gov/>. Fecha de acceso: noviembre 14 2016.

- Paniagua-Contreras, G., Monroy-Pérez, E., Alcántara-Carmona, M., García-González, O., Vaca-Pacheco, S. 2007. Prevalencia de *Helicobacter pylori* y de los genotipos *vacA* y *cagA* en la saliva de pacientes con gastritis. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 70(3):107-114.
- Parsonnet, J., Hansen, S., Rodriguez, L., Gelb, A. B., Warnke, R. A., Jellum, E., Orentreich, N., Vogelman, J. H., Friedman, G. D. 1994. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med.* 330(18):1267-1271.
- Parsonnet, J., Shmuely, H., Haggerty, T. 1999. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *JAMA.* 282(23):2240-2245.
- Perez-Perez, G. I., Dworkin, B. M., Chodos, J. E., Blaser, M. J. 1988. *Campylobacter pylori* antibodies in humans. *Ann Intern Med.* 109(1):11-17.
- Perez-Perez, G. I., Olivares, A. Z., Foo, F. Y., Foo, S., Neusy, A. J., Ng, C., Holzman, R. S., Marmor, M., Blaser, M. J. 2005. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in New York City populations originating in East Asia. *J Urban Health.* 82(3):510-516.
- Peterson, W. L. 1991. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med.* 324(15):1043-1048.
- Porras, C., Nodora, J., Sexton, R., Ferreccio, C., Jimenez, S., Dominguez, R. L., Cook, P., Anderson, G., Morgan, D. R., Baker, L. H., Greenberg, E. R., Herrero, R. 2013. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in six Latin

- American countries (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes Control*. 24(2):209-215.
- Pounder, R. E., Ng, D. 1995. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 9 Suppl 2:33-39.
- Redlinger, T., O'Rourke, K., Goodman, K. J. 1999. Age distribution of *Helicobacter pylori* seroprevalence among young children in a United States/Mexico border community: evidence for transitory infection. *Am J Epidemiol*. 150(3):225-230.
- Riba, A., Ingeneri, T., Strand, C. 2011. Improved Histologic Identification of *Helicobacter pylori* by Immunohistochemistry Using a New Novocastra Monoclonal Antibody. *LabMedicine*. 42:35'39.
- Schabereiter-Gurtner, C., Hirschl, A. M., Dragosics, B., Hufnagl, P., Puz, S., Kovach, Z., Rotter, M., Makristathis, A. 2004. Novel real-time PCR assay for detection of *Helicobacter pylori* infection and simultaneous clarithromycin susceptibility testing of stool and biopsy specimens. *J Clin Microbiol*. 42(10):4512-4518.
- Smoak, B. L., Kelley, P. W., Taylor, D. N. 1994. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infections in a cohort of US Army recruits. *Am J Epidemiol*. 139(5):513-519.
- Solnick, J. V. 2003. Clinical significance of *Helicobacter* species other than *Helicobacter pylori*. *Clin Infect Dis*. 36(3):349-354.

- Suerbaum, S., Michetti, P. 2002. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med.* 347(15):1175-1186.
- Torres, J., Leal-Herrera, Y., Perez-Perez, G., Gomez, A., Camorlinga-Ponce, M., Cedillo-Rivera, R., Tapia-Conyer, R., Munoz, O. 1998. A community-based seroepidemiologic study of Helicobacter pylori infection in Mexico. *J Infect Dis.* 178(4):1089-1094.
- Torres, J., Lopez, L., Lazcano, E., Camorlinga, M., Flores, L., Munoz, O. 2005. Trends in Helicobacter pylori infection and gastric cancer in Mexico. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 14(8):1874-1877.
- Trochim W, D. J. (2006). *The Research Methods Knowledge Base* (3rd Edition ed.): Atomic Dog.
- Vakil, N., Affi, A., Robinson, J., Sundaram, M., Phadnis, S. 2000. Prospective blinded trial of a fecal antigen test for the detection of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol.* 95(7):1699-1701.
- Walsh, J. H., Peterson, W. L. 1995. The treatment of Helicobacter pylori infection in the management of peptic ulcer disease. *N Engl J Med.* 333(15):984-991.
- Warren, J. R. 2000. Gastric pathology associated with Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am.* 29(3):705-751.

APÉNDICE I

Permiso otorgado de la Oficina de Protección Humana del NIH (NIH Office of Human Subjects Research Protection).

 National Institutes of Health	Agreement for BTRIS Limited Data Set Use and Exclusion from IRB Review Boris CALDERON 10 Center Dr Bethesda, MD 20814 Building 2C306, Tel: 301 496 3386 CC, CC ODDCC DLM CCS	
OFFICE OF HUMAN SUBJECT RESEARCH PROTECTIONS	<p>The NIH Office of Human Subjects Research Protections has determined that the following research with Limited Data Set(s) from BTRIS does not meet the definition of human subjects research pursuant to 45 CFR 46 and OHRP guidance:</p>	
<p>Title of Proposed Research Study: helicobacter pylori seroprevalence in general population</p>		
<p>Description of Proposed Research Study: It has been reported that H. pylori seroprevalence in the US can vary from 30 to 50% positivity in the adult population. Ethnic differences and socio-economical factors influence the seroprevalence. The aim of this study is to evaluate if H. pylori seroprevalence over the past decades has maintained a similar trend to the nationwide reports or has changed.</p>		
<p>The NIH researchers will comply with all NIH policies for data security, confidentiality and privacy. This document serves as a record of the BTRIS Data Use Agreement between the user and BTRIS.</p>		
<p>Agreement#: BTRIS_2015_936_CALDERON_B_CC</p>		
<p>Date: Monday, July 13, 2015</p>		
<p>Query performed on behalf of: Boris Calderon</p>		
<p>Other researchers having access to data:</p>		
<p>Note: Some NIH conducted or supported research involving coded private information or specimens may be subject to Food and Drug Administration (FDA) regulations. The FDA regulatory definitions of human subject (21 CFR 50.3(g), 21 CFR 56.102(e)) and subject (21 CFR 312.3(b), 21 CFR 812.3(p)) differ from the definition of human subject under HHS regulations at 45 CFR 46.102(f). Anyone needing guidance on such FDA-regulated research should contact the FDA.</p>		

APÉNDICE II

Documentos de envío del trabajo de tesis a la revista Helicobacter

Helicobacter - Manuscript ID HEL-OA-16-0244

Helicobacter

Sun 11/6/2016 11:39 PM

To: boriscal@gmail.com <boriscal@gmail.com>; zhen.zhao@nih.gov <zhen.zhao@nih.gov>;

Cc: boriscal@gmail.com <boriscal@gmail.com>; zhen.zhao@nih.gov <zhen.zhao@nih.gov>; velaz@guayacan.uson.mx <velaz@guayacan.uson.mx>;

06-Nov-2016

Dear Dr. Calderon:
(cc co-authors)

Your manuscript entitled "Helicobacter pylori seroprevalence in the Era of Big Data Analysis Using the Biomedical Translational Research Information System" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Helicobacter. Effective with the 2011 volume, this journal will be published in an online-only format.

Your manuscript ID is HEL-OA-16-0244.

Co-authors: Please contact the Editorial Office as soon as possible if you disagree with being listed as a co-author for this manuscript.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <https://mc.manuscriptcentral.com/hel> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/hel>.

Thank you for submitting your manuscript to Helicobacter.

Sincerely,

Helicobacter Editorial Office

Helicobacter

Helicobacter pylori seroprevalence in the Era of Big Data Analysis Using the Biomedical Translational Research Information System

Journal:	<i>Helicobacter</i>
Manuscript ID:	HEL-OA-16-0244
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	06-Nov-2016
Complete List of Authors:	Calderon, Boris; National Institutes of Health, Laboratory Medicine Velazquez-Contreras, Carlos; Universidad de Sonora, Ciencias Químico Biológicas Zhao, Zhen; National Institutes of Health, Laboratory Medicine
Keywords:	Helicobacter pylori, h. pylori serology, seroprevalence, epidemiology, H. pylori seropositivity, Big Data Analysis

SCHOLARONE™
Manuscripts

APÉNDICE III

Manuscrito enviado a la revista *Helicobacter*.

***Helicobacter pylori* seroprevalence in the Era of Big Data Analysis Using the Biomedical Translational Research Information System**

Boris Calderon^{1*}, Carlos Velazquez² and Zhen Zhao^{1*}

¹Department of Laboratory Medicine, Clinical Center, National Institutes of Health, 10 Center Dr, Bldg. 10, Room 2C306, Bethesda, MD 20892.²Departamento de Ciencias Químico Biológicas, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad de Sonora, Blvd. Luis Encinas y Rosales Hermosillo, Sonora, 83000, México.

Word Count: 3,163

Running title: *H. pylori* seroprevalence at NIH

Keywords: *Helicobacter pylori*, *H. pylori* serology, seroprevalence, epidemiology, *H. pylori* seropositivity, Big Data Analysis

***Correspondence:** boriscal@gmail.com and zhen.zhao@nih.gov

Abstract

Background: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infects humans by oral-oral or fecal-oral transmission disrupting the gastric mucosa. Once infection is acquired, it can persist asymptomatically or induce symptoms and complications. Even though *H. pylori* remains predominant worldwide, its prevalence has declined rapidly. Although current predictions for *H. pylori* seroprevalence are thought to be in decline, no recent evaluation has been performed to support it. This work aims to identify the current seroprevalence to determine trends and differences within racial and ethnic groups in the U.S. **Materials and Methods:** Retrospective study evaluating *H. pylori* serological results along with demographic information from protocol participants of the National Institutes of Health available through the Biomedical Translational Research Information System. **Results:** Database composed of 3,366 individuals with *H. pylori* serological testing from 1996 to 2015 showed a general seroprevalence of 25% with no statistical decline over time. By race and ethnicity, whites showed the lowest seroprevalence (18%), while African Americans and Hispanics/Latinos showed the highest (33% and 51% respectively). More importantly, no differences between age groups (<50 or ≥50 years) were identified within race or ethnicity. **Conclusion:** The only group that showed a trend in reduction of *H. pylori* seropositivity over time were African Americans, while the remaining groups showed a steady-state seroprevalence. Defining the current seroprevalence and association factors of *H. pylori* using Big

Data Analysis will allow to better understand epidemiologic patterns and trends with the aim to improve future health policies.

Introduction

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a gram-negative spiral bacterium that infects humans by oral-oral or fecal-oral transmission disrupting the gastric mucosa and affecting half of the population worldwide (1, 2). Once the infection is acquired, the bacteria can persist asymptotically or induce symptoms (3). *H. pylori* has been associated to digestive tract diseases such as acute and chronic gastritis, peptic ulcer and complications in the absence of timely treatment, such as gastrointestinal bleeding, gastric adenocarcinoma and mucosa-associated lymphoma (4-10).

Before the discovery of *H. pylori* in 1982 (11), most causes of peptic ulcer were related to the consumption of foods rich in acids and lifestyles associated with stress. At that time, most patients were treated with drugs to decrease gastric acidity and controlling the symptoms without an effective long-term treatment. With the introduction of antibiotics in 1990 to treat *H. pylori* infection, the disease along with its complications has been effectively controlled (3, 5, 7, 12).

The prevalence of *H. pylori* worldwide has shown great variability in relation to various elements such as geographic region, race, age and socioeconomic factors (1, 13). After the introduction of antibiotics for *H. pylori* treatment and recent changes in public health policies, there has been a downward trend for the prevalence of *H. pylori* worldwide (3, 5, 7, 12). However, in developing countries, *H. pylori* is an important public health concern due to its high prevalence and the necessity of appropriate interventions to reduce complications (1, 3, 12, 14-17).

Globally, *H. pylori* includes several strains that differ in virulence and are coupled to host and environmental factors that determine differences in disease presentation. Sociodemographic (age, race and gender) and socioeconomic factors (developing and developed countries), influence greatly in the incidence and prevalence of *H. pylori* infection (1, 13). The overall prevalence is high in developing and low in developed countries. However, variations in prevalence can exist within the same country, most commonly between urban and rural populations. The main reasons for these variations are subject to socioeconomic differences among populations. Although *H. pylori* infection is more common or acquired early in life mainly in developing countries, there are several factors that increase the overall prevalence of infection, such as poor hygiene, lack of clean water and overpopulation (1, 13).

Prevalence of *H. pylori* infection worldwide has been reported to be greater than 50% and seropositivity rates increase progressively with age close to 80% before 50 years of age (1, 10, 14). Seroepidemiologic studies evaluating the prevalence and risk factors associated with *H. pylori* infection in children have shown variations worldwide ranging from 9% to 70% within the first 10-15 years of age, indicating a high association secondary to poor hygiene control, overpopulation, and low educational and socioeconomic status (16). In developed countries, as in the case of the United States, *H. pylori* infection in infants is low (10%), but increases in adulthood (50%) (1). However, differences in *H. pylori* seroprevalence within the U.S. are more evident between ethnic groups

especially in the African-American (44-53%) and Hispanic population (38-64%) in comparison to the white population (14-26%) (18-20). A prospective study evaluating adults in the U.S., identified a decrease in *H. pylori* seroprevalence from 71 to 49% over a period of 11 years. It was also observed that individuals born before 1920 showed higher seroprevalence compared to individuals born after 1980 (73 and 22% respectively) (21).

H. pylori seroprevalence reports in the U.S. can range from 20 to 40% (3, 19-24). The wide range in seroprevalence within the U.S. has been based on reports from national surveys, which included regions and communities with variable race and ethnic groups (19, 20, 23-25). The only nationwide reports that provide an overall estimate of *H. pylori* seroprevalence in the U.S. have utilized a database provided by the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (19, 20, 22). Unfortunately, NHANES included *H. pylori* serology testing only in the 1988-1991 and 1999-2000 surveys. Due to the lack of *H. pylori* serology evaluation in subsequent NHANES surveys, current U.S. *H. pylori* seroprevalence is based from data collected more than 16 years ago and cannot be used to determine trends in seroprevalence within the past two decades. One study predicted a reduction of *H. pylori* seroprevalence in the U.S. (21), but currently no study has directly evaluated a database covering 20 years of continual data.

Due to the limited reports suggesting a nationwide decline in *H. pylori* seroprevalence within the past 15 years, here we examine the current

seroprevalence status of *H. pylori* in the U.S. to determine if seroprevalence is similar or different to the nationwide reports.

Methods

Study design

The Clinical Center of the U.S. National Institutes of Health (NIH) contains data from clinical studies at NIH dating from 1976 to 2015. The data over 500,000 human subjects is collected into a single database that forms the core of the Biomedical Translational Research Information System (BTRIS). To identify the retrospective study database, relevant tests and results reported for *H. pylori* were retrieve using BTRIS Limited Data Set function with de-identified data (26-28). The retrieved database of tests and results related to *H. pylori* covered serology (IgG antibody immunoassay), biopsy (culture and histology), antigen in stool and urea breath test. Description of manufacturer's test methods were not available in the data base. All data were obtained with oversight of the NIH office of Human Subjects Research Protection (Agreement Number BTRIS_2015_936_CALDERON_B_CC). Data that required permission for reuse from the original investigators, as per NIH policy was processed and approved. In addition to *H. pylori* testing results, the database contained the following participant information: age, gender, race, ethnicity, geographical location by state and date of *H. pylori* test performed. In accordance to the NIH policy for limited-use data sets, the database does not contain potential participant

identifying information (26-28). The selection criteria for the final database shown in Figure 1, included 3,366 subjects with *H. pylori* serological results dating from 1996 to 2015. Racial/ethnic group evaluations for seroprevalence, trends and odds ratio were divided into the following groups: Total (all groups combined), Whites, African American and Hispanic/Latinos. Asians were not evaluated in-depth due to limited data sets. The age cutoff of ≥ 50 years for the adult population was selected to facilitate the comparison to previous reports (19, 20, 22).

Statistical analysis

Database was processed using Microsoft Excel 365 (Redmond, WA) and analyzed with MAPCITE 2014 for Excel®, GraphPad Prism v6.05 (GraphPad Software, La Jolla, CA) and SPSS statistics v23.0 (IBM Corporation, Armonk, New York). Subjects in database were categorized by dependent (*H. pylori* seropositivity) and independent variables (age, gender, race, ethnic group and geographical area). Mann–Whitney U test was used to determine the level of significant differences between samples. Friedman test, linear regression and Fisher’s exact test were used to determine statistical changes in seroprevalence over time and odds ratio. P-values were calculated to determine the level of significant differences between compared groups: ****, $P < 0.0001$; ***, $P < 0.001$; **, $P < 0.01$; *, $P < 0.05$ and ns, $P \geq 0.05$ (not significant).

Results

Demographic distribution of the database

The retrospective study database included 5,147 subjects with *H. pylori* testing results performed by different methods (serology, culture, biopsy, antigen in stool and urea breath test). To focus the study only on *H. pylori* seroprevalence, the database was curated on the selection criteria of subjects with *H. pylori* serological results residing in the U.S. Duplicated, cancelled or results with analytical interference (hemolysis and/or lipemia) were excluded from the study. Figure 1 summarizes the selection criteria of the database. As summarized in Table 1, the database included 3,366 subjects with *H. pylori* serological results ranging from 1996 to 2015 from 949 associated protocols. Demographics of the dataset by race classification showed to represent three major groups: 68% whites, ~14% African Americans and ~11% Unknown/Multiple. Ethnic group classification showed three groups: ~86% non-Hispanic/Latinos, ~12% Hispanics/Latinos and ~2% Unknown. The ethnic contribution of Hispanics/Latinos within the Unknown/multiple racial group represented ~71%, indicating that the Unknown/Multiple racial group was mostly represented by Hispanics/Latinos (Supplemental Table 1). Geographical distribution of the database by U.S States showed to be mostly represented by the East Coast, which accounts to the proximity to the NIH Clinical Center (Supplemental Fig. 1). Based on the BTRIS distribution, the database provides an overall view of *H. pylori* seroprevalence from the East Coast.

***H. pylori* seroprevalence and demographic associations**

Among the 3,366 subjects, the mean seroprevalence of *H. pylori* was 25% from 1996 to 2015 (Table 1 and Fig. 2). *H. pylori* seroprevalence by sex showed equal distribution with no statistical difference between males and females (25.5% and 24.8% respectively) (Table 1 and Fig. 2). Due to the previous reports of high seropositivity for *H. pylori* in the adult population (~40% in ≥ 50 years) (3), the database was divided in two groups (<50 years and ≥ 50 years) to compare *H. pylori* seroprevalence. Although individuals ≥ 50 years showed higher seropositivity (29.4%) than <50 years (23.3%), no statistical difference between age groups was observed (Table 1 and Fig. 2).

H. pylori seroprevalence by race showed Whites to have the lowest percentage of seropositivity (19.1%), while African Americans (34.7%), Unknown/Multiple (46.3%) and Asians (31.7%) contained the highest seropositivity with statistical differences when compared to Whites (Table 1 and Fig. 2). By ethnic groups, Non-Hispanic/Latinos showed the lowest seroprevalence (21.7%), while Hispanics/Latinos showed the highest (50.2%) with statistical difference (Table 1 and Fig. 2).

Demographic associations for *H. pylori* seropositivity by adjusted odds ratios (Table 2) showed that racial groups (African American, Unknown/Multiple and Asians) and the Hispanic/Latino ethnic group had the highest associations for seropositivity. No difference in associations were observed by gender or age group (<50 and ≥ 50 years).

***H. pylori* seroprevalence over time by race/ethnic groups**

To determine changes and trends of seropositivity within racial/ethnic groups over time, the data set was divided in 5 year intervals (Fig. 3). Combined groups (Total), Whites, Hispanic/Latinos and Asians did not show statistical differences of seropositivity over time. African Americans were the only group that showed a reduction in seropositivity over time with statistical significance (Supplemental Fig. 2). Adjusted odds ratio did not show differences in associations in all groups when compared to the initial five years of seropositivity (Fig. 3). Overall, *H. pylori* seroprevalence for the past two decades has remained at steady state for Whites and a reduction trend for African Americans. Although Hispanics/Latinos show an increase trend in seropositivity it is not supported by statistical analysis.

***H. pylori* seroprevalence within age groups**

Due to the highest prevalence reported for *H. pylori* seropositivity in the adult population, and the current American College of Gastroenterology Guidelines not supporting *H. pylori* serological testing in adults ≥ 55 years due to their high seroprevalence (3, 19, 20, 22), the database was evaluated to determine whether adults in our data set maintained the highest seroprevalence both total and by race/ethnicity. As shown in Figure 4A, *H. pylori* seropositivity in the adult population (≥ 50 years of age) was found to be increased in some of the five-year interval groups, but no statistical difference was observed when compared to individuals < 50 years of age for the Total population, Whites and

Hispanics/Latinos groups. African Americans were the only group that showed a statistical difference between <50 and ≥50 years of age in the 1996-2000 and 2011-2015 periods. Linear regression analysis did not identify changes in seropositivity over time in either age group of the data set except for African Americans, who showed a statistical decline in individual's ≥50 years of age (Fig. 4B).

Current *H. pylori* seroprevalence and associations from 2011 to 2015

To determine the current of *H. pylori* seropositivity in our data set (ranging from 2011 to 2015), the main race/ethnic groups (White, African Americans and Hispanics/Latinos) were evaluated for seroprevalence (total and by age groups) and odds ratios were calculated to identify at what age seropositivity shows a rapid increase. As summarized in Table 3, total seroprevalence from 2011 to 2015 was found to be ~29%. By race/ethnic group, Whites showed the lowest seroprevalence while Hispanics/Latinos the highest (~19% and ~55% respectively). African Americans showed ~27% seropositivity. By age groups, the total population reach ~31% of seropositivity at the 30-39 age group, plateau up to the 60-69 age group and then increased to 50% in individuals ≥70 years of age following a statistical significant slope by linear regression analysis (Fig. 5). Odds ratio corroborated the 30-39 age group in the total population as the initial transition time point for seropositivity (Fig. 5). Whites represented the group with the lowest seropositivity increment by age groups that plateau around 22% from

30 to 69 years of age and then increased to ~31% by ≥ 70 years of age. Although this group had a lower slope by age groups, odds ratio showed a marginal but statistical significant increase in seropositivity in the 30-39 age group. Hispanics/Latinos showed the highest slope increment in seropositivity. By 20-29 years of age, seroprevalence increased from 15% (in the < 20 age group) up to 44% and continue to rise in subsequent age groups reaching ~67% in the ≥ 70 age group. Odds ratio indicated the 30-39 age group as the transition time point for seropositivity in Hispanics/Latinos. Although seroprevalence in African Americans initiated at ~22% in < 20 age group and continue to rise unevenly to 40% by ≥ 70 years of age, the data sets did not show a statistical significant slope. Odds ratio did not highlight a specific age group as the seropositivity transition time point (Fig.5).

Discussion

The results obtained from the BTRIS database, clearly indicated a secular trend for *H. pylori* seroprevalence. By race, whites showed the lowest seroprevalence while Hispanic/Latinos showed the highest seroprevalence, followed by African Americans and Asians. The data agrees with previous reports showing minorities as the most vulnerable groups for *H. pylori* infection (19, 20, 22). We could not evaluate subjects within the American Indian, Alaska native, native Hawaiians and Pacific Islander Americans due to the small number of participants. Seroprevalence by gender showed no differences as previous reports, indicating that males and females have the same risk of exposure to *H. pylori* infection (19,

22). Of importance, the age cutoff of <50 and ≥50 years selected to compare our results to previous reports (19, 20, 22), showed no seroprevalence difference within the twenty-year time-frame, except for African Americans in the 1996-2000 and 2011-2015 time frames. Since the American College of Gastroenterology Guidelines on the Management of *H. pylori* infection does not support *H. pylori* serology testing in adults ≥55 years due to their high seroprevalence (3), it becomes an important point to reconsider based on the information obtained from the BTRIS database.

The BTRIS database not only allowed us to determine the current *H. pylori* seroprevalence within the NIH patient population, but in addition, provided sufficient year to year data to determine if a trend for a reduction in *H. pylori* seroprevalence exists. The only group that showed a trend in reduction of seropositivity were African Americans, while the other groups remained with a steady seroprevalence over time.

In conclusion, the implementation of Big Data Analysis to evaluate seroprevalence patterns of infectious diseases, will allow a better understanding of epidemiologic trends with the aim to improve future health policies worldwide.

Acknowledgments and Disclosures

We are grateful to members of the BTRIS support, especially Andrea Beri and Khalid Raid for constructive discussions to optimize the database query and members of the Universidad de Sonora in Mexico, especially Adriana Garibay, Humberto Astiazaran and Eduardo Ruiz for their advice in this work. Research was supported by the Intramural grant of the Clinical Center of the National Institutes of Health.

Competing interest: the authors declare no competing interests.

References

- 1.Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1995;9 Suppl 2:33-9.
- 2.Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *Jama*. 1999 Dec 15;282(23):2240-5.
- 3.Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of G. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *The American journal of gastroenterology*. 2007 Aug;102(8):1808-25.
- 4.Warren JR. Gastric pathology associated with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology clinics of North America*. 2000 Sep;29(3):705-51.
- 5.Walsh JH, Peterson WL. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *The New England journal of medicine*. 1995 Oct 12;333(15):984-91.
- 6.Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *The New England journal of medicine*. 2002 Oct 10;347(15):1175-86.
- 7.Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *The New England journal of medicine*. 1991 Apr 11;324(15):1043-8.
- 8.Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *The New England journal of medicine*. 1994 May 5;330(18):1267-71.

9. De Koster E, Buset M, Fernandes E, Deltenre M. *Helicobacter pylori*: the link with gastric cancer. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation*. 1994 May;3(3):247-57.
10. Go MF. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002 Mar;16 Suppl 1:3-15.
11. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984 Jun 16;1(8390):1311-5.
12. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007 Jun;56(6):772-81.
13. Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 1994 Jun;35(6):742-5.
14. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, Gomez A, Camorlinga-Ponce M, Cedillo-Rivera R, et al. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *The Journal of infectious diseases*. 1998 Oct;178(4):1089-94.
15. Porras C, Nodora J, Sexton R, Ferreccio C, Jimenez S, Dominguez RL, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *Cancer causes & control: CCC*. 2013 Feb;24(2):209-15.
16. Magalhaes Queiroz DM, Luzza F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2006 Oct;11 Suppl 1:1-5.

17. Malaty HM, Nyren O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2003;8 Suppl 1:8-12.
18. Smoak BL, Kelley PW, Taylor DN. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infections in a cohort of US Army recruits. *American journal of epidemiology*. 1994 Mar 1;139(5):513-9.
19. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, Tralka TS, McQuillan G. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *The Journal of infectious diseases*. 2000 Apr;181(4):1359-63.
20. Grad YH, Lipsitch M, Aiello AE. Secular trends in *Helicobacter pylori* seroprevalence in adults in the United States: evidence for sustained race/ethnic disparities. *American journal of epidemiology*. 2012 Jan 1;175(1):54-9.
21. Carmack SW, Genta RM. *Helicobacter pylori* seroprevalence in symptomatic veterans: a study of 7310 patients over 11 years. *Helicobacter*. 2009 Aug;14(4):298-302.
22. Krueger WS, Hilborn ED, Converse RR, Wade TJ. Environmental risk factors associated with *Helicobacter pylori* seroprevalence in the United States: a cross-sectional analysis of NHANES data. *Epidemiol Infect*. 2015 Sep;143(12):2520-31.
23. 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 Mar 16;359(9310):931-5.

24. Epplein M, Cohen SS, Sonderman JS, Zheng W, Williams SM, Blot WJ, et al. Neighborhood socio-economic characteristics, African ancestry, and *Helicobacter pylori* sero-prevalence. *Cancer causes & control: CCC*. 2012 Jun;23(6):897-906.
25. Perez-Perez GI, Olivares AZ, Foo FY, Foo S, Neusy AJ, Ng C, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in New York City populations originating in East Asia. *J Urban Health*. 2005 Sep;82(3):510-6.
26. Cimino JJ, Ayres EJ. The clinical research data repository of the US National Institutes of Health. *Studies in health technology and informatics*. 2010;160(Pt 2):1299-303.
27. Cimino JJ, Ayres EJ, Beri A, Freedman R, Oberholtzer E, Rath S. Developing a self-service query interface for re-using de-identified electronic health record data. *Studies in health technology and informatics*. 2013;192:632-6.
28. Cimino JJ, Ayres EJ, Remennik L, Rath S, Freedman R, Beri A, et al. The National Institutes of Health's Biomedical Translational Research Information System (BTRIS): design, contents, functionality and experience to date. *Journal of biomedical informatics*. 2014 Dec;52:11-27.

Table 1. Demographic distribution and seroprevalence of *H. pylori* from 1996 to 2015

Variable	N	(%)	No. seropositive	(%) seropositive	SD
Number of years:	20				
Associated protocols:	949				
Total number of subjects with <i>H. pylori</i> serological results	3,366		819	(25.0)	9.1
Sex					
Males	1,295	(38.5)	325	(25.5)	10.6
Females	2,071	(61.5)	494	(24.8)	8.7
Age group					
<50	2,036	(60.5)	478	(23.3)	8.8
≥50	1,330	(39.5)	341	(29.4)	12.4
Racial group					
Whites	2,291	(68.1)	414	(19.1)	8.9
African Americans	486	(14.4)	156	(34.7)	11.2
Unknown/Multiple	366	(10.9)	170	(46.3)	15.5
Asians	206	(6.1)	72	(31.7)	18.3
American Indian, Alaska native, Native Hawaiians and Pacific Islander Americans	17	(0.5)	7	(40.0)	39.4

Variable	N	(%)	No. seropositive	(%) seropositive	SD
Ethnic group					
Non-Hispanics/Latinos	2,887	(85.8)	600	(21.7)	7.8
Hispanics/Latinos	409	(12.1)	212	(50.2)	10.8
Unknown	70	(2.1)	7	(7.7)	13.4

SD, standard deviation

Table 2. Risk factors for *H. pylori* seropositivity of study population (1996-2015)

Variable	N	OR^a	95% CI	P-value
Sex				
Males	1,295	1.00		
Females	2,071	0.93	0.8-1.1	0.4374
Age group				
<50	2,036	1.00		
≥50	1,330	1.12	0.96-1.32	0.1652
Racial group				
Whites	2,291	1.00		
African Americans	486	2.14	1.72-2.67	<0.0001
Unknown/Multiple	366	3.93	3.12-4.96	<0.0001
Asians	206	2.44	1.8-3.31	<0.0001
American Indian, Alaska native, Native Hawaiians and Pacific Islander Americans	17	3.17	1.2-8.39	0.321
Ethnic group				
Non-Hispanics/Latinos	2,887	1.00		
Hispanics/Latinos	409	4.10	3.31-5.08	<0.0001
Unknown	70	0.42	0.19-0.93	0.0397

OR^a, adjusted odds ratio

Table 3. *H. pylori* seropositivity and odds ratio by age group (2011-2015)

Race/ ethnic group	Age group	N	No. seropositive	(%) seropositive	OR^a	95% CI	<i>P</i>-value
Total	All	827	238	28.8			
	<20	100	10	10.0	1.00		
	20-29	108	21	19.4	2.17	0.97-4.88	0.0785
	30-39	175	54	30.9	4.02	1.94-8.32	<0.0001
	40-49	173	57	32.9	4.42	2.14-9.14	<0.0001
	50-59	148	51	34.5	4.73	2.27-9.88	<0.0001
	60-69	91	29	31.9	4.21	1.91-9.26	0.0003
	≥70	32	16	50.0	9.00	3.47-23.33	<0.0001
Whites	All	465	90	19.3			
	<20	76	6	7.9	1.00		
	20-29	65	10	15.4	2.12	0.76-6.2	0.1898
	30-39	74	16	21.6	3.22	1.18-8.76	0.0212
	40-49	103	23	22.3	3.35	1.29-8.71	0.0129
	50-59	82	21	25.6	4.02	1.52-10.6	0.0032
	60-69	49	9	18.4	2.63	0.87-7.92	0.0951
	≥70	16	5	31.3	5.30	1.38-20.39	0.0208

Race/ethnic group	Age group	N	No. seropositive	(%) seropositive	OR^a	95% CI	P-value
AA	All	138	38	27.5			
	<20	9	2	22.2	1.36	0.2-9.13	1.0000
	20-29	23	4	17.4	1.00		
	30-39	41	8	19.5	1.15	0.31-4.34	1.0000
	40-49	23	10	43.5	3.65	0.94-14.2	0.1075
	50-59	21	6	28.6	1.90	0.45-7.98	0.4805
	60-69	11	4	36.4	2.71	0.53-13.92	0.3884
	≥70	10	4	40.0	3.17	0.6-16.7	0.2054
H/L	All	220	122	55.5			
	<20	13	2	15.4	1.00		
	20-29	25	11	44.0	4.32	0.79-23.69	0.1482
	30-39	58	32	55.2	6.76	1.38-33.31	0.0130
	40-49	47	28	59.6	8.11	1.61-40.78	0.0102
	50-59	40	26	65.0	10.21	1.98-52.72	0.0031
	60-69	28	17	60.7	8.5	1.57-45.94	0.0086
	≥70	9	6	66.7	11.0	1.42-85.24	0.0260

AA, African Americans; H/L, Hispanics/Latinos; OR^a, adjusted odds ratio

Supplemental Table 1. Race distribution within ethnic groups and *H. pylori* seroprevalence (1996 to 2015)

Ethnic group	N	(%)*	No. seropositive	(%) seropositive	SD
Non-Hispanics/Latinos	2,887		600	(21.7)	7.8
Whites	2,151	(74.5)	357	(16.9)	8.0
African Americans	467	(16.2)	150	(34.5)	11.4
Unknown/Multiple	57	(1.9)	17	(36.8)	32.1
Asians	199	(6.9)	71	(32.3)	18.3
American Indian, Alaska native, Native Hawaiians and Pacific Islander Americans	13	(0.5)	5	(43.8)	41.7
Hispanics/Latinos	409		212	(47.7)	15.4
Whites	106	(26.2)	56	(47.9)	34.2
African Americans	5	(0.8)	3	(50.0)	57.7
Unknown/Multiple	292	(71.3)	150	(48.2)	19.0
Asians	2	(0.8)	1	(50.0)	70.7
American Indian, Alaska native, Native Hawaiians and Pacific Islander Americans	4	(0.8)	2	(50.0)	

*, Race group percentage within ethnic group; SD, standard deviation

Figure Legends

Figure 1. Selection criteria to design database. Study flow chart indicating the selection criteria used to select the *H. pylori* serology data set from BTRIS.

Figure 2. *H. pylori* seroprevalence demographic associations from 1996 to 2015. Seroprevalence values for each year and median plotted for each demographic group (total, gender, age, race and ethnicity). Statistical analysis by Mann-Whitney U test. P values: ****, $P < 0.0001$; **, $P < 0.01$; *, $P < 0.05$ and ns, $P \geq 0.05$.

Figure 3. *H. pylori* seroprevalence over time by race/ethnic groups. *Top Panels:* Seroprevalence means (\pm SEM) in five- year intervals from Total dataset, Whites, African Americans (AA), Hispanics/Latinos (H/L) and Asians plotted from 1996 to 2015. Statistical differences by Friedman test for each group are shown in upper right quadrant. *Lower Panels:* Adjusted odds ratio for race/ethnic group associations of seropositivity. Statistical analysis by Fisher's exact test. P values: *, $P < 0.05$; ns, $P \geq 0.05$.

Figure 4. *H. pylori* seroprevalence comparison in individuals <50 and ≥50 years of age. A) Seroprevalence means (\pm SEM) in five year intervals in Total, Whites, African Americans (AA) and Hispanics/Latinos (H/L). Statistical analysis by Mann-Whitney U test. P values: *, $P < 0.05$ and ns, $P \geq 0.05$. B) Seroprevalence trend by linear regression in five year intervals. Slope, R and P value shown in upper left quadrant.

Figure 5. Current *H. pylori* seroprevalence and associations by race/ethnic and age groups (2011 to 2015). *Left panels:* Seroprevalence and linear regression from Total data set, Whites, African Americans (AA) and Hispanics/Latinos (H/L). Slope, R and P value shown in upper left quadrant. *Right panels:* Adjusted odds ratio for race/ethnic groups and age association of seropositivity. Statistical analysis by Fisher's exact test. P values: ****, $P < 0.0001$; ***, $P < 0.001$; **, $P < 0.01$; *, $P < 0.05$ and ns, $P \geq 0.05$.

Figure 1

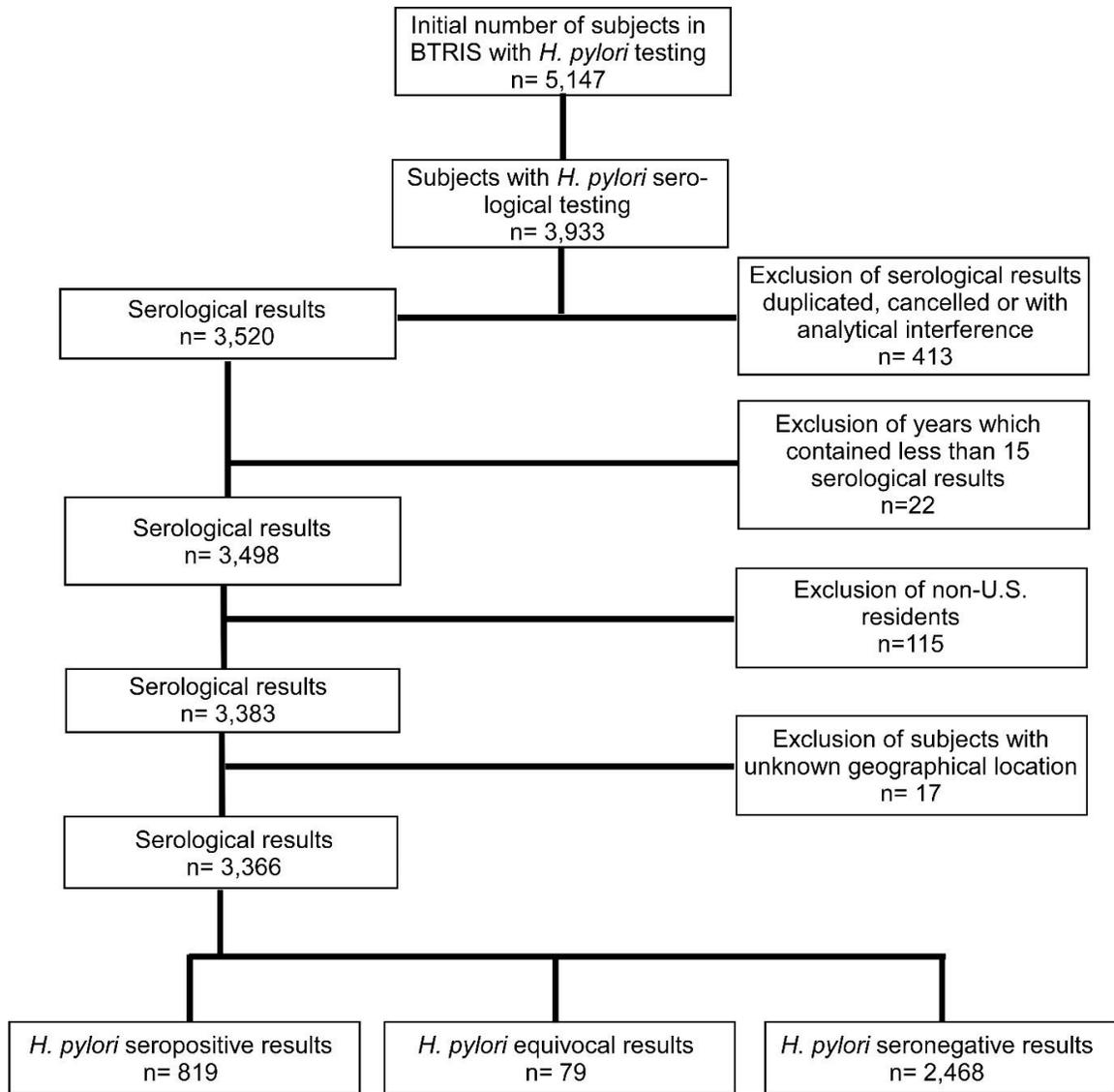


Figure 2

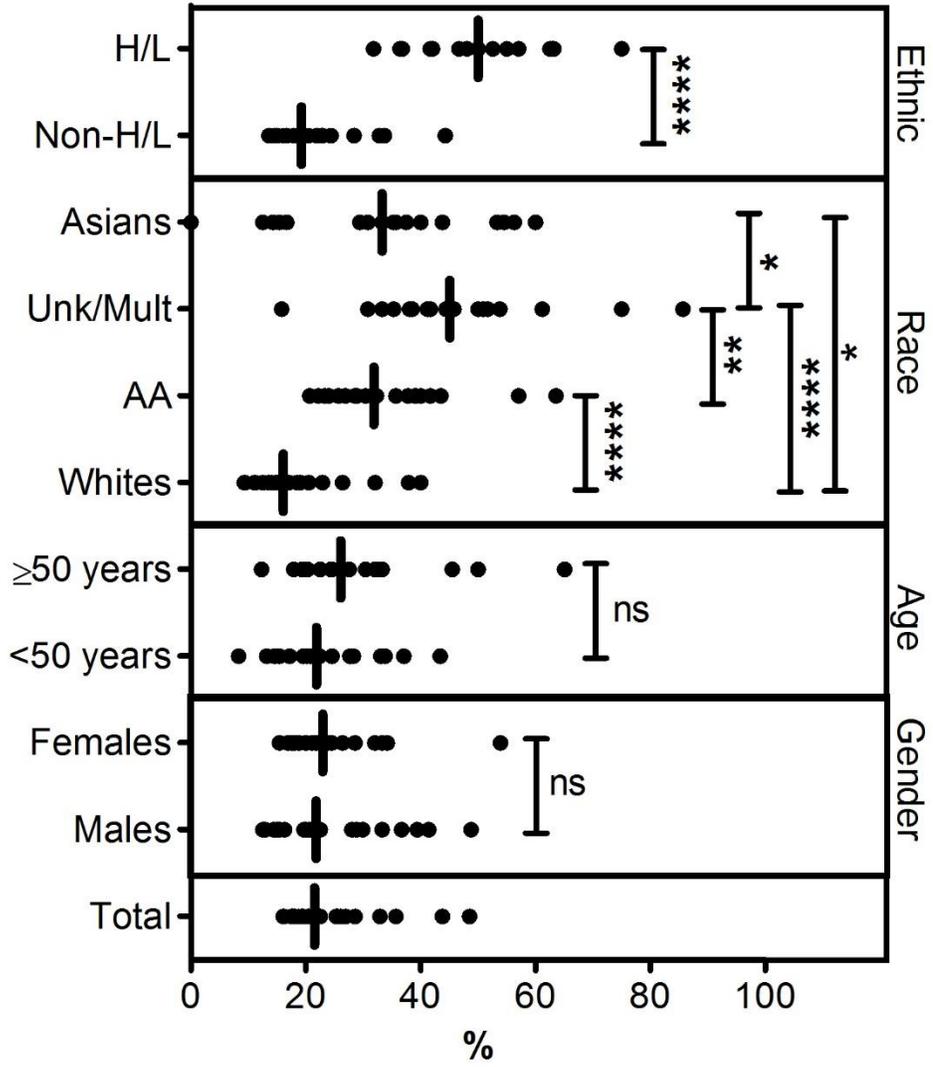


Figure 3

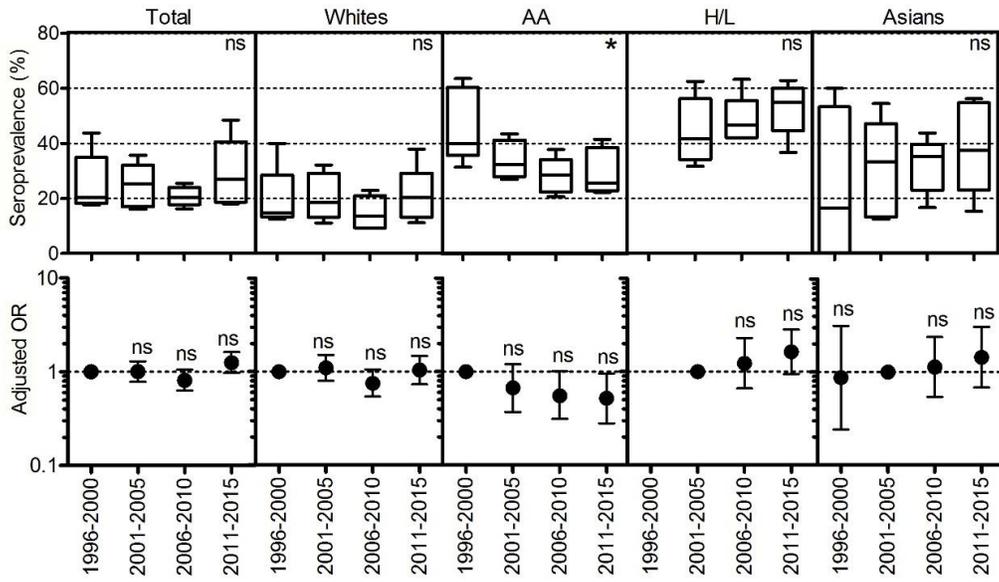


Figure 4

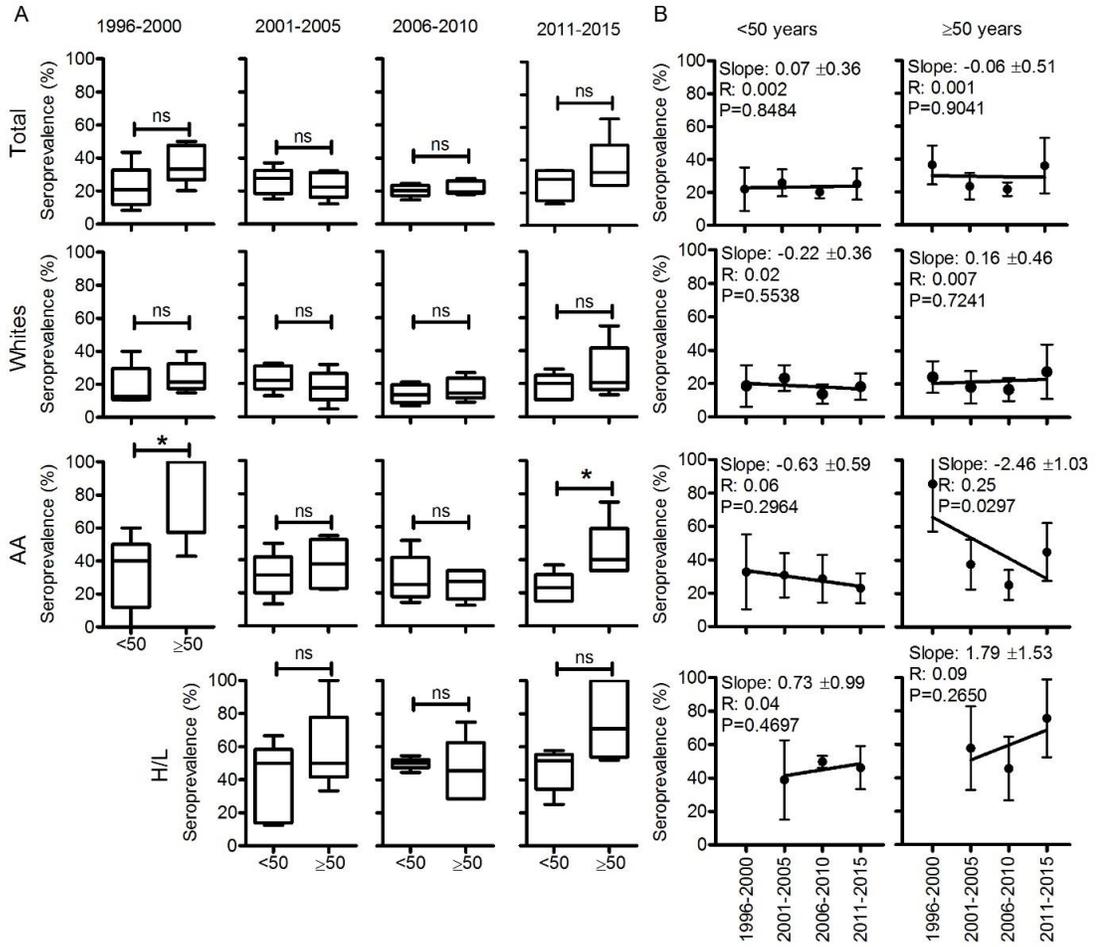
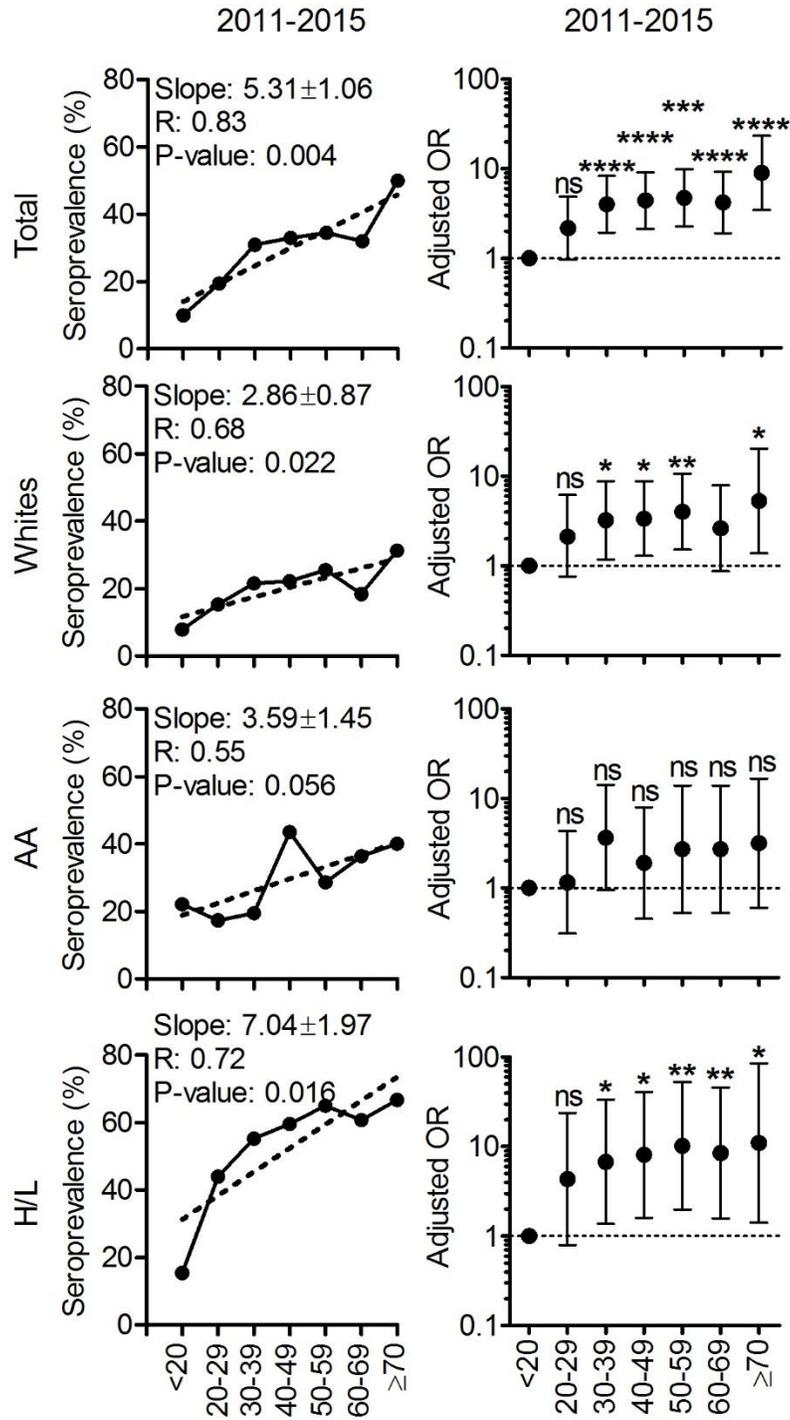


Figure 5

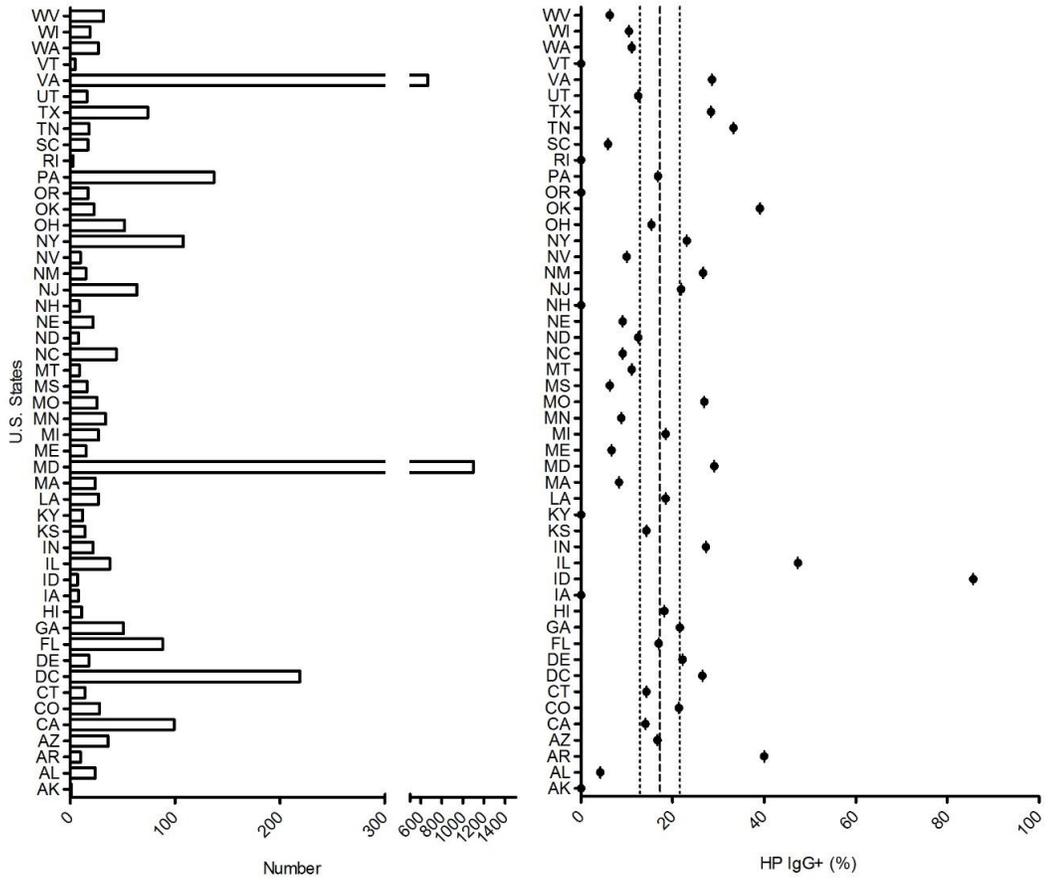


Supplemental Figure Legends

Supplemental Figure 1. Demographic distribution and *H. pylori* seroprevalence by U.S. State. *Left Panel:* BTRIS database showing total number of data sets by U.S. State abbreviation. *Right Panel:* *H. pylori* seroprevalence by state. Total mean and \pm SD are indicated by dotted lines. Note that the data set mostly represents states from the East Coast (VA, MD, DC, PA, and NY).

Supplemental Figure 2. *H. pylori* seroprevalence linear regression overtime and by race/ethnic groups. Seroprevalence means (\pm SEM) in five- year intervals from Total dataset, Whites, African Americans (AA), Hispanics/Latinos (H/L) and Asians plotted from 1996 to 2015. Slope, R and P values shown in upper left quadrants.

Supplemental Figure 1



Supplemental Figure 2

