

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
Hospital Escuela "Antonio Lenin Fonseca" HEALF.
Departamento de Anatomía Patológica.

Monografía para optar al título de Especialista en Patología.

Correlación Entre los Resultados de la Prueba de Aliento y Hallazgos Histopatológicos, en Relación a la Presencia de *Helicobacter Pylori* en pacientes atendidos en el periodo de Junio a septiembre 2010, Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca.



Investigadora: Dra. Ada Luz ChavarríaValdivia.
Residente de La especialidad de Patología.
Tercer año.

Tutor: Dr. Eduardo León Lezcano.
Especialista en Patología

Asesor Metodológico: Dr. Álvaro López Largaespada.
Sub Director Docente HEALF
Médico Internista-Farmacólogo Clínico.

MANAGUA, FEBRERO, 2011

DEDICATORIA.

Dedico esta monografía a Dios, ser supremo que me dió la vida y la sabiduría para alcanzar un peldaño más en mis conocimientos.

A mis padres Omar y Estela, por enseñarme, que el éxito se logra en base al trabajo, honestidad, entusiasmo, humildad y paciencia.

A mis hijos Cristel Ximena, Jordy Alexander y Brisa Belen, por ser mi fuerza y templanza.

De forma especial a mi gran maestra y amiga, Dra Reyna Palacios González, por enseñarme que las personas que aman el triunfo, siempre ponen velas en los fuertes vientos.

A mis grandes maestros Dr. Luis Saenz Maradiaga, Dr. Eduardo León Lezcano, Dra Alicia Alvarado Alarcón y Dra Jacqueline Ruiz Pastora, en reconocimiento justo por los consejos y enseñanzas recibidas durante nuestra formación.

AGRADECIMIENTO.

A Dios todopoderoso, doy infinitas gracias, por el camino recorrido.

Al Dr. Eduardo Leòn Lezcano, por su apoyo en la tutorìa de este trabajo y por sus innegables cualidades de nobleza, esfuerzo y dedicaciòn en estos tres años.

A la Dra Reyna Palacios Gonzàlez, por todo el esfuerzo realizado para que la Patología haya avanzado a pasos gigantes en esta instituciòn.

Al Dr. Alvaro Lòpez Largaespada y Dr. Jesus Marin Ruíz, por su asesorìa metodològica.

A mi compaõero de vida, por darme aliento para seguir adelante.

A mis compaõeros de Residencia: Emilce, Sheyla y Javier, por su invaluable amistad, compaõerismo, lealtad y cariõo.

De forma especial al Dr Lawrence Paszat, por habernos permitido participar en El proyecto de Biomarcadores para cãncer gãstrico.

A todos mis compaõeros de Residencia y personal de Laboratorio de patologìa.

RESUMEN.

La prueba de aliento, o también conocida como PAU, es uno de los métodos no invasivos, usada ampliamente a nivel internacional por alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de *Helicobacter Pylori*, en la mucosa gástrica.

El objetivo de este estudio fue determinar la correlación entre los resultados de la prueba de aliento y los hallazgos histopatológicos en relación a la presencia de *Helicobacter pylori*, en el período de Junio a Septiembre del 2010 en el HEALF, donde participaron 144 pacientes, a quienes se les tomó biopsias de antro, teñidas con HyE y se les realizó prueba de aliento; de los cuales 110 (76.4), eran del sexo femenino y 34 (23.6%) masculinos, el 88.2% procedían del área urbana, los principales hallazgos histológicos fueron las gastritis con cronicidad severa con un 45.8%, las que tenían agudización leve (40.9%) y las que tenían atrofia leve con un 54.9%, la flora bacilar estuvo presente en el 52.8% de casos y los resultados de la prueba de aliento fue de 65.3%. La correlación entre ambas fue de 52%, probablemente por el uso de tinción Hematoxilina y Eosina para detectar *Helicobacter Pylori*.

INDICE GENERAL

Contenido	Página.
I. Introducción.....	1-2
II. Justificación.....	3
III. Antecedentes.....	4
IV. Planteamiento del Problema.....	5
V. Objetivos.....	6
VI. Marco Teórico.....	7-18
VII. Diseño Metodológico.....	19-22
VIII. Resultados.....	23
IX. Análisis y Discusión.....	24-25
X. Conclusiones.....	26
XI.Recomendaciones.....	27
XII. Bibliografía.....	28-29
XIII. Anexos.....	30-37

INTRODUCCIÓN

Existen múltiples alteraciones del estómago, entre ellas: las gastritis, las úlceras y el cáncer relacionados con *Helicobacter Pylori*. Desde Stall (1728) hasta hoy, todo hace pensar que la gastritis es una de las entidades más frecuentes entre estas enfermedades y, a pesar de los años transcurridos desde que se describió, continua siendo un tema de actualidad.¹⁰

La definición de gastritis se basa en datos morfológicos, caracterizada por un evidente infiltrado inflamatorio mononuclear, con o sin polimorfonucleares, neutrófilos en la mucosa del cuerpo, antro o ambos, aunque no siempre existe una correlación entre el cuadro clínico y los aspectos endoscópicos e histológicos, por ello el diagnóstico de gastritis crónica es principalmente histológico.¹⁰

Hasta finales del siglo XX los científicos consideraron al estómago como un ambiente hostil para el crecimiento bacteriano; sin embargo, al continuar los estudios sobre gastritis, en 1975, se descubrió una bacteria gramnegativa en la mucosa de este órgano.³

La infección por *H. pylori* fue descrita hace más de un siglo, pero fue ignorada por la literatura médica hasta 1983, cuando Warren y BJ Marshall la redescubrieron. *H. pylori* es el agente causal de la gastritis crónica no autoinmune más frecuente en el mundo y tiene un importante papel en la patogénesis de la úlcera péptica y duodenal. La infección con este microorganismo está asociada, además, con el adenocarcinoma gástrico y con el desarrollo del linfoma gástrico de las células B del tejido linfoide asociado a la mucosa (Linfoma MALT). Esta fuerte asociación de *H. pylori* con cáncer gástrico ha permitido que sea declarado por la OMS como carcinógeno clase I.⁸ La gastritis literalmente se define como inflamación de la mucosa gástrica. En relación a su estado crónico, la distinción entre los patrones no atróficos y atróficos ha sido aceptada internacionalmente. La atrofia se define por la pérdida de glándulas. Los estudios con seguimiento a largo plazo en diferentes poblaciones han confirmado que el grado de atrofia de la mucosa crece al mismo tiempo que el riesgo de cáncer gástrico.¹

Un grupo internacional de gastroenterólogos y patólogos (*Operative Link on Gastritis Assessment [OLGA]*) han formulado un sistema histológico de estadificación de las enfermedades inflamatorias gástricas. El sistema OLGA emplea el protocolo de muestras de biopsias y la escala visual analógica (EVA) recomendados por la versión actualizada de Houston del sistema de Sydney.²

El presente estudio tiene el propósito de conocer la prevalencia de *Helicobacter Pylori*, en nuestro medio, tanto en biopsias, como en la prueba de aliento, ya que no existen estudios previos, relacionados a este tema.

La prueba de urea en aliento, representa un método no invasivo, muy exacto, para el diagnóstico de infección por *Helicobacter Pylori*, aunque no representa una herramienta adecuada para estimar la densidad de la colonización, la información cuantitativa es la información más confiable de alto valor 6, 7,9,11,12.

JUSTIFICACION

La relación causal entre *Helicobacter Pylori* y gastritis crónica activa está bien documentada, los métodos para evaluar infección latente en el estómago por HP, están divididos en dos. Los métodos invasivos, los cuales incluyen como primer paso la endoscopía digestiva, con recolección de biopsias gástricas, usados en nuestro medio. Y los métodos no invasivos basados en la prueba de aliento (UBiT) y el test serológico que detecta anticuerpos de HP en suero.

Me interesa la realización de este estudio para evaluar la calidad de nuestros diagnósticos de biopsias gástricas, realizando un control de calidad, comparando, con los resultados de la prueba de aliento, como regla de oro, tomando en cuenta su alta especificidad y sensibilidad y estandarización internacional. Además no existen estudios previos en relación al tema, que nos sirvan de referencia.

ANTECEDENTES

- No se encontró ningún estudio previo en los archivos del Hospital Lenin Fonseca, relacionados al tema.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la Correlación entre los resultados de la prueba de aliento y los hallazgos histopatológicos, en relación a la presencia de Helicobacter Pylori en pacientes atendidos en el período de junio a septiembre 2010, en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca?

OBJETIVOS

General:

Determinar la Correlación entre los resultados de la prueba de aliento y los hallazgos Histopatológicos en relación a la presencia de Helicobacter Pylori en pacientes atendidos en el período de junio a septiembre del año 2010 en el Hospital Antonio Lenin Fonseca.

Específicos:

1. Conocer las características socio demográficas de la población en estudio.
2. Conocer los principales hallazgos Histopatológicos de las biopsias de mucosa gástrica.
3. Conocer los resultados de la prueba de aliento.
4. Determinar las alteraciones histológicas mas relacionadas con positividad de la prueba de aliento

MARCO TEÓRICO

La gastritis por *Helicobacter pylori* puede modificar las condiciones locales que producen alteraciones genotípicas y fenotípicas capaces de culminar en cáncer. Actualmente se acepta que la identificación de la atrofia en el paciente con gastritis crónica es un signo cardinal. Esto nos permitiría intervenir y procurar modificar la secuencia gastritis-carcinoma. El porcentaje de sujetos que desarrollan atrofia gástrica es mayor en países subdesarrollados, lo que condiciona la ocurrencia de adenocarcinoma intestinal. Por lo tanto, es importante hacer el diagnóstico de atrofia con fines de prevención.^{2, 4}

Sin embargo, la valoración histopatológica de la biopsia gástrica con atrofia es aún inconsistente en muchos lugares del mundo, incluyendo el nuestro. Ante la necesidad de un diagnóstico histopatológico más certero, un grupo internacional de patólogos redefinió los criterios para identificar la atrofia en las biopsias gástricas. En la práctica común del Servicio de Patología del Hospital, los Patólogos quirúrgicos emplean el sistema Sydney para hacer el diagnóstico histopatológico, incluyendo la evaluación de atrofia gástrica.²

En el sistema Sydney, la atrofia se define como la pérdida del tejido glandular. La atrofia lleva a adelgazamiento de la mucosa y es común denominador a todos los procesos patológicos que causan daño mucoso intenso. ¹

En la clasificación OLGA, la atrofia asociada a metaplasia, está representada por el cambio metaplásico que afecta diversas porciones de la unidad glandular original, con excepción de los cambios metaplásicos restringidos al segmento foveolar de la mucosa, y por lo tanto no reemplaza el espesor completo de la mucosa gástrica nativa. En la atrofia sin metaplasia del antro disminuye el número de los pliegues resultantes del canal foveolar, con la expansión resultante del tejido conectivo interglandular. En la mucosa del cuerpo, las glándulas oxínticas nativas se acortan y el espacio interglandular se expande. En casos intensos, la mucosa puede perder todo su parecido a la arquitectura original y ser idéntica a la del antro. ¹

Para identificar pacientes con riesgo elevado para carcinoma gástrico se requiere una óptima valoración de la atrofia gástrica. El sistema Sydney actualizado tiene problemas teóricos y prácticos.³

- Hay diferencias, probablemente semánticas, que afectan el diagnóstico, principalmente derivadas de la categorización de atrofia en el antro.

Con estas observaciones se realizó una nueva reunión, donde se propusieron criterios para la evaluación de la atrofia:

Existen dos tipos de atrofia, ambos caracterizados por la pérdida de glándulas. 1

- El primero con fibrosis o proliferación fibromuscular en la lámina propia.
- El segundo caracterizado, por el reemplazo de las glándulas subyacentes(nativas) por glándulas metaplásicas.

Al haber modificado la definición de atrofia, como la pérdida de las glándulas adecuadas, se añaden los conceptos de atrofia metaplásica y no metaplásica.1

Ambos tipos de atrofia se clasifican en tres grados de intensidad; los criterios para la graduación fueron adoptados del sistema actualizado de Sydney.

La falta de concordancia entre los dos sistemas podría deberse a:

- Desinterés por parte de los médicos en considerar la atrofia como diagnóstico histopatológico de relevancia.
- Desconocimiento de la definición operacional de atrofia gástrica con el sistema Sydney.
- Carga de trabajo excesiva que no permite un análisis minucioso de los especímenes.1

Sea cual fuera la razón, parece útil explorar una clasificación alternativa que podría aproximarse de forma más consistente al diagnóstico de atrofia. Esto permitiría reconocer un estadio preneoplásico. Un cambio considerable en la clasificación OLGA fue la propuesta de atrofia metaplásica. Anteriormente, la metaplasia se consideraba parte de la gastritis pero independiente de la atrofia. Rugge y colaboradores postularon que la metaplasia es parte de la atrofia debido a que sustituye el epitelio nativo subyacente de la mucosa gástrica. 1 Por otra parte, los criterios OLGA respecto a las formas no metaplásicas son los mismos que en el sistema Sydney, aunque hay dos diferencias relativas en OLGA:

- La descripción microscópica es más amplia.
- Las imágenes histológicas que se incluyeron podrían ser más explícitas que las del sistema Sydney.1

La gastritis crónica (asociada a Helicobacter) es un paso crucial en la historia natural de la oncogénesis gastritis y este vínculo epidemiológico con carcinoma gástrico está bien establecido.

El sistema OLGA proporciona las pistas básicas encontradas en la definición actual de atrofia gástrica y experiencia mundial acumulada por los que practican el sistema de Sydney actualizado.2

Definición de atrofia en la mucosa gástrica.

En la mucosa gástrica, la atrofia es definida como la pérdida de las glándulas correspondientes. Diferentes fenotipos de transformación atrófica pueden ser encontrados.

a. Desaparición o reducción evidente de las unidades glandulares asociadas con fibrosis, expansión en la lámina propia tal situación resulta en una reducción de la masa glandular, pero no incluye ninguna modificación del fenotipo del epitelio original.^{1,2}

b. Reemplazo metaplásico de las glándulas nativas, por glándulas con nuevas células, compromete (metaplasia intestinal y/o pseudopilóricas). El número de glándulas no es necesariamente más bajo, pero las glándulas metaplásicas forman una población más pequeña. Como una condición además consisten en pérdida de glándulas adecuadas.¹

Algunas veces (Particularmente en gastritis asociadas a *Helicobacter*) la inflamación severa hace imposible determinar si la pérdida glandular está meramente oscurecida por la inflamación o si auténticamente han desaparecido. En tales casos un diagnóstico temporal "Indefinido para atrofia" puede ser hecho, retrasando el criterio final, hasta que la inflamación ha resuelto (después de la erradicación del *H. Pylori*). Esta categoría indefinida, se apropia de la clasificación de neoplasia intraepitelial (displasia), en el tracto gastrointestinal y no intenta representar una entidad biológica.

En armonía con el criterio anteriormente mencionado un grupo de Patólogos Gastrointestinales (Club de Atrofia) organizan un espectro histológico de cambios atróficos dentro de una clasificación formal. Después de examinar los casos reales, las consistencias interobservador en el reconocimiento de las escalas de lesiones atróficas fue considerado más que adecuado el realizar una clasificación formal.¹

Estadificación de Gastritis: El sistema OLGA.

La Gastritis puede ser interpretada en dos niveles diferentes

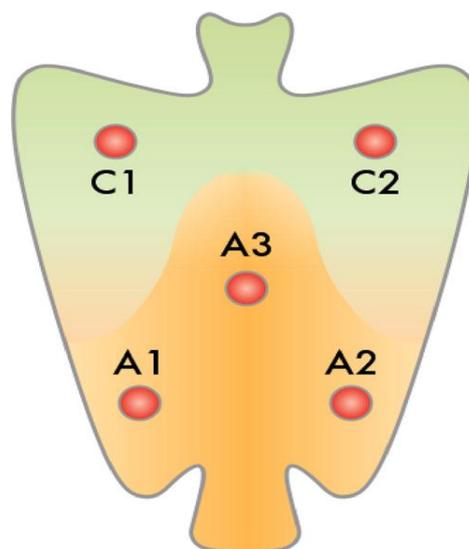
1. Un nivel básico representado por la lesión elemental.
2. Un nivel más jerárquico (Como una enfermedad del estómago propiamente) dependiendo de la extensión y distribución topográfica de los diferentes elementos de la lesión.¹

En 1955 Basil Morson decía que la incidencia y extensión de la metaplasia intestinal era mayor en estómagos que contenían carcinomas y menor en aquellos con úlcera duodenal, en casos de úlcera gástrica tomaban una posición intermedia, posteriormente, Correa demostró que áreas irregulares de cambios metaplásico y atróficos en el antro y mucosa oxíntica (Ejemplo: gastritis atrófica multifocal), frecuentemente coexiste con úlcera gástrica, creando con más frecuencia el ambiente para carcinoma gástrico.

Basados en la suposición que las diferentes extensiones y distribución topográfica de la atrofia expresa diferentes situaciones clínico-biológicas (Asociado con riesgo diferente de cáncer), El sistema de Sydney Actualizado en Houston establecía que el muestreo de múltiples biopsias debe ser obtenido al explorar los diferentes compartimientos de la mucosa. Biopsias de diferentes localizaciones han sido sugeridas por la literatura internacional con mapeo de la mucosa, todo en general consiste con la suposición de que ambos la mucosa astral y oxíntica tienen que ser exploradas y además suponiendo que la incisura angular es altamente informativa para el propósito de establecer el inicio temprano de transformación metaplásica-atrónica, la propuesta de OLGA, consiste básicamente con el protocolo de biopsia actualizado), ellos recomiendan al menos cinco muestras (fig. 1) para biopsias de:

1. Curvatura mayor y menor del antro distal (A1-A2= mucosa mucosecretoria)
2. Curvatura menor de la incisura angular (A3) donde ocurren mayormente los cambios metaplásicos- atróficos más tempranos.
3. Pared anterior y posterior del cuerpo proximal (C1-C2= Mucosa oxíntica).

Figura 1. Protocolo para el muestreo de biopsias gástricas.



Fuente: Digestive and Liver Disease.

La información obtenida faculta y ubica al paciente en puntos aproximados a lo largo de la vía donde la gastritis crónica avanza, de una lesión inflamatoria reversible (mayormente limitada al antro) hasta finalizar en cambios atróficos, afectando extensamente ambos compartimientos funcionales (antro y cuerpo) y asociado con alto riesgo de carcinoma gástrico en otros.1

Como aplicar El sistema de estadificación OLGA para Gastritis.

El sistema de estadificación OLGA integra las experiencias anteriores en una propuesta de estadificación en un convenio internacional. El sistema usa la atrofia gástrica como una lesión marcando la progresión de la enfermedad. El estado de gastritis es obtenido por la combinación de la extensión de la atrofia medida histológicamente con la topografía de atrofia identificada por biopsias múltiples.²

El reporte Histológico OLGA incluye además la información de la etiología obtenida de las muestras de tejido disponibles.

El sistema OLGA utiliza la Escala Análoga Visual (EVA) son usados para dar un ejemplo de cómo los cambios histológicos destacados en un único nivel de biopsia, pueden ser reunidos para dar el estadio del paciente.^{1,2,3}

Score de Atrofia

La medición de la atrofia (pérdida de las glándulas adecuadas) en un único nivel de biopsia, se realiza de acuerdo a porcentajes de glándulas atróficas. Idealmente, la atrofia es evaluada de forma perpendicular en todo el grosor de la mucosa. Los subtipos Metaplásicos y no metaplásicos son considerados en conjunto. Para cada muestra de biopsia, la atrofia es medida en cuatro escalas:

- No atrofia: 0%. Score=0.
- Atrofia Leve: 1-30% Score=1.
- Atrofia moderada: 1-60% Score=2
- Atrofia Severa: >60% Score=3

Evaluación de atrofia en cada compartimento (mucosecretor y oxíntico):

De acuerdo al protocolo de Sydney, la muestra de 3 biopsias debe hacerse del área mucosecretora (2 muestras de antro y una de la incisura angularis) y dos de la mucosa oxíntica. Es importante hacer notar que la transformación atrófica en muestras de la mucosa de incisura angulares es evaluada únicamente en términos de reducción o aclaramiento (por fibrosis de la lámina propia) o metaplasia intestinal. En cada uno de los compartimentos de la mucosa la atrofia se expresa en porcentajes. El estadiaje OLGA se obtiene de la combinación de los resultados de los scores de la mucosa de antro con los de la mucosa del cuerpo.^{1,3}

Scores de atrofia en el estadiaje de OLGA.

Estado de Gastritis 0(mucosa no atrófica), cuando el score total para atrofia es 0 en ambos compartimentos (mucosecretor y oxíntico), el score para lesión inflamatoria es independiente del estadio mencionado, excepto en casos considerados " indefinidos para atrofia" debido a que el infiltrado inflamatorio puede evitar la correcta evaluación de la pérdida de glándulas.1,5

Estado de Gastritis I: En la mayoría de los casos y especialmente en pacientes infectados con Pylori las lesiones atróficas son detectadas en algunas de las muestras de biopsias. El status H. pylori (positivo vs. negativo), debe ser reportado explícitamente y como parte esencial del formato OLGA. El H. pylori puede ser difícil identificar histológicamente en antro o en cuerpo particularmente en paciente que toman Inhibidores de bomba, en cuyos casos coexiste con lesiones inflamatorias, lo que puede sugerir la presencia de la bacteria, si esta no es confirmada histológicamente.1,3,5

Estado de Gastritis II: Esta puede resultar de una combinación de diferentes scores y localización de la transformación atrófica, la atrofia puede afectar la mucosa mucosecretoria y/o oxíntica, pero en la mayoría de los casos las lesiones atróficas son detectadas en las muestras de biopsias obtenidas del área mucosecretora
El status H. pylori debe ser reportado. El estadio II en la mayoría de los casos, epidemiológicamente representa bajo riesgo para cancer gástrico.1

Estado de Gastritis III: Resulta de atrofia moderada en niveles mucosecretor y oxíntico. La atrofia es más frecuentemente identificada en la incisura angularis y la mayoría de los subtipos histológicos prevalentes de transformación atrófica es la variante metaplásica.
Es necesario reportar la presencia de H. pylori cuando el estadio III es encontrado en pacientes sin atrofia en las muestras de la mucosa mucosecretora, la hipótesis de gastritis Atrófica autoinmune (restringida al cuerpo), debe ser considerada. En la mayoría de la población representa bajo riesgo para cancer gástrico.

Estado de Gastritis IV:La atrofia afecta ambas mucosas antral y oxíntica, esta situación corresponde al fenotipo de gastritis panatrófica. En pacientes con infección por H, pylori, la transformación metaplásica extensa puede interferir con la detección histológica de la bacteria. Este estadio raramente es visto en áreas con baja incidencia para Ca gástrico.3,5
Datos preliminares muestran una fuerte asociación entre los estadios OLGA III-IV y Ca gástrico. Los programas de vigilancia endoscópicas deben enfocarse para la población con estos estadios.

Experiencias recientes sugieren que el estadio de gastritis puede elevar el riesgo para cáncer gástrico, si esta es confirmada, debemos agregar al informe histopatológico, como un mensaje clínicamente relevante para que el Médico en conjunto con la clínica, pruebas Serológicas y Endoscopia envistan el manejo de cada paciente.

La evaluación histológica de los cambios atróficos dentro de la mucosa gástrica necesita criterios bien definidos. El EVA puede ayudar en la evaluación consistente de los diferentes fenotipos de transformación atrófica.⁷

Métodos Diagnósticos

Existen varios métodos para establecer la presencia del Hp entre invasivos y no invasivos. Los primeros, cultivo, test rápido de ureasa y biopsias histológicas que implican una endoscopia, son los más usados por haber sido los primeros en desarrollarse. Los segundos, niveles de anticuerpos IgA e IgG y el test de urea espirada UBT (siglas del término en ingles, Urea Breath Test), marcada con ¹³C, son utilizados fundamentalmente en estudios epidemiológicos y en seguimientos de erradicación .^{6,7,8,9,11}

A.-Métodos Invasivos

El diagnóstico endoscópico, precisa de la administración de un anestésico o relajante muscular, no se considera un método diagnóstico de rutina.

Este método se limita a ciertos pacientes en función de diversas características:

- a- Edad avanzada.
- b- Pérdida de peso.
- c- Sangrado gastrointestinal.
- d- Vómitos significativos.
- e- Estudios radiológicos inciertos.

La mayor ventaja es que el estudio endoscópico permite la visualización directa y apreciación del grado de inflamación de la mucosa. El coste inherente y la disconformidad del paciente, son sus mayores desventajas. Además, la presencia de *H. pylori* en el estómago como manchas de leopardo hace necesarias varias muestras de biopsias, la cual puede dar resultados falsos negativos. La sensibilidad se ve reducida con la terapia al reducirse el número de bacterias.^{8,9,11}.

A.1-Histología:

Una porción de la biopsia es invertida en la realización de un frotis, al que se aplican alguna de estas tinciones: Gram, Hematoxilina-Eosina, tinción de plata de Warthin-Starry, Giemsa. También se pueden utilizar técnicas inmunohistoquímicas (Anticuerpos monoclonales).^{6,7 ,8 ,9,10,11}

Con la tinción de Gram aparecen bacilos de color rojo (Gram negativos) de forma espiral. La presencia de formas atípicas lleva a resultados falsos positivos y negativos.

La sensibilidad y especificidad es mayor del 80%. 1,2,4,7

A.2-Cultivo

El resto de la biopsia no utilizada para realizar el frotis, se corta en trozos o se machaca en un mortero estéril con una solución glucosada al 20 % y se siembra.

La sensibilidad de los métodos de cultivo depende de diversos factores como son:

-**Temperatura:** 35-37°C, no se desarrollan a 25°C, 30°C ni 42°C.

-**Humedad:** 100%.

-**Transporte:** inmediato o bien, utilizar medios de transporte.

Como medio de transporte se pueden utilizar:

-Solución salina al 0,9% .

-Solución de glucosa al 20%.

-Caldo tioglicolato.

-Caldo de brucella con suero de caballo.

-Medio de cultivo:

-Agar BHI con 7% de sangre caballo.

-Agar Mueller-Hinton con 5% sangre carnero.

-Agar Brucella con 1% almidón soluble.

-Tiempo desde la biopsia:

se transporta al laboratorio de inmediato, y se incuba lo más rápidamente posible.

Se han propuesto varios métodos para la conservación:

-Congelación a 70°C, útil cuando se almacenan durante varias horas, aunque se pierden bacterias.

-Liofilización en presencia de ácido glutámico. Se trata de un método engorroso.

-Congelación con cultivo previo en caldo líquido.

El cultivo tiene un 70-90% de sensibilidad y es utilizado siempre que se desee estudiar la sensibilidad antibiótica.¹⁰

A.3- Urea Rápida.

Helicobacter pylori es capaz de producir grandes cantidades de urea para convertir la urea en amonio.

Esta transformación conduce a un cambio del pH, que en presencia de un indicador como el rojo fenol hace que este vire de color.

Entre los test más característicos destacan:

-**CLOtest** ,que tiene una especificidad y sensibilidad del 90% pasada una hora. Consta de gel que contiene urea, rojo de fenol y un Bacteriostático selectivo. En presencia de la bacteria se produce ureasa que hidroliza la urea a amonio, aumenta el pH del medio y se produce el viraje de color amarillo a rosa.9,10.

H.pylori es el único microorganismo que coloniza el estómago que tiene suficiente ureasa para producir éste cambio.

-**Caldo de urea de Cristianasen 2%**. Método similar al anterior, con especificidad del 100% y sensibilidad del 70%, tras una hora.

El test de la urea rápida da resultados falsos negativos en presencia de sangre, insuficiente inóculo o espécimen de otra zona del estómago no infectada. Se ha de confirmar con la serología un test negativo.10

B.-Métodos No invasivos.

B.1-Prueba del Aliento (UBiT).

El *Helicobacter pylori* posee una ureasa extremadamente potente que hidroliza la urea con excreción de CO₂. Si se administra por vía oral urea marcada con carbono-13 o con carbono-14, el CO₂ hidrolizado se puede detectar en la respiración de paciente supuestamente infectado con esta bacteria, lo que confirma la presencia de *Helicobacter*. Tanto la prueba con urea C-13 como con C-14 son semicuantitativas y miden la infección activa por *H. pylori*.11

La prueba de la urea 13C en la respiración utiliza un isótopo de carbono natural, no radioactivo y estable. Puede ser repetida muchas veces, incluso en mujeres embarazadas y niños y no se requieren instalaciones especiales. Las muestras obtenidas pueden ser enviadas por correo a los centros especializados dotados de espectrometría de masas necesaria para la detección del 13C. En 1998, se publicó un protocolo estándar europeo simplificado, que requiere un menor número de muestras para esta prueba, lo que reduce su coste. 11

La prueba con 14C es más económica, pero requiere instalaciones radioactivas y aunque la dosis de isótopo radioactivo son bajas, su uso queda limitado por el número de aplicaciones que pueden hacerse y por estar contraindicado en niños y mujeres embarazadas. Por otra parte, a diferencia de la prueba con 13C-urea, no existe un protocolo estandarizado.10,11,12

Existen varios "kits" equipos comerciales con comprimidos, polvo o gránulos de 13C-urea. Las dosis administradas son de 50 a 100 mg según el fabricante del equipo.10,11,12

Farmacocinética:

Un porcentaje de la ¹³C-urea administrada por vía oral se excreta de forma inalterada por vía renal. En presencia de *H. pylori* se metaboliza parcialmente la ¹³C-urea a ¹³C-dióxido de carbono y amonio en el estómago. El resto se integra en el ciclo de la urea. Durante los primeros 30 minutos que siguen a la ingestión de 100 mg de ¹³C-urea, la proporción de ¹³CO₂ en el aire espirado aumenta de forma significativa en los pacientes infectados. En estudios clínicos con voluntarios sanos no se ha observado un aumento apreciable del nitrógeno uréico sanguíneo (BUN) y del amonio en el suero o de la urea en la orina, incluso con dosis superiores, de hasta 300 mg, de ¹³C-urea.^{11,12,}

INDICACIONES

El test de la ureasa en la respiración con ¹³C-urea una prueba de aliento con urea marcada. Los adultos deberán ingerir producto (que suele presentarse en gránulos o comprimidos) después de su disolución en 100 ml de agua. Antes de la administración, el paciente debe encontrarse en un estado de ayuno de 8 horas como mínimo, preferentemente durante la noche. ^{11,12}

Es importante seguir correctamente las instrucciones de uso con el fin de garantizar la fiabilidad de los resultados de la prueba. En caso de que sea necesario repetir el procedimiento de prueba, ésta se realizará, como muy pronto, al día siguiente.^{11,12}

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS

No hay contraindicaciones a la realización de esta prueba

Una prueba con urea positiva en la respiración por sí sola no confirma clínicamente que esté indicado un tratamiento de erradicación. Puede ser necesaria la realización de diagnósticos alternativos con métodos endoscópicos invasivos o con biopsias a fin de determinar la presencia de otras complicaciones como, por ejemplo, úlcera gástrica, gastritis autoinmune y tumores malignos.¹¹

La prueba de aliento puede dar resultados falsos positivos en casos individuales de gastritis atróficas y puede ser necesaria la realización de otras pruebas para confirmar la presencia de *H. pylori*.

En el caso de que sea necesaria la repetición de la prueba, por ejemplo si el paciente vomita mientras se está realizando la misma, ésta no se llevará a cabo hasta el día siguiente.

Pueden producirse falsos resultados positivos en las pruebas de aliento con urea debido a la actividad ureasa de las bacterias orofaríngeas si se toman las muestras de aliento dentro de los 10 a 15 minutos siguientes a la ingestión de la solución de prueba.¹¹

INTERACCIONES

Cualquier tratamiento que interfiera con el estado de *H. pylori* o la actividad ureasa puede tener influencia sobre la prueba de aliento con urea. En particular no deben administrarse antibióticos en las 4 semanas anteriores a la prueba, ni antagonistas de la secreción de ácido en las 2 semanas anteriores.¹¹

REACCIONES ADVERSAS

Se han descrito reacciones adversas en menos del 0.1% de los casos siendo las más frecuentes distensión abdominal, diarrea y malestar epigástrico.

La prueba debe ser realizada en presencia de personal médico calificado, preferiblemente bajo la supervisión de un médico. Según el método analítico utilizado para la determinación, se deberá seleccionar un contenedor adecuado (tubo o bolsa) para la toma de muestras.

El paciente debe acudir a la visita del facultativo por la mañana. La prueba deberá ser realizada con el paciente en estado de ayuno (tanto líquido como sólido) durante 8 horas como mínimo, preferentemente durante la noche. El paciente debe descansar durante diez minutos antes de la prueba. Mientras se está realizando la prueba, el paciente estará sentado.^{11,12}

Análisis de las muestras respiratorias y especificaciones de análisis:

El aumento del ^{13}C en la respiración se expresa como una diferencia absoluta [valor $\Delta^{13}\text{CO}_2$ (‰)] entre el cociente $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ antes de la administración de la urea (valor basal) y 20 minutos después de la administración. Si el valor $\Delta^{13}\text{CO}_2$ es igual o superior a 2,5 (‰), el paciente se considera infectado por *H. pylori*.^{11,12}

Si se realiza la prueba en las condiciones que se han descrito, la prueba de aliento con urea alcanza una sensibilidad del 98,2% [IC del 95%: 94,8 al 99,6%] y una especificidad del 97,9% [IC del 95%: 88,9 al 99,9%] cuando se compara con un patrón de referencia basado en métodos invasivos.^{11,12}

Se han validado dos métodos analíticos, espectrofotometría de infrarrojos (EIR) y cromatografía de gases y espectrofotometría de masas del cociente de los isótopos (CG/EMIR), en los estudios clínicos con pruebas de aliento con urea.

Debe asegurarse que la concentración de CO₂ o el cociente 13C/12C no varíe desde el momento de la espiración hasta el análisis de las muestras de aliento. Esto ocurre cuando se utilizan contenedores con extractores de humedad; por tanto, tales contenedores deben evitarse.

Especificaciones para la determinación del cociente 13C/12C.

a. Validación de espectrofotometría de infrarrojos:

- Rango de concentración de CO₂: 1%-6%.
- Linealidad: $y = 1,01x - 0,20$; $r^2 = 1.000$.
- Sensibilidad: 0,5 ‰ (límite de detección de D 13C).
- Reproducibilidad: DE: + 0,5 ‰ o inferior a una concentración de CO₂ del 3% en el aire espirado.
- Exactitud:
 - Error de medición: + 0,5 ‰ o inferior (en D 13C: 0-50‰).
 - Error de medición: + 1 ‰ o inferior (en D 13C: 100 ‰). 11

b. Validación de la cromatografía de gases y espectrofotometría de masas del cociente de los isótopos:

- Rango de concentración del CO₂: 1%-5% CO₂ (para un volumen de muestra de aire de 10 ml).
- Linealidad: $y = 1,0183x + 0,5686$; $r^2 = 1.000$.
- Sensibilidad: 0,2 ‰ (límite de detección de D 13C).
- Reproducibilidad: DE (d 13C): + 0,2 ‰ o inferior a una concentración de CO₂ del 3% en el aire espirado.
- Exactitud: DE (d 13C, n = 5): + 0,3 ‰ o inferior a una concentración de CO₂ entre el 1 y el 5% en el aire espirado.

El gas de referencia debe normalizarse frente a un patrón de referencia internacional adecuado para permitir la comparación de resultados entre laboratorios.11

Explicación de los resultados:

d 13C: diferencia en partes por mil (‰) respecto a un patrón internacional aceptado.11

D 13C, D 13CO₂: diferencia entre las determinaciones de las muestras antes y después de la administración de 13C-urea. El paciente se diagnostica como no infectado si el valor es inferior al 2,5 ‰.11

DISEÑO METODOLÓGICO

➤ **Tipo de Estudio**

Es un estudio de correlaciones, descriptivo, prospectivo, de corte transversal y observacional.

➤ **Universo y Tamaño de la muestra:**

144 pacientes que participaron en el proyecto piloto de biomarcadores para cáncer gástrico realizado en el HEALF, en el período comprendido junio a septiembre del año 2010.

➤ **Tipo de Muestra:**

No probabilística a conveniencia.

➤ **Elegibilidad:**

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Todos los pacientes a quienes se les toma biopsias por Endoscopia digestiva alta y prueba de aliento (UBiT).
3. Pacientes que no tengan antecedentes de carcinoma gástrico.
4. Pacientes que no se hayan realizado Endoscopia un año previo.
5. Pacientes que no hayan ingerido fármacos antiinflamatorios, antibióticos e inhibidores de la bomba de protones en los 15 días previos a la realización de la endoscopia y la Prueba de aliento.

➤ **Fuente de Información e Instrumento de Recolección:**

Ficha de recolección de datos generales del paciente.

Informes Histopatológicos de las biopsias.

Resultados de la prueba de aliento.

➤ **Procedimiento de Recolección de la Información:**

El llenado de la ficha se realizara con datos de los informes histopatológicos del HEALF y de la prueba de aliento.

Se tomaron datos los cuestionarios realizados a cada paciente

➤ **Plan de Tabulación y análisis Estadístico:**

La información será procesada y ordenada en el paquete EPI-INFO. Se presentará en tablas y gráficos haciendo uso de distribución de frecuencias y porcentajes según las características de las variables. Se realizará cálculo de la Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo Positivo, Valor predictivo negativo y coeficiente KAPPA.

Variables de estudio.

