

Caracterización endoscópica e histológica de lesiones gastroduodenales en relación a la infección por Helicobacter pylori utilizando novedosos métodos diagnósticos.

Dr. Jordi Alonso Soto*, **Karelia Melián Ysla****, **Boris L. Rodríguez González*****, **Juan R. González Cansino******, **María C. de Armas Fernández*******, **Dialys Abreu Peñalver*******, **Lino E. Torres Domínguez*******, **Mayrin Hernandez Power*******, **Arlenis Moreno Guerra*******, **Ludisleydis Bermúdez Díaz*******.

- * Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Residente de 3er año de Gastroenterología. CIMEQ.
 ** Especialista de II Grado en Gastroenterología. CIMEQ.
 *** Licenciado en Bioquímica. Doctor en Ciencias Biológicas. CENIC.
 **** Especialista de II Grado en Gastroenterología. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Consultante. CIMEQ.
 ***** Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesora Auxiliar. CIMEQ.
 ***** Licenciada en Enfermería. CIMEQ.
 ***** Licenciado en Bioquímica. CENIC.
 ***** Licenciado en Microbiología. CENIC.
 ***** Técnico especialista en Microbiología.

Resumen

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo en los pacientes mayores de 16 años de edad por presentar síntomas digestivos superiores que acudieron al servicio de Gastroenterología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas para la realización de una endoscopia superior durante el período comprendido entre enero y abril del 2007, con el objetivo de caracterizar endoscópica e histológicamente las lesiones gastroduodenales asociadas a la infección por Helicobacter pylori. La muestra quedó constituida por 89 pacientes, de ellos 51 pertenecían al sexo masculino. A estos pacientes previo consentimiento informado se les practicó endoscopia superior y toma de muestra para la detección de la bacteria. Se definió como Helicobacter pylori positivo el cultivo positivo o la concordancia de por lo menos dos métodos de diagnóstico positivos (PCR, serología e histología), el 66,3% resultó positivo a la presencia de la bacteria; predominó la gastritis eritematosa antral como diagnóstico endoscópico donde se demostró la positividad del Helicobacter pylori; en los diagnósticos histológicos de lesiones mucosales predominaron la gastritis crónica antral ligera y moderada y la positividad de la bacteria estuvo por encima de 90% para ambos diagnósticos, mientras que en la mucosa sin alteraciones evidentes predominó la negatividad del Helicobacter pylori. La sensibilidad para todos los métodos diagnósticos de detección de Helicobacter pylori en los que se utilizó el cultivo como prueba de oro estuvo por encima del 70% y el grado de concordancia según el Índice de Kappa fue moderado para cada una de las pruebas. **Palabras Clave:** Helicobacter pylori, gastritis, cultivo, histología, PCR, serología.

Abstract

A prospective descriptive study was made in patients older than 16 years, who went for endoscopy because of dyspeptic complaints to the gastroenterology service of the Surgical Medical Research Center between January and April 2007, the aim of this study was characterized endoscopic and histologically the gastroduodenal diseases associated to *Helicobacter pylori* infection. *H. pylori* isolates were obtained by endoscopy from 89 patients (51 male), who gave their informed consent to participate in the study. *H. pylori* infection was positive when its culture was positive or two diagnosis test unless were positive to the bacteria; antrum eritematous gastritis predominated as endoscopic diagnosis where *H. pylori* positivity predominated. Chronic antrum gastritis slight and moderate predominated in histological diagnosis of mucosal damages and the bacteria positivity was found higher than 90% to in both diagnosis while in non damages mucous *H. pylori* negativity predominated. Every single diagnosis test to *H. pylori* detection in which culture was used sensitivity was found higher than 70% and according to Kappa test a statistically moderate correlation was observed. **Key words:** *Helicobacter pylori*, gastritis, culture, histology, PCR, serology.

Introducción

En los albores del siglo XXI, la infección por *Helicobacter pylori* desde su descubrimiento por los médicos australianos Barry Marshall y Robin Warren en 1983 es uno de los fenómenos científicos de mayor envergadura de la literatura mundial. ⁽¹⁾ El *Helicobacter pylori* es un bacilo Gram negativo, curvo que se encuentra en la mucosa gástrica del humano y que se ha asociado con diferentes enfermedades digestivas. ⁽²⁾

Es conocida la implicación fisiopatológica de esta bacteria en la gastritis crónica activa, además es uno de los factores que intervienen en la etiología multifactorial de la úlcera péptica, el adenocarcinoma gástrico y el linfoma tipo MALT (Mucosa Linfoide Asociada a Tejido) de bajo grado de malignidad. ^(3,4) En 1994 la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo identificó entre los agentes carcinógenos tipo 1. ⁽⁵⁾

La prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* varía con el estatus socio-económico de la población. Es muy alta en África, Asia y muchas partes de América Central y del Sur, mientras es relativamente baja en el norte y oeste de Europa, Norteamérica y Australia. Los países subdesarrollados poseen tasas de prevalencia más altas que los países desarrollados. La prevalencia de la infección por *Helicobacter Pylori* en los adultos de cualquier edad en los países occidentales desarrollados oscila entre el 20 y el 40% y alcanza cifras del 60 al 80% en los países del tercer mundo. ⁽⁶⁻⁹⁾

Para el diagnóstico de la infección hay varios métodos que se pueden emplear a fin de descubrir la presencia de *Helicobacter pylori*: los métodos invasivos como el cultivo, la prueba rápida de ureasa (PRU), la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el examen histológico que requieren endoscopia y biopsia y los no invasivos que no necesitan endoscopia

como la prueba del aliento, la demostración de antígenos de *Helicobacter pylori* en materia fecal y las pruebas serológicas que se basan en el descubrimiento específico de anticuerpos anti-*Helicobacter pylori*.

Aunque existen varios métodos de diagnóstico, la sensibilidad y especificidad de cada uno de ellos puede variar por diferentes factores. El método bacteriológico de referencia para la identificación del *Helicobacter pylori* es el cultivo, con una sensibilidad entre 70-95%, al menos cuando se trata de material gástrico obtenido mediante biopsia. ^(10,11)

Material y método

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo en los pacientes mayores de 16 años de edad que presentaron síntomas del tracto digestivo superior y acudieron al servicio de Gastroenterología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) para la realización de una endoscopia superior durante el período comprendido entre enero y abril del 2007.

Se definió *Helicobacter pylori* positivo al aislamiento de la bacteria en cultivo o cuando existiera concordancia de por lo menos dos métodos de diagnóstico positivos (PCR, histología y serología),

La muestra quedó constituida por 89 pacientes mayores de 16 años que previo consentimiento informado expresaron su voluntariedad de incluirse en el estudio, de ellos 51 pertenecían al sexo masculino y 37 al femenino, los grupos de edades mas frecuentes fueron entre 35 y 44 años y los mayores de 65 años, a los que se practicó endoscopia superior y toma de muestra para la detección de *Helicobacter pylori*.

La endoscopia superior se realizó utilizando un equipo de visión frontal Olympus Lucera GIF-H260, donde se examinó exhaustivamente la mucosa gastroduodenal y se realizó la toma de 4 biopsias

antrales, dos de ellas se colocaron en pocillos con formol al 10% y se enviaron para el departamento de Anatomía Patológica para realizar el diagnóstico histológico y la determinación de *Helicobacter Pylori* por histología, de las dos restantes, una se utilizó para el cultivo microbiológico y la otra para la PCR; además se extrajeron 5 ml de sangre paciente para el diagnóstico serológico de la bacteria a partir del suero.

Los datos se procesaron mediante el paquete estadístico SPSS versión 13.0 para Windows. Para establecer la eficacia de la serología, PCR e histología se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, el índice de Kappa tomando como prueba de oro el cultivo.

Resultados y discusión

El 66,3% de los pacientes resultó *Helicobacter pylori* positivo (gráfico 1), lo que coincide con los resultados obtenidos por otros autores que reportan una tasa de prevalencia de la infección en países subdesarrollados entre el 60 y 80%.⁽⁶⁻⁹⁾

En el primer informe sobre el aislamiento del *Helicobacter pylori* asociado a enfermedades digestivas realizado por Gutiérrez B y cols en Ciudad de La Habana, en el año 1999 se encontraron tasas de prevalencia del 90%, en otro estudio realizado en el Instituto de Gastroenterología se reporta un valor de 75%, cifras superiores al obtenido en este estudio.^(12,13)

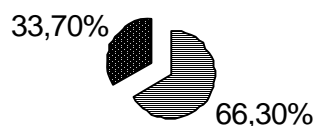
En la tabla 1 se puede observar al analizar los diagnósticos endoscópicos que predominó la gastri-

Tabla # 1: Distribución de los pacientes según los diagnósticos endoscópicos en relación a la presencia de *Helicobacter pylori*. Hospital CIMEQ. Enero- abril del 2007

Diagnósticos Endoscópicos	Positivo		Negativo	
	No.	%	No.	%
Gastritis eritematosa antral n=46	34	73,9	12	26,1
Gastritis erosiva antral n=15	9	60,0	6	40,0
Gastritis eritematosa de antro y cuerpo n=3	-	-	3	100
Pangastritis eritematosa n=16	12	75,0	4	25,0
Gastritis eritematosa antral asociada a reflujo biliar n=7		28,5	5	71,5
Úlcera gástrica n=4	4	100	-	-
Úlcera del bulbo duodenal n=15	12	80,0	3	20,0
Bulbitis eritematoerosiva n=8	7	87,5	1	12,5

tis eritematosa de localización antral, le siguen en orden de frecuencia la pangastritis y la gastritis erosiva antral, en los que la positividad a *Helicobacter pylori* se encuentra por encima del 60%, resultado que coincida con múltiples estudios, lo que evidencia histológicamente el papel del *Helicobacter pylori* como el agente fundamental en la patogenia de las gastritis no autoinmune.⁽¹⁴⁾

Distribución de los pacientes según la presencia de *Helicobacter pylori*. Hospital CIMEQ. Enero-Abril 2007.



- Casos *Helicobacter Pylori* Positivo
- Casos *Helicobacter Pylori* Negativo

La úlcera del bulbo duodenal estuvo presente en 15 de los casos, mientras que la gástrica se observó en 4 casos solamente; la positividad de *Helicobacter pylori* en los pacientes con úlcera del bulbo duodenal fue del 80%, resultado similar al obtenido por otros autores que reportan que en el 80 a 90% de los casos de úlcera del bulbo duodenal la bacteria es la responsable de la misma. En el 100% de los casos de úlcera gástrica se aisló la bacteria. En estudios realizados por Nombra y cols se evidencia que el *Helicobacter pylori* sigue siendo una causa importante de úlceras duodenales y gástricas. ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

Un estudio realizado en Perú muestra resultados similares a la infección por *Helicobacter pylori* con respecto a las úlceras del bulbo duodenal, no así en las úlceras gástricas que reporta menor cantidad de casos positivos que en el nuestro. ⁽¹⁹⁾

Con respecto a los diagnósticos histológicos predominaron la gastritis crónica antral moderada y ligera para un 26,9% y 23,6% respectivamente, la positividad de *Helicobacter pylori* fue del 100% para la gastritis moderada y 90,4% para la ligera como se reporta en la literatura revisada, que expone una serie de criterios de causalidad entre *Helicobacter pylori* y gastritis crónica, que demuestran de modo irrefutable que el microorganismo constituye la principal causa de esta entidad clínica, entre los que destaca la estrecha correlación entre erradicación de *Helicobacter pylori* y la resolución de la gastritis. El infiltrado neutrofílico que da nombre a las gastritis crónicas activas representa un fenómeno prácticamente universal en las gastritis causadas por *Helicobacter pylori*. ⁽¹⁴⁾

Estudios realizados en otros países muestran resultados similares; un estudio realizado en Quindío, Colombia reporta 97,1% de gastritis *Helicobacter pylori* positivo, cifras similares presentó un estudio realizado en Perú donde los casos de gastritis crónica activa tenían tasas de prevalencia de *Helicobacter pylori* positivo del 95%. ^(19,20)

En el 26,9% de los casos estudiados no se observaron alteraciones evidentes en la mucosa gástrica, de ellos el 80% eran casos *Helicobacter pylori* negativos, lo que corrobora lo planteado con anterioridad por diversos autores que demuestran una relación causal entre *Helicobacter pylori* y daño de la mucosa gástrica. ⁽¹⁴⁾

Es de destacar que tres de los pacientes presentaron lesiones malignas, uno de ellos linfoma MALT de bajo grado de malignidad que fue *Helicobacter pylori* positivo, datos epidemiológicos sugieren que la infección de *Helicobacter pylori* se asocia a linfoma MALT de bajo grado entre un 90-95%. ⁽²¹⁾

Dos pacientes presentaron adenocarcinoma gástrico, uno de ellos fue *Helicobacter pylori* positivo y el otro negativo, en un estudio colombiano realizado por Cittelly y cols reportan 29,4% de cáncer gástrico con *Helicobacter pylori* positivo. No siempre se aísla la bacteria por lo exigente que es el germen en cuanto a las condiciones de la mucosa gástrica, pero la serología de estos casos fue positiva, lo que indica exposición previa a la infección, resultado que coincide con el estudio colombiano en que el 100% de los cánceres gástricos negativos de *Helicobacter pylori* tenía serología positiva. ⁽²²⁾ (tabla # 2)

En cuanto a la eficacia de los diferentes medios diagnósticos para la detección del *Helicobacter pylori* aplicadas utilizando el cultivo como prueba de oro la tasa de sensibilidad más alta fue la serología para un 88,9% mientras que el PCR y el examen histológico presentaron tasas de 70,4% para cada uno respectivamente. El más específico de los métodos utilizados fue el PCR que mostró valores de 88,6%, mientras que la histología tenía tasa de 74,3%, la serología presentó la tasa más baja con un 60% en nuestra serie.

La reacción en cadena de polimerasa presentó un valor predictivo positivo de 90,5%, que resultó la cifra más elevada comparado con la serología y la histología; sin embargo, el valor predictivo negativo más elevado fue el de la serología para un 77,7%, mientras que el más bajo fue el del examen histológico. El grado de concordancia según el índice de Kappa fue moderado para cada medio diagnóstico.

(tablas 3, 4 y 5)

Resultados similares en cuanto a los valores de sensibilidad para la serología se encontraron en un estudio en Quindío, Colombia que reporta una tasa de 88,7%, no así para el PCR y la histología que presentaron tasas muy superiores a las nuestras; sin embargo, la tasa de especificidad fue más alta (100%) para todos los medios diagnósticos utilizados comparados con nuestