



# VALIDACION DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS NO INVASIVAS PARA LA DETECCION DE LA INFECCION GASTRICA POR *Helicobacter pylori* EN ADULTOS GUATEMALTECOS\*

Dr. Roberto E. Schneider<sup>1</sup>, Lic. Olga Torres<sup>2</sup>, Lic. Jorge Matute<sup>1</sup>, Dr. Franz Schneider<sup>4</sup>,  
Drs. Ronnie Rodríguez<sup>5</sup>, Braulio Tacatic<sup>5</sup>, Juan Gerardo Argueta<sup>5</sup>,  
Xenia Garcia<sup>6</sup>, Rodolfo Gil<sup>6</sup>, Orlando Rodas<sup>6</sup>

1. Gastroenterólogo, Servicio de Gastroenterología del Hospital Roosevelt de Guatemala e Investigador Asociado del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá ( INCAP ).
2. Jefe, Laboratorio de Microbiología, Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá ( INCAP ).

3. Consultor independiente en Estadística.
4. Gastroenterology Consultants P.A., Houston, Texas, EUA.
5. Servicio de Gastroenterología del Hospital Roosevelt de Guatemala.
6. Servicio de Patología del Hospital Roosevelt de Guatemala.

## RESUMEN

**Antecedentes:** La infección gástrica por *Helicobacter pylori* constituye un serio problema de salud mundial. En Guatemala es muy importante conocer la prevalencia de la infección en distintos grupos etáreos, necesiéndose de pruebas diagnósticas sencillas, con alta sensibilidad y especificidad para detectar la presencia de dicha infección. **Objetivo:** Determinar cuál de las dos Pruebas No Invasivas analizadas, la detección del Antígeno Fecal Específico del *H. pylori* [ AFHp ] o la Prueba de Aliento con <sup>13</sup>C - Urea [ PAU ], era la más efectiva para detectar la infección gástrica activa por *H. pylori*. **Metodología:** Se estudiaron adultos guatemaltecos a quienes se les efectuó gastroscopia diagnóstica y que no presentaban sangrado, obstrucción o neoplasia esófago - gástrica, várices esofágicas o cirugía previa. Secciones histológicas de biopsias antrales, cuerpo y fundus ( Giemsa ) permitieron determinar la presencia, severidad y extensión de la infección. Según el diagnóstico histológico [ DH ], los casos se catalogaron como Hp( + ) ó Hp( - ). A las tres - cuatro semanas post - endoscopia ( con abstención de IBPP, antiamebianos, antibióticos y Bi ) se efectuaron las Pruebas No Invasivas. **Resultados:** Se estudiaron 96 casos [ 54 casos Hp( + ) y 46 Hp( - ); edad (  $\bar{x} \pm DE$  ):  $43.3 \pm 15.2$  años;  $f/m = 69/27$  ]. El análisis comparativo de los resultados de cada prueba con los de DH ( patrón de referencia ) fue el siguiente: para PAU: Prueba de *Kappa* = 0.9354 con Sensibilidad: 95.1% y Especificidad: 98.1%; en el caso del AFHp: *Kappa* = 0.4727 con Sensibilidad: 90.2% y Especificidad: 61.1%. El  $\Delta\%$  de PAU también reflejó la severidad de la infección gástrica detectada en DH ( *Kappa* = 0.7331; Sensibilidad: 95.2%; Especificidad: 83.3% ). **Conclusiones:** la Prueba de Aliento con <sup>13</sup>C - Urea [ PAU ] es la Prueba No Invasiva adecuada para determinar la prevalencia de la infección gástrica por *H. pylori* en distintos grupos etáreos de nuestra población.

*Helicobacter pylori*, Prueba de Aliento con <sup>13</sup>C - Urea, Infección Gástrica Activa.

## SUMMARY

**Background:** Gastric infection due to *Helicobacter pylori* represents a serious health problem in the world. In Guatemala it is important to determine the rate of active infection among different etarean groups using simple and effective Tests at population levels. **Objective:** To determine which of two Non Invasive Tests, the detection of Specific Fecal *H. pylori* Antigen [ AFHp ] or the <sup>13</sup>C - Urea Breath Test [ PAU ], was more effective in detecting the presence of active gastric infection due to *H. pylori*. **Methodology:** Adult Guatemalan volunteers undergoing elective gastroscopy with no evidence of upper GI bleeding, obstruction, esophagogastric neoplasia, varices or previous surgery were studied. The presence, severity and extension of the infection was evaluated in histologic sections, stained with Giemsa, from gastric antrum, body and fundus biopsies; according to histologic diagnosis [ DH ], patients were considered as Hp( + ) or Hp( - ). Both Non Invasive Tests were performed three to four weeks after endoscopy while patients were not taking PPI, antibiotics, imidazoles and Bi. **Results:** Ninety six cases were studied [ 54 Hp( + ) and 46 Hp( - ) cases; age:  $43.3 \pm 15.2$  years;  $f/m = 69/27$  ]. Statistical analysis comparing the results of each of the Non Invasive Tests with those of DH rendered the following results: PAU: *Kappa* test = 0.9354 with 95.1% and 98.1% of Sensibility and a Specificity respectively. AFHp: *Kappa* test = 0.4727 with a Sensibility of 90.2% and Specificity 61.1%. PAU's  $\Delta\%$  closely correlated with the degree of severity of the infection detected by DH ( *Kappa* test = 0.7331; Sensibility: 95.2%; Specificity: 83.3% ). **Conclusions:** The <sup>13</sup>C - Urea Breath Test [ PAU ] is an effective test to determine the prevalence of active *H. pylori* gastric infection in different etarean groups of Guatemala.

*Helicobacter pylori*, Diagnosis of active gastric infection, <sup>13</sup>C - Urea Breath Test.

\* **Reconocimiento:** Esta investigación se realizó con financiamiento parcial del convenio CONCYT / OPS. 2005.



## INTRODUCCION

El *Helicobacter pylori* produce una infección transmisible y crónica que afecta la mucosa gástrica del ser humano, causando daño progresivo a la misma, hasta comprometer su funcionamiento normal. La misma constituye un problema de salud mundial, ya que afecta a un porcentaje significativo de la población adulta e infantil de todos los países ( 1 ). Aunque de carácter multifactorial ( 2 ), la prevalencia de esta infección está condicionada principalmente por: a) la condición socioeconómica de la población estudiada, observándose que los países en vías de desarrollo y grupos poblacionales pobres de países desarrollados, presentan mayor prevalencia<sup>1</sup> ( 1 ); b) la edad en que ocurre la primo - infección, lo que generalmente sucede en la infancia, siendo la vía oral la puerta de entrada de la bacteria ( 3 ); c) una vez se inicia la infección, esta perdurará toda la vida, a menos que se le erradique con la administración terapéutica específica o de manera fortuita, al administrar antibióticos a los que el *H. pylori* es sensible para tratar otro tipo de infección ( 2, 3 ).

La infección gástrica por *Helicobacter pylori* produce un tipo de gastritis conocida como Gastritis Crónica Activa; dicha infección juega también un papel etiopatogénico importante en las úlceras duodenal y gástrica, en el adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal y en el linfoma gástrico primario tipo MALToma, constituido, primordialmente, por linfocitos gástricos tipo B ( 4 - 9 ). Desde 1994 el *H. pylori* está considerado por la Organización Mundial de la Salud ( OMS ) como un Carcinógeno Tipo I para el ser humano ( 11 ), existiendo una fuerte asociación epidemiológica entre la infección gástrica producida por esta bacteria y el adenocarcinoma gástrico tipo intestinal. En la mayoría de los países pobres del mundo la tasa de cáncer gástrico es muy elevada; dicha tasa es aún mayor entre las poblaciones pobres que presentan una elevada prevalencia de la infección por *H. pylori* en niños menores de cinco años. Finalmente, la relación etiopatogénica entre el *H. pylori* y el MALToma gástrico está bien documentada ( 8, 9, 10 ).

<sup>1</sup> Estas poblaciones tienen acceso limitado a facilidades habitacionales, de educación, de salud y saneamiento, existiendo entre ellas hábitos higiénicos deficientes que se traducen en mayores tasas de enfermedades infecciosas y nutricionales.

En Guatemala, la infección gástrica por *H. pylori*, así como el cáncer gástrico, constituyen un problema de salud importante ( 12, 13 ). Se calcula que el 68% de la población en general tiene o ha tenido infección gástrica por *H. pylori*. Adultos de condición socioeconómica pobre con dispepsia tienen una tasa de infección de 76.3%, mientras que la misma es sólo del 63.6% en adultos dispépticos de condición socioeconómica alta ( 12 ). La prevalencia de lesiones gástricas premalignas es también mayor en los primeros que en los segundos ( 12 ). La información estadística existente en relación a la prevalencia de cáncer primario en Guatemala muestra también que el cáncer gástrico ocupa el primero y segundo lugar entre la población adulta masculina y femenina pobre de nuestro país; esta situación no ha cambiado en las últimas décadas ( 13 ).

Es necesario saber cuál es la prevalencia de la infección gástrica activa por *H. pylori* en los distintos grupos étnicos de la población de Guatemala y, en especial, durante los primeros años de vida, ya que es en este período donde posiblemente se puedan implementar medidas para reducir la tasa de infección. Para esto se necesitan pruebas diagnósticas que sean sencillas, rápidas de efectuar y efectivas en detectar la infección gástrica activa por *H. pylori* en guatemaltecos de cualquier edad.

El objetivo de este estudio fue determinar cuál de las dos Pruebas Diagnósticas No Invasivas evaluadas, la detección del Antígeno Fecal Específico del *H. pylori* [ AFHp ] o Prueba de Aliento con <sup>13</sup>C - Urea [ PAU ] era la más efectiva para detectar la infección gástrica activa por *H. pylori*.

## MATERIAL Y METODOS

El Protocolo de estudio fue aprobado por los Comités de Ética de el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología ( CONCYT ) y del Hospital Roosevelt de Guatemala.

**Sujetos:** Se estudiaron adultos guatemaltecos de ambos sexos entre 25 y 75 años de edad con síntomas dispépticos a quienes se les efectuó una gastroscopia diagnóstica en la Unidad de Endoscopia Digestiva del Servicio de



astroenterología del Hospital Roosevelt de Guatemala. El procedimiento se efectuó después de que los pacientes se abstuvieran por siete días de ingerir Inhibidores de la Bomba de Protones Gástrica ( IBP ) o Bloqueadores  $H_2$ , con el paciente en ayunas por ocho horas y bajo sedación con Propofol® ( Abbott Laboratories, EUA ). Fuera de firmar un consentimiento escrito para participar en el estudio, los sujetos incorporados debieron cumplir los siguientes requisitos: a) no padecer enfermedades crónicas cardiovasculares, respiratorias o renales ), diabetes mellitus, úlcera péptica, diátesis hemorrágica o haber tenido cirugía gastroesofágica previa; b) no haber ingerido en forma crónica IBP ( más de dos años ); c) no presentar, durante la gastroscopía, evidencia de sangrado activo, úlceras duodenal o gástrica, neoplasia, várices esofagogástricas o de cirugía gastroesofágica.

**Diagnóstico Histológico [ DH ]:** Durante la gastroscopía se obtuvieron dos biopsias de la mucosa del antro, cuerpo y fundus gástrico ( total de seis biopsias ) las que se colocaron en frascos separados con formol al 10% buferado para su estudio histológico. Un mínimo de 20 secciones histológicas (  $4\mu$  de grosor ) de las biopsias obtenidas se colorearon con H & E y Giemsa. Las mismas fueron evaluadas por dos patólogos en forma independiente; en el caso de que su diagnóstico discrepara o existiese duda, se pidió la opinión de un tercero.

De acuerdo a la presencia o ausencia histológica del *H. pylori* los casos estudiados se clasificaron como Hp ( + ) ó Hp( - ). La intensidad de la infección o densidad bacteriana se consideró como 0 = Negativa, 1 ( + ) = < 10 bacterias / campo, 2 ( ++ ) = 10 - 20 bacterias / campo y 3 ( +++ ) = > 20 bacterias / campo. Los cambios inflamatorios, atróficos, regenerativos, metaplásicos y displásicos también se reportaron como positivos o negativos. Al estar presentes, la intensidad de los mismos se estimó como 1 = leve; 2 = moderada y 3 = severa, de acuerdo al Sistema Actualizado ( Updated ) de Sydney para la Clasificación de la Gastritis ( 30 ). El grado de *severidad* de la infección y de los cambios histológicos presentes, se calculó sumando la intensidad reportada en cada área afectada. Así, en los casos Hp( + ), el grado de *severidad* de la infección varió de un valor de

1 [ Areas afectadas = 1; densidad bacteriana = 1; *severidad* = 1 + 0 + 0 = 1 ] hasta un valor máximo de 9 [ Areas afectadas = 3; densidad bacteriana en cada área = 3; *severidad*: 3 + 3 + 3 = 9 ]. La *severidad* de los cambios histológicos observados se calculó de la misma manera.

**Pruebas No Invasivas:** Se citó a los pacientes 15 a 20 días después de la gastroscopía para efectuarles la Prueba de Aliento con  $^{13}C$  - Urea [ PAU ] y obtener una muestra de heces para la detección del Antígeno Fecal Específico del *H. pylori* [ AFHp ]. A todos se les advirtió que durante ese período no ingirieran antibióticos, IBP<sup>2</sup> o bloqueadores  $H_2$ , imidazólicos o medicamentos conteniendo Bi; además, debían traer una muestra fresca de heces y presentarse en ayunas de ocho horas. El día de la cita se interrogó a los pacientes si habían cumplido con las indicaciones arriba mencionadas y aquellos que las incumplieron se les citó nuevamente 15 días después.

**Detección del Antígeno Específico Fecal del *H. pylori* ( AFHp ):** Las heces se procesaron el mismo día en que se recibieron. Se usó la Prueba ImmunoCard STAT HpSA ( Meridian Bioscience, Cincinnati, OH, USA ), siguiendo las instrucciones del fabricante. Se consideró el resultado de la prueba como *Negativo* cuando se formó sólo una línea azul al lado de la letra C en la ventana central del " pozo "; el resultado fue *Positivo* cuando además de la línea azul apareció otra línea rojiza al lado de la letra T en la ventana central del " pozo ". La aparición de una línea rojiza, aunque débil, se consideró como evidencia de una prueba positiva. Cualquier línea o color que apareció después de cinco minutos, no tuvo valor diagnóstico. Se consideró que la prueba era inválida o equívoca cuando no se formó la línea cerca de la letra C. En el caso que la prueba resultó equívoca se repitió; en el caso de que la prueba fue nuevamente equívoca, se decidió pedirle al paciente una nueva muestra de heces.

**Prueba de Aliento con  $^{13}C$  - Urea ( PAU ):** Después de un ayuno de seis a ocho horas, se procedió a tomar la muestra de aire espirado basal en una bolsa de plástico laminado impermeable a gases ( Mylar ). Inmediatamente después se le dió al paciente una tableta conteniendo 50 mg. de  $^{13}C$  - Urea con 20 a 30 ml. de agua. Veinte minutos

2 Inhibidores de Bomba de Protones Gástrico.

después se obtuvo la muestra de aire espirado post - dosis en otra bolsa de Mylar con lo que concluyó la prueba. El análisis de las muestras se efectuó en un espectrómetro infrarrojo ( UbiT - IR300, Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd, Tokyo, Japan ), el que comparó la razón del  $^{13}\text{CO}_2$  contra el  $^{12}\text{CO}_2$  presente en las muestras basal y post -dosis. La diferencia entre la razón basal y la post - dosis, expresada como  $\Delta \text{‰ } ^{13}\text{CO}_2$ , sirvió para determinar si la prueba era positiva ( Lecturas  $> 3.5$  ) o negativa ( Lecturas  $< 3.5$  ). Además de registrar los resultados obtenidos en cada caso como positivos o negativos también se registró el valor numérico de la medición reportado por el espectrómetro.

**Análisis estadístico:** A las muestras obtenidas se les dio códigos diferentes, manteniéndose la identificación del paciente al que correspondían en sobres cerrados, los que fueron abiertos sólo en el momento de pasar dichos resultados a la base de datos de la computadora. Los resultados obtenidos fueron analizados utilizándose los paquetes estadísticos Epi - Info y Stat X Cal versión 4.01. Para establecer el acuerdo entre los resultados de cada Prueba No invasiva y los del DH, se usó la prueba de *Kappa*,

calculándose también las medidas de asociación con sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, así como la exactitud de cada prueba usada. Se evaluó también el grado de coincidencia existente entre el  $\Delta \text{‰ } ^{13}\text{CO}_2$  de los casos estudiados con la severidad histológica de la infección gástrica y de los cambios histológicos observados.

## RESULTADOS

De 117 sujetos inicialmente considerados, sólo en 96 completó el Protocolo de estudio. Su edad promedio fue ( $\bar{x} \pm \text{DE.}$ ) de  $43.3 \pm 15.2$  años, siendo 69 pacientes del sexo femenino y 27 del sexo masculino.

**Diagnóstico Histológico ( DH ):**  Entre los 96 casos analizados, 46 fueron Hp( - ) y 50 Hp( + ). Su edad promedio, así como la distribución entre pacientes femeninos masculinos fueron semejantes. La Tabla 1 resume la frecuencia y severidad de los cambios histológicos observados en las biopsias gástricas de estos pacientes.

**Tabla 1. Frecuencia y Severidad de los cambios histológicos presentes en las biopsias gástricas de pacientes Hp ( - ) y Hp ( + )**

	n ( 96 )	Atrofia	Inflamación		Infiltrado Periglan- dular	Cambios Regene- rativos	Metaplasia Intestinal		Displasia
			Crónica	Aguda			Completa	Incom- pleta	
<b>Hp ( - )</b>	46								
Frecuencia		24 / 46 52%	46 / 46 100%	36 / 46 78%	26 / 46 56%	31 / 46 67%	1 / 46 3%	2 / 46 5%	0
Severidad		$3.9 \pm 1.6 \uparrow$	$5.0 \pm 1.4$	$3.8 \pm 3.0$	$3.0 \pm 0.0$	$3.5 \pm 1.1$	$3.0 \pm 0.0$	$3.3 \pm 2.5$	
<b>Hp ( + )</b>	50								
Frecuencia		45 / 50 91%	50 / 50 100%	50 / 50 100%	43 / 50 86%	47 / 50 94%	1 / 50 2%	10 / 50 20%	1 caso
Severidad		$4.0 \pm 1.4$	$6.2 \pm 1.2$	$5.3 \pm 1.9$	$4.4 \pm 1.8$	$5.5 \pm 1.5$	$3.0 \pm 0.0$	$3.3 \pm 1.2$	
<b>Valor P exacto ♦</b>		0.7184**	0.0001*	0.0000*	0.0013*	0.0002*	Pocos Casos	Pocos Casos	Pocos Casos
<b>rho de Spearman §</b>			0.4305*	0.6326*	0.4371*	0.4798*	«	«	«

↑: Promedio y DE

♦: Prueba de Cochran - Armitage

§: Coeficiente de Spearman ( rho ) = Rank correlation coefficient

\* : Si hay diferencia significativa

\*\* : No hay diferencia significativa



La frecuencia de los cambios atróficos, inflamatorios y regenerativos fue mayor en los pacientes Hp( + ) que en los Hp( - ). Mientras que en el grupo Hp( + ) 91 % de los individuos presentaron atrofia de la mucosa gástrica, la misma se observó en el 52% del grupo Hp( - ) (  $p < 0.01$  ). La frecuencia de metaplasia intestinal incompleta ( MIC ) fue también mayor en los casos Hp( + ) [  $10/50 = 20\%$  ] que en los Hp( - ) [  $2/46 = 5\%$  ]. Independiente de la presencia o ausencia de *H. pylori*, la edad promedio de los pacientes con MIC [  $55.8 \pm 12.8^3$  años ] fue mayor que la de aquellos que no presentaban MIC [  $41.1 \pm 14.8^3$  años ]; sin embargo, esta diferencia no fue significativa por lo pequeño de la muestra. A fin de evaluar si existía una asociación o tendencia significativa entre la Severidad de los cambios inflamatorios y regenerativos y la Severidad histológica de la infección por *H. pylori* se efectuó la Prueba de Cochran - Armitage<sup>4</sup> calculándose también el Rank Order Correlation Coefficient de Spearman (  $\rho$  ) ( Tabla 1 ). Excepto por la atrofia epitelial, cuyo grado de Severidad fue semejante en pacientes Hp( + ) y Hp( - ), ambas pruebas mostraron que existe una asociación o tendencia significativa entre el aumento en la Severidad de los cambios inflamatorios y regenerativos y la Severidad histológica de la infección gástrica por *H. pylori*. Este análisis no pudo aplicarse a los casos que presentaron metaplasia intestinal y / o displasia por el número limitado de pacientes que las presentaron.

**Pruebas No Invasivas:** No hubo ninguna dificultad técnica para llevar a cabo la PAU y AFHp. En lo que respecta a la PAU, se efectuó individual o simultáneamente ( 5 - 10 pacientes por vez ) sin que el número estudiado representara problema en la realización de la misma; ninguno de los 96 sujetos de estudio refirió molestias durante o después de la prueba. La prueba ImmunoCard STAT HpSA ( Meridian Bioscience, Cincinnati, OH, USA ) permitió investigar la presencia de AFHp el mismo día en que se recibieran las muestras, sin tener que mantenerlas congeladas a  $-70^{\circ}\text{C}$  para correrlas en batches  $>20$  muestras por vez. No existiendo ninguna forma de comprobar que la muestra de heces fuera reciente,

se tuvo que confiar en lo que el paciente manifestara al momento de entregarla. No se necesitó pedir una segunda muestra de heces; sin embargo, varios pacientes se presentaron a su cita sin la muestra de heces solicitada y algunos no la llevaron, a pesar de varios recordatorios telefónicos. Las muestras de aire espirado y de heces se procesaron con códigos aleatorizados, sin saber a qué paciente pertenecían; estos códigos fueron relacionados con los pacientes respectivos hasta el momento de ingresarlos a la base computarizada de datos.

**Acuerdo estadístico entre los resultados de PAU y AFHp con DH:** se analizó usando la Prueba de Kappa Interclase ( StatXact versión 4.01 ). Las Tablas 2 y 3 muestran los valores de Kappa ( Acuerdo ) y de Asociación ( Sensibilidad y Especificidad ) obtenidos al comparar los resultados de PAU con los de DH. El valor de Kappa obtenido ( 0.9354 ) demuestra que hay un buen acuerdo entre los dos grupos de resultados<sup>5</sup> ( Tabla 3 ), mismo que se evidencia por los pocos casos en que hubo desacuerdo, localizados en las casillas sombreadas de la Tabla 2. Las medidas de asociación tuvieron también valores altos con una Sensibilidad del 95.1%, Especificidad del 98.2% y una Exactitud del 96.8% ( Tabla 3 ).

Las Tablas 4 y 5 muestran el grado de acuerdo y de asociación observado entre los resultados del AFHp y DH. Por el valor de Kappa obtenido ( 0.4727 ) puede considerarse que hay un acuerdo intermedio entre los valores

**Tabla 2. Acuerdo entre la Prueba de Aliento y el Diagnóstico Histológico**  
( Diagnósticos Positivos y Negativos )

		Diagnóstico Histológico ( DH )		TOTAL
		Negativo	Positivo	
PAU*	Negativa	39	1	40
	Positivo	2	53	55
TOTAL		41	54	95

\*: PAU: Prueba de Aliento con  $^{13}\text{C}$  - Urea

<sup>3</sup> Promedio & DE.

<sup>4</sup> Agresti. Alan Categorical Data Analyses 1990. John Wiley & Sons. pp 100-102.

<sup>5</sup> Fleiss J. Statistical Methods for Rates and Proportions. 2nd. Ed. New York: John Wiley & Sons 1981, 218.



TABLA 3. Acuerdo entre la Prueba de Aliento y el Diagnóstico Histológico por Cruces

		Diagnóstico Histológico ( DH ) ( Por Cruces )				TOTAL
		Negativo	Pos ( + )	Pos ( ++ )	Pos ( +++ )	
PAU	Negativa	40	1	0	0	41
	Positivo	2	5	26	22	55
TOTAL		42	6	26	22	96

\*: PAU: Prueba de Aliento con <sup>13</sup>C - Urea**Kappa** = 0.9354 ( Intervalo de confianza 95%: 0.86 a 1.00 )

Sensibilidad =	<b>95.12%</b>
Especificidad =	<b>98.15%</b>
VP positivo =	<b>97.50%</b>
VP negativo =	<b>96.36%</b>
Exactitud =	<b>96.84%</b>

Tabla 4: Acuerdo entre el Antígeno Fecal Específico de *H. pylori* y el Diagnóstico Histológico

		Diagnóstico Histológico DH**		TOTAL
		Negativo	Positivo	
AFHp*	Negativa	37	21	58
	Positivo	4	33	37
TOTAL		41	54	95

\*: AFHp: Antígeno Fecal Específico de *Helicobacter pylori*

TABLA 5. Acuerdo entre el Antígeno Fecal Específico y el Diagnóstico Histológico por Cruces

		Diagnóstico Histológico ( DH ) ( Por Cruces )				TOTAL
		Negativo	Pos ( + )	Pos ( ++ )	Pos ( +++ )	
AFHp*	Negativa	38	3	14	4	59
	Positivo	4	3	12	18	37
TOTAL		42	6	26	22	96

\*: AFHp: Antígeno Fecal Específico de *Helicobacter pylori***Kappa** = 0.4727 ( Intervalo de confianza 95%: 0.30 a 0.65 )

Sensibilidad =	<b>90.24%</b>
Especificidad =	<b>61.11%</b>
VP positivo =	<b>63.79%</b>
VP negativo =	<b>89.19%</b>
Exactitud =	<b>73.68%</b>



de AFHp y de DH, lo que se evidencia por el mayor número de casos en desacuerdo localizados en las casillas sombreadas de la Tabla 4. Las medidas de asociación también fueron menores, especialmente, en la Especificidad que fue de 61.1% con Exactitud del 73.7%. En la Tabla 5 puede verse que el acuerdo del AFHp no está asociado con alguna de las categorías de DH en especial, sino que la falla en diagnosticar correctamente se da en todas las categorías de severidad histológica ( cruces ).

Finalmente, se compararon las lecturas de  $\Delta\%$  obtenidas en la PAU de los pacientes estudiados con la intensidad y severidad de la infección histológica de *H. pylori* ( DH ), encontrándose que las categorías en que la intensidad de ambos parámetros mostraron un mejor acuerdo entre sí fueron:

DH ( Intensidad )	$\Delta\%$
Negativo	<3.5
Positivo +	3.5 - 5.0
Positivo ++	5.0 - 15.0
Positivo +++	>15.0

En un análisis estadístico inicial en el que se usó la Prueba de Cochran - Armitage para establecer si existía una tendencia de correlación importante entre los casos positivos y negativos de PAU con los de DH, se obtuvo un valor P exacto = 0.0002 que indicaba la existencia de una tendencia significativa entre ambos parámetros.

Para confirmar dicha tendencia se usó la Prueba de Spearman ( *Spearman's rho* = Rank Order Correlation Coefficient ) de StatXcal, analizando el grado de asociación entre las categorías del  $\Delta\%$  de PAU arriba mencionadas y los grados de Severidad de DH ( Tabla 6 ). El resultado obtenido fue un valor P exacto = 0.0000 con un  $rho = 0.6234$ . La fuerza de la asociación entre las categorías de la Tabla 5 es dada por el elevado valor de  $rho$  obtenido, el que indica que al aumentar la Severidad histológica de la infección gástrica por *H. pylori* se eleva la Categoría del  $\Delta\%$  de PAU.

## DISCUSION

Los resultados obtenidos evidencian que la Prueba de Aliento con  $^{13}\text{C}$  - Urea ( PAU ) es superior a la determinación de Antígeno Fecal Específico del *H. pylori* ( AFHp ) para detectar la presencia de la infección gástrica activa producida por el *Helicobacter pylori*. El alto grado de

**Tabla 6. Asociación entre Lecturas de PAU y la Severidad Histológica de la Infección Gástrica por *H. pylori***

		Severidad Histológica de la Infección por <i>H. pylori</i> *				TOTAL
		3	6	8	9	
PAU**	Negativa	4	0	0	0	4
	Pos (+)	2	5	0	0	7
	Pos (++)	1	8	0	5	14
	Pos (+++)	0	8	1	13	22
TOTAL		7	21	1	18	47

\*: Severidad: Suma de la densidad ( intensidad ) bacteriana presente en las áreas gástricas infectadas ( ver Pg.11 )

\*\* : PAU: Prueba del Aliento con  $^{13}\text{C}$  - Urea

acuerdo entre la PAU y el Diagnóstico Histológico de la infección ( DH ) se evidenció con un valor de la Prueba de *Kappa* intraclase de 0.9353 ( intervalos de confianza 95% de 0.86 a 1.00 ) y medidas de asociación con una Sensibilidad del 95.1%, Especificidad del 98.2% y una Exactitud del 96.8%. El acuerdo entre AFHp y DH fue pobre, reflejándose en un valor de *Kappa* de 0.4727 ( intervalo de confianza 95%: 0.30 a 0.65 ) y bajas medidas de asociación, especialmente, en la Especificidad que fue del 61.1% y en la Exactitud del 73.7%. La falla del AFHp en diagnosticar correctamente la presencia o ausencia de la infección por *H. pylori* se dió en todas las categorías de Severidad histológica de la infección ( Tabla 5 ). Estos resultados coinciden con la opinión de expertos de Europa y EUA, quienes en los últimos años reconocen que los Procedimientos Diagnósticos de Referencia para el diagnóstico de la Infección por *H. pylori* son el Estudio Histológico de Biopsias Gástricas Endoscópicas y la Prueba de Aliento después de la administración de  $^{13}\text{C}$  - Urea ( 29 ).

La detección de bacterias morfológicamente compatibles con *H. pylori* en secciones histológicas de la mucosa gástrica puede ser difícil cuando la intensidad o densidad bacteriana es baja. El error de muestreo cuando solo se toman una a dos biopsias puede llegar a ser hasta del 15% ( 34 ), de aquí que sea conveniente tomar al menos seis biopsias, para facilitar la detección de la bacteria. La presencia en la mucosa gástrica de cambios histopatológicos inflamatorios agudos y crónicos, así como regenerativos, obliga a buscar detenidamente al *H. pylori* en la superficie epitelial o moco gástrico. El estudio histológico detallado demostró una asociación o tendencia significativa entre el aumento en la Severidad de los cambios inflamatorios y regenerativos de la mucosa gástrica y la

presencia histológica del *H. pylori*. De acuerdo a la clasificación actualizada de Sydney de la gastritis, es necesario la presencia de cambios histopatológicos inflamatorios, agudos y crónicos, así como regenerativos, para poder hacer el diagnóstico de Gastritis Crónica Activa asociada a la infección por *H. pylori* ( 33 ). Algunos autores consideran que en los casos que presentan una baja densidad bacteriana en secciones histológicas, la PAU puede ser más fidedigna ya que refleja la actividad de la ureasa de *H. pylori* presente en un área luminal gástrica más extensa que los pocos milímetros cúbicos que se obtienen con los especímenes de biopsias ( 35 ). En nuestro estudio los resultados de PAU fueron fidedignos, aún en estos casos. Se ha discutido si las lecturas de  $\Delta\%$  de la PAU pueden reflejar de alguna manera la Severidad histológica de la infección gástrica o no. Mientras algunos autores ( 36 - 38 ) reportan la existencia de una correlación positiva entre ambas, otros no encontraron evidencia de la misma ( 35 ). En nuestro caso las pruebas estadísticas efectuadas apoyan la primera posición ya que evidenciaron que a aumentar la Severidad histológica de la infección gástrica se elevan las lecturas del  $\Delta\%$  de PAU ( Tabla 5 ).

En resumen, consideramos que la Prueba de Aliento después de la administración de  $^{13}\text{C}$  - Urea ( PAU ), constituye una herramienta muy útil para diagnosticar la Infección Gástrica Activa por *H. pylori* en nuestras poblaciones adulta e infantil ya que: a) es técnicamente sencilla y rápida, obteniéndose las muestras de aire espirado sin dificultad, b) su metodología se adapta a las condiciones prevalentes en nuestro país, c) no involucra riesgo para ningún grupo poblacional y d) muestra un alto grado de coincidencia con el diagnóstico histológico, considerando el patrón de referencia en este estudio.

## BIBLIOGRAFIA

1. Graham DY. Evolution of concepts regarding *Helicobacter pylori*: from a cause of gastritis to public health problem. *Amer J Gastroenterol* 1994; 89: 469-471.
2. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Eng J Med* 1991; 324: 1043-1048.
3. Blecker U. *Helicobacter pylori* disease in childhood. *Clin Pediatr ( Phila )* 1996; 35: 175-183.
4. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; i: 1311-5.



1. Jones DM, Lessells AM, Eldridge J. *Campylobacter* like organisms on the gastric mucosa: culture, histology and serological studies. *J. Clin. Pathol.* 1984; 37: 1002-6.
2. Tytgat GNJ, Rauws EAJ. *Campylobacter pylori* and its role in peptic ulcer disease. *Gast Clin N Am* 1990; 19: 183-196.
3. Steer HW. Surface morphology of the gastroduodenal mucosa in duodenal ulceration. *Gut* 1984; 25: 1203-1210.
4. Graham DY. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 615-625.
5. Eslick GD, Lim LL-Y, Byles JE, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: A Meta - Analysis. *Amer J Gastroenterol* 1999; 94: 2373-2379.
6. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, et al. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B - cell gastric lymphoma. *Lancet* 1997; 338: 1175-1176.
7. IARC Monographs on the evaluation of Carcinogen Risks to Human. Lyon: World Health Organization, 1994: 155-240.
8. Schneider RE, Vettorazzi M, Torres MA, et al. La infección gástrica por *Helicobacter pylori* en adultos dispepticos de Guatemala. Su relación con el estado socioeconómico y cambios displásicos gástricos. *Rev Med Int ( Guat )* 1994; 5: 2-9.
9. Schneider RE, Solís Guerra CA, Lacayo K, et al. Reporte preliminar sobre la frecuencia del cáncer en adultos guatemaltecos de diferente condición socio-económica con especial referencia al cáncer gastrointestinal. *Rev CentroAm Gastroenterol* 1997; 1: 20-25.
10. Oregel SE. Prevalencia de anticuerpos séricos contra *Helicobacter pylori* en niños menores de tres años de baja condición socioeconómica. Tesis de Graduación para obtener el título de Médico y Cirujano, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala, Impresos Ramírez, Guatemala 2002, 62 pgs.
11. Afre JR, Flores LE. Frecuencia de Anticuerpos Séricos IgG contra *Helicobacter Pylori* en Niños de 3 a 10 años de edad. Tesis de Graduación para obtener el Título de Médico y Cirujano, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala, Comunicación Gráfica G & A, Guatemala 2004, 40 pgs.
12. Oregel SE, Afre JR, Flores E, Schneider RE. Prevalencia de Anticuerpos IgG contra el *Helicobacter pylori* durante los primeros 10 años de vida. *Rev Med Int ( Guat )* 2005; 16( 1 ) Abst. ( in press ).
13. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: integration between mother and the breast - fed infant. *Vaccine*, 2003; 21: 3382-3388.
14. Dowsett SA, Archila L, Segreto VA et al. *Helicobacter pylori* infection in indigenous families of Central America serostatus and oral and fingernail carriage. *J Clin Microbiol* 1999; 37( 8 ): 2456-2460.
15. Graham KS, Graham DY. Contemporary Diagnosis and Management of *H. pylori* - Associated Diseases, Pennsylvania, Handbook in Health Care Co. 1998:120-129
16. Graham KS, Graham DY. Contemporary Diagnosis and Management of *H. pylori* - Associated Diseases, Pennsylvania, Handbook in Health Care Co. 1998:69-86.
17. Versalovic J. *Helicobacter pylori*. Pathology and Diagnostic Strategies. *Am J Clin Pathol* 2003; 119 ( 3 ): 403-412.



22. Malfertheiner P, Leodolter A, Gerards C. Pitfalls in *Helicobacter pylori* diagnosis. En: Hunt RH, Tytgat GNJ (Eds): *Helicobacter pylori*. Basic Mechanisms to Clinical Cure 2000, Dordrecht, Holanda, Kluwer Academic Publishers, 2000: 123-137.
23. Wirthheim E, Yahav J, Mauz E, y col. The sensitivity and specificity of a novel enzyme immunoassay ( Meridian HpSA ) for the detection of *Helicobacter pylori* antigen stool specimens. *Gastroenterology* 1999;116:A355.
24. Costa F, Bellini M, Mummolo G, y col. New antigen test in stool detects *Helicobacter pylori* ( HP ) antigens on stool specimens: Diagnostic accuracy before and after eradicating treatment. *Gastroenterology* 1999; 116: A139.
25. Forne M, Domínguez J, Fernández - Banares F, y col. Accuracy of an enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens in the diagnosis of infection and posttreatment check - up. *Am J Gastroenterol* 2000; 95( 9 ): 2200-5.
26. Leerman ME, Ende E, Ten FK y col. Lack of accuracy of the non - invasive HP stool antigen test in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. *Gastroenterology* 2002; 122:A26.
27. Calvet X, Quesada M, Rosello M, y col. Stool antigen for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in cirrhosis: comparative usefulness of three different methods. *Alim Pharmacol Ther* 2003; 17: 727-731.
28. Graham DY, Klein PD. Accurate Diagnosis of *Helicobacter pylori*. <sup>13</sup>C - Urea Breath Test *Gast Clin N Am* 2000; 29( 4 ): 885-893.
29. The European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41: 8-13.
30. Gisbert JP, Ducons J, Gomollon F, y col. Validación de la prueba de aliento con <sup>13</sup>C-Urea para el diagnóstico inicial de la Infección con *Helicobacter pylori* y para confirmar su erradicación después de tratamiento. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95 (2): 121-6, 115-20.
31. Gatta L, Vakil N, Ricci C, y col. A rapid, low - dose, <sup>13</sup>C - urea tablet for the detection of *Helicobacter pylori* infection before and after treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(6): 793-8.
32. Ohara S, Kato M, Asaka M, Toyota T. The UB1T - 100 <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> infrared analyzer: comparison between infrared spectrometric analysis and mass spectrometric analysis. *Helicobacter* 1998; 3: 49.
33. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH y col. Classification and Grading of Gastritis. The Updated Sydney System. *Amer J Surg Pathol* 1996; 20(10): 1161-1181.
34. Morris A, Ali MR, Brown P y col. *Campylobacter pylori* infection in biopsy specimens of gastric antrum laboratory diagnosis and estimation of sampling error *J Clin Pathol* 1989; 42: 727-732.
35. Lewis JD, Kroser J, Bevan J y col. Urea - Based Test for *Helicobacter pylori* Gastritis: Accurate Diagnosis but Poor Correlation with Disease Severity *Jou Clin Gastroenterol* 1997; 25 (2): 415-420.
36. Hilker E, Stoll R, Domshke W. Quantitative assessment of *Helicobacter pylori* ( HP ) colonization of the gastric mucosa by <sup>13</sup>C - urea breath test *Gastroenterology* 1994; 106: A94.
37. Bazzoli F, Zagari RM, Pozzato P y col. <sup>13</sup>C Urea Breath Test to quantify *H. pylori* colonization of gastric mucosa and association with severity of inflammation *Gastroenterology* 1994; 106: A48.
38. Logan RPH, Polson RJ, Misiewicz JJ y col. Simplified single sample <sup>13</sup>Curea breath test for *Helicobacter pylori*: comparison with histology, culture and ELISA serology *Gut* 1991; 32: 1461-1464.