Variable	Definición	Valor
Edad	Tiempo en años que ha vivido un individuo desde su nacimiento hasta la fecha actual.	18 a 25 años. 26 a 35 años. 36 a 45 años. 46 a 55a 56 a 65a. > 66 a.
Sexo	Características genotípicas de los individuos en estudio	Masculino Femenino
Topografía	Ubicación anatómica del espécimen	Antro Gástrico. Cuerpo Gástrico
Diagnóstico Histopatológico	Características microscópicas de las biopsias examinadas, con hematoxilina y eosina. Se hizo uso del Sistema OLGA.	Gastritis: Leve: Valorada por la presencia de células inflamatorias mononucleares (linfocitos, células plasmáticas), en lámina propia, separadas por 2 o 3 células de tejido conectivo. Moderada: Valorada por la presencia de células inflamatorias mononucleares (linfocitos, células plasmáticas), en lámina propia, separadas por 1 célula de tejido conectivo. Severa: Valorada por la presencia de células inflamatorias mononucleares (linfocitos, células plasmáticas), en lámina propia, contiguas, superpuestas o formando folículos. Grado de agudización: Leve: Presencia de PMN, neutrófilos en lámina propia y cercanas a la cripta.

		<p>Moderada: Presencia de PMN, neutrófilos, adheridos al epitelio.</p> <p>Severa: Presencia de PMN, neutrófilos, formando microabscesos y abscesos dentro de la luz.</p> <p>Atrofia: Valorada por la presencia de Metaplasia intestinal y Fibrosis, la cual puede ser:</p> <p>Leve: 10-25%.</p> <p>Moderada: 50%.</p> <p>Severa: 75-100%.</p> <p>Displasia: Presencia de atipia en las células epiteliales, y puede ser:</p> <p>De bajo grado.</p> <p>De alto grado</p> <p>Cáncer.</p> <p>Presencia de Helicobacter Pylori.</p>
Resultado de la prueba de aliento	Positiva. Negativa	El paciente se diagnostica como no infectado si el valor es inferior al 2,5 ‰.

RESULTADOS:

El total de casos estudiados fue de 144 pacientes, el promedio de edad de la población estudiada fue de 30 años (rangos de 18 y 77 años). La distribución por sexo fue de 110 (76.4%) mujeres y de 34 (23.6%) hombres, el 88.2% (127 casos) proceden del área urbana y el 11.8% (17 casos), del área rural, En relación a la escolaridad el 41.7% de pacientes tenían estudios universitarios, seguido por los que tenían secundaria con un 30.6%, los de primaria 18%. Ver Tabla 1.

Los hallazgos Histopatológicos encontrados en las biopsias de antro fueron: Gastritis crónica (98.6%), carcinoma 2 (1.4%), Displasia 4(2.8%).

La gastritis con cronicidad severa se presentó con mayor frecuencia con 65(45.8%) casos, seguido por la cronicidad moderada con 48(33.8%). En lo que respecta a la agudización, la observamos en el 69.44% de las gastritis, la forma más frecuente fue la leve 58(40.9%) casos, seguido por la agudización severa con 32 (22.5%) casos. Ver tabla 2.

La atrofia leve 78(54.9%) casos, fue la más representativa.

La flora bacilar fue positiva en biopsias de antro teñidas con H y E, fue positiva en 76(52.8%), de casos. Ver tabla 2.

La prueba de aliento fue positiva en 94(65.3%) casos. Ver tabla 3.

El mayor número de casos positivos, de la prueba de aliento, se presentó en: gastritis con cronicidad severa 57(62%) casos, gastritis con agudización leve 42(45.1%) casos y agudización severa 30(32.3%) casos; las gastritis con atrofia leve con 52(55.9%) casos. En el caso de displasia el 50% de casos fue positiva, y los dos pacientes con carcinoma ambos fueron positivos. Ver tabla 4.

Al correlacionar los resultados de la presencia de flora bacilar en biopsia y la prueba de aliento, se obtuvo una sensibilidad del 72,3%, especificidad de 84%. Valor Predictivo Positivo de 89.5% y Valor Predictivo Negativo de 62%. El Índice de Kappa: 0.52, lo cual indica una concordancia del 52%, entre las dos pruebas diagnósticas. Ver tabla 6.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.

La infección por *Helicobacter Pylori* tiene una distribución mundial. La prevalencia es más alta en países en vía de desarrollo que en los industrializados, en Estados Unidos se habla de una prevalencia del 30%. La raza negra y los hispanos están infectados en mayor proporción que los blancos. Esta diferencia no es de origen racial, sino socioeconómica y educacional, especialmente del estatus socioeconómico durante la niñez. En el presente estudio la infección mostró una prevalencia de 52.8% por biopsias y de 65.3% por la prueba de aliento, si se tiene en cuenta que el Hospital Antonio Lenin Fonseca, es de referencia nacional y público y atiende a personas de bajos recursos económicos, no muestra preferencia por edad, procedencia, escolaridad, ni sexo, ya que a pesar de que la cantidad de mujeres participantes, es dos veces mayor que la de los hombres, la proporción de positivos es similar, 64,5% para el sexo femenino y 67.6 % para masculinos, por prueba de aliento y por histología 52.7% y 52.9% respectivamente, lo cual coincide con los resultados de la literatura revisada.

Los informes de Patología, nos dan una frecuencia de Gastritis de 98.6%, en las cuales la cronicidad severa reportada según el sistema OLGA, el cual actualmente se acerca más a la unificación de los criterios diagnósticos de gastritis, 1,2, representa el mayor número de casos, los casos con agudización leve representan el mayor número de casos, pero es válido señalar que el 93.8% de los pacientes, con agudización severa (30 de 32 casos), presentaban prueba de aliento positiva, al igual que aquellos con atrofia leve, por lo que podemos decir, que el agente causal del daño a la mucosa gástrica es *Helicobacter Pylori*, demostrados por la positividad de la prueba de aliento en la mayoría de estos casos; además fue positiva, en los dos casos de Carcinomas gástricos y en un caso de displasia severa. Esta asociación se debe fundamentalmente a cambios biológicos que incluyen: gastritis crónica atrófica, Metaplasia intestinal y displasia, lesiones que típicamente preceden al cáncer. Se reporta asociación según la literatura de un 37-39% entre la infección con *H. Pylori* y los procesos neoplásicos del estómago 1, 2, 3, 5, 15, 16, 17. Otros estudios que demuestran estrecha relación entre la infección por *H. pylori* y cáncer gástrico reportan un riesgo de 6-12 veces mayor cuando existe una infección crónica por *H.Pylori*. 2, 3, 4, 5, 6.

La presencia de flora bacilar en biopsias, fue reportada en el 52,8 % de casos, lo cual no coincide con la literatura revisada, las cuales se encuentran entre 60 % y 94%(2,3, 7,), ya que en este estudio sólo se realizó tinción con Hematoxilina y Eosina, además de ser la más económica, simultáneamente da información sobre el grado de compromiso inflamatorio y de la evolución de procesos atróficos o malignos, pero tiene la desventaja de ser menos sensible y específica, para detectar *H. Pylori* , y la experiencia del Patólogo es más determinante. La tinción por histología, utilizada en otros estudios, además de la Hematoxilina Y Eosina, por su costo y excelente sensibilidad y especificidad es la Giemsa, otras como la Warthing–Starry y de Genta, que han demostrado gran precisión, son de mayor costo, más elaboradas e implican la manipulación de reactivos de alta toxicidad.

Al correlacionar la presencia de flora bacilar en histología, con los resultados de la prueba de aliento, encontramos una sensibilidad del 72.3%, Especificidad de 84%, Valor predictivo positivo de 89.5%, Valor predictivo Negativo de 62%; Índice de Kappa: 0.52, lo que indica una concordancia 52% entre las dos pruebas diagnósticas. Estos valores probablemente se debe al tipo de tinción utilizada en las biopsias, para identificar *Helicobacter Pylori*, probablemente necesitamos un poco más de experiencia para la lectura de las biopsias con esta tinción. Por otro lado los resultados de la prueba de aliento fueron más satisfactorios, con un 65.3%, los cuales, si coinciden con las literaturas revisadas 6,7,8,9. Una prueba de aliento positiva por sí sola no confirma clínicamente que esté indicado un tratamiento de erradicación, puede ser necesaria la realización de diagnósticos alternativos con métodos endoscópicos invasivos o con biopsias a fin de determinar la presencia de otras complicaciones como por ejemplo, ulcera gástrica, gastritis autoinmune y tumores malignos 9,10. También hay que tomar en cuenta que tiene un alto costo, cada Kit cuesta alrededor de US 20 dólares y la poca accesibilidad en los países en vías de desarrollo.

CONCLUSIONES.

1. Encontramos una correlación del 52%, entre la presencia de flora bacilar en biopsias teñidas con Hematoxilina y Eosina y los resultados de la prueba de aliento, con una sensibilidad del 72.3% y una especificidad del 84%.
2. Existe dificultad para reconocer *Helicobacter Pylori* en las biopsias teñidas con Hematoxilina y Eosina.
3. La prueba de aliento fue positiva en mayor número de casos.
4. Los hallazgos histopatológicos más asociados con positividad de la Prueba de aliento fueron: gastritis con cronicidad severa (62%), gastritis con agudización leve (45.1%) y agudización severa(32.3%), y las gastritis con atrofia leve (55.9%).

RECOMENDACIONES.

1. Para mejorar la calidad de los diagnósticos en el servicio de Patología, se recomienda brindar mayor tiempo al estudiar las biopsias de mucosa gástrica teñidas con Hematoxilina y Eosina, para realizar un análisis más exhaustivo en la búsqueda de *Helicobacter Pylori*, lo que nos dará más experiencia y fineza en nuestros diagnósticos.
2. Realizar tinciones de Giemsa para buscar *Helicobacter Pylori*, sobre todo en los casos sospechosos, por clínica y que tengan datos histológicos como inflamación severa, agudización, etc., y también con fines docentes, para los que estamos comenzando en la Patología.
3. Hacer los diagnósticos consensuados, recordemos que no es una simple bacteria la que buscamos, es un precursor de carcinomas y de Linfomas gástricos.
4. Dar continuidad al estudio, utilizando tinción de Giemsa en las biopsias de mucosa gástrica.

BIBLIOGRAFIA

1. M. Rugge, P. Correa, F. Di Mario, E.El-Omar, R:Fiocca, K. Geobes, R.M. Genta, D.Y.Graham. OLGA staging for gastritis: A tutorial. University of Padova, Italy, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA , University of Parma, Italy, Aberdeen University, UK, University of Genova, Italy, Catholic University of Leuven, Belgium, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA, Institute of Pathology Klinikum Bayreuth, Bayreuth, Germany. Digestive and liver Disease 40, pag.650-658.elsdevier.18 February 2008
- 2.Hala M.T.El.Zimaity, Hiroyoshiota, David Y.Graham, Taiji Akamatsu, Tsutomu Katsuyama. Patterns of gastric Atrophy in Intestinal Type Gastric CarcinomaCenter and Baylor College of Medicine, Houston, Texas, Shinshu University Hospital, Matsumoto.2002 American Cancer Society. October 29,2001.
- 3.Pentti Sipponen, Chronic Gastritis in Former Times and Now. Department of Pathology, Jorvi Hospital, HUSLAB, Helsinki University Central Hospital, Espoo, Finland, Helicobacter 12(Suppl 2); 16-21 2007.
- 4.Juan Rosai and Ackerman's, Surgical Pathology, Natinal cancer Institute Milan, Italy. Mosby. Ninth edition vol.I pag.650-661. 2004.
- 5.Hala MT El-Zimaity, Gastric atrophy, diagnosing and staging Departments of Medicine and Pathology,VAMC and Baylor College of Medicine, Houston, TX,United States, World J Gastroenterol, Volume 12 Number 36. September 28, 2006.
- 6.Graham DY, Runke D, Anderson SY, et al. citric acid as the meal for the 13C-urea breath test. Am J Gastroenterol 1999; 94:1214-7.
- 7.Peterson WL, Graham DY. Helicobacter pylori. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 732-46.
- 8.Klein PD, Malaty HM, Martin RF, et al. Noninvasive Detection of Helicobacter pylori Infection in Clinical Practice: The 13C-Urea Breath Test. Am J Gastroenterol 1996; 91: 690-4.

9. Gatta L, Ricci C, Tampieri A, Vaira D. Non-invasive techniques for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9:489-96.
10. Logan, R P H. Urea breath tests in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1998; 43 (Suppl 1) :S47-S50 (July)
11. Graham DY, Klein PD, Evans, DJ Jr, et al. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the ¹³C-urea breath test. *Lancet* 1987; 1:1174-7.
12. Dixon MF, Genta RM, Correa P, et al. Classification and grading of gastritis. The Updated Sydney. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1161-81.
13. Graham DY, Klein PD. Accurate diagnosis of *Helicobacter Pylori* ¹³C-urea breath test. *Gastroenterol Clinics* 2000; 29: 885-94.
14. L. Gatta, N. Vakild, C. Ricci, J. F. Osborn, A. Tampieri, F. Perna, M. Miglioti, D. Vaira: A rapid, low-dose, ¹³C-urea tablet for the detection of *Helicobacter pylori* infection before and after treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 793–798.
15. Warren J, Marshall B. Undertified curved bacillus in gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275.
16. Sipponen P, Graham DY. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:2–10.
17. Graham DY, Uemura N. Natural history of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication in Japan: after endoscopic resection, after treatment of the general population, and naturally. *Helicobacter* 2006;11:139–43.
18. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Pisciolli F, Giacomelli L, De PG, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut* 2007;56:631–6.
19. El-Zimaity HM. Gastric atrophy, diagnosing and staging. *World J Gastroenterol* 2006;12:5757–62.

ANEXOS

TABLA. 1. Correlación entre los resultados de la prueba de aliento y hallazgos histopatológicos, en relación a la presencia de *Helicobacter Pylori* en pacientes atendidos en el periodo de Junio a septiembre 2010, Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca. Características generales de la población en estudio.

EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MENOR 18	0	0
18-25	16	11.1%
26-35	42	29.2%
36-45	29	20.1%
46-55	32	22.2%
56-65	19	13.3%
66 a mas	6	4.1%
TOTAL	144	100%
MEDIA:30; MINIMO: 18; MAXIMO:77; MODA:35		
SEXO		
MASCULINO	34	23.6%
FEMENINO	110	76.4%
TOTAL	144	100%
PROCEDENCIA		
URBANA	127	88.2%
RURAL	17	11.2%
TOTAL	144	100%
ESCOLARIDAD		
ANALFABETA	2	1.4%
PRIMARIA	26	18%
SECUNDARIA	44	30.6%
UNIVERSITARIO	60	41.7%
TECNICO	12	8.3%
TOTAL	144	100%

FUENTE: FICHAS DE RECOLECCION DE DATOS.

TABLA 2. Correlación entre los resultados de la prueba de aliento y hallazgos histopatológicos, en relación a la presencia de *Helicobacter Pylori* en pacientes atendidos en el periodo de Junio a septiembre 2010, Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca. Hallazgos histopatológicos en biopsias de mucosa gástrica.

HALLAZGOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
GASTRITIS	142	98.6%
CANCER	2	1.4%
DISPLASIA*	4	2.8%
CRONICIDAD		
LEVE	29	20.4%
MODERADA	48	33.8%
SEVERA	65	45.8%
TOTAL	142	100%
AGUDIZACION		
AUSENTE	42	29.6%
LEVE	58	40.9%
MODERADA	10	7%
SEVERA	32	22.5%
TOTAL	142	100%
ATROFIA		
AUSENTE	39	27.5%
LEVE	78	54.9%
MODERADA	22	15.5%
SEVERA	3	2.1%
TOTAL	142	100%
FLORA BACILAR**		
POSITIVA	76	52.8%
NEGATIVA	68	47.2%
TOTAL	144	100%

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS.

* DE LOS 142 CASOS DE GASTRITIS EN 4 SE REPORTO DISPLASIA.

** FLORA BACILAR DETECTADA EN LOS 144 CASOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.

TABLA 3. Correlación entre los resultados de la prueba de aliento y hallazgos histopatológicos, en relación a la presencia de *Helicobacter Pylori* en pacientes atendidos en el periodo de Junio a septiembre 2010, Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca. Resultados de la prueba de aliento.

PRUEBA DE ALIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
POSITIVO	94	65.3%
NEGATIVO	50	34.7%
TOTAL	144	100%

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS.

TABLA 4. Correlación entre los resultados de la prueba de aliento y hallazgos histopatológicos, en relación a la presencia de *Helicobacter Pylori* en pacientes atendidos en el periodo de Junio a septiembre 2010, Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca. Alteraciones histológicas y resultados de la prueba de aliento.

ALTERACIONES HISTOLOGICAS	RESULTADOS DE LA PRUEBA DE ALIENTO.				
	POSITIVO	%	NEGATIVO	%	TOTAL
CRONICIDAD					
LEVE	6	6.5	23	46	29
MODERADA	29	31.5	19	38	48
SEVERA	57	62	8	8	65
TOTAL	92	100	50	100	142
AGUDIZACIÓN					
AUSENTE	13	14	29	59.2	42
LEVE	42	45.1	16	32.6	58
MODERADA	8	8.6	2	4.1	10
SEVERA	30	32.3	2	4.1	32
TOTAL	93	100	49	100	142
ATROFIA					
AUSENTE	29	31.2	10	20.4	39
LEVE	52	55.9	26	53	78
MODERADA	10	10.7	12	24.5	22
SEVERA	2	2.2	1	2.1	3
TOTAL	93	100	49	100	142
DISPLASIA					
BAJO GRADO	1	50	2	100	3
ALTO GRADO	1	50	0	0	1
TOTAL	2	100	2	100	
CARCINOMA					
TOTAL	2	100	0	0	2

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS.

TABLA 5. Correlación entre los resultados de la prueba de aliento y hallazgos histopatológicos, en relación a la presencia de *Helicobacter Pylori* en pacientes atendidos en el periodo de Junio a septiembre 2010, Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca. Frecuencia de *Helicobacter Pylori* en la Prueba de Aliento y la histopatología.

PRUEBA DE ALIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
POSITIVO	94	65.3%
NEGATIVO	50	34.7%
TOTAL	144	100%
HISTOLOGIA		
POSITIVA	76	52.8%
NEGATIVA	68	47.2%
TOTAL	144	100%

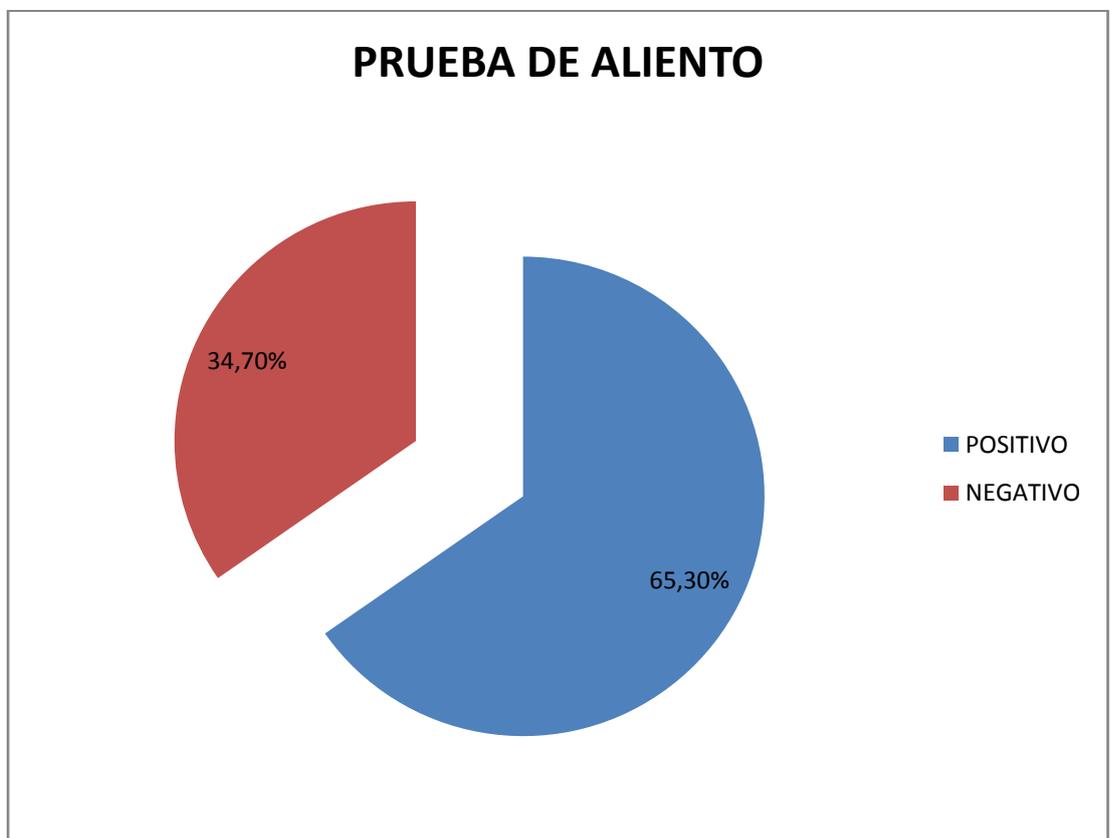
FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS.

TABLA 6. Correlación entre los resultados de la prueba de aliento y hallazgos histopatológicos, en relación a la presencia de *Helicobacter Pylori* en pacientes atendidos en el periodo de Junio a septiembre 2010, Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca. Correlación entre la prueba de aliento y la histopatología.

FLORA BACILAR POR HISTOLOGIA	PRUEBA DE ALIENTO PARA H. PYLORI		TOTAL
	SI	NO	
SI	68	8	76
NO	26	42	68
TOTAL	94	50	144

SENSIBILIDAD:72.3%; ESPECIFICIDAD: 84%; VALOR PREDICTIVO POSITIVO:89.5%; VALOR PREDICTIVO NEGATIVO: 62%; KAPPA: 0.52 (LO QUE INDICA UNA CONCORDANCIA DE 52% ENTRE LAS DOS PRUEBAS DIAGNOSTICAS)

GRAFICO1. Correlación entre los resultados de la prueba de aliento y hallazgos histopatológicos, en relación a la presencia de *Helicobacter Pylori* en pacientes atendidos en el periodo de Junio a septiembre 2010, Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca. Resultados de la prueba de aliento.



FUENTE: TABLA 3.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

a. Código Anónimo del Paciente:

b. Edad:

c. Sexo:

d. Escolaridad:

e. Procedencia: Urbana
Rural.

f. hallazgos histopatológicos:

1. Antro

Gastritis: Leve

Moderada

Severa:

Atrofia: Leve

Moderada

Severa

Agudización: Leve

Moderada

Severa

Flora bacilar: Positiva

Negativa

Displasia: Ausente

Bajo grado:

Alto grado:

Neoplasia: Si

No

g. Hallazgos de la prueba de aliento: Positiva

Negativa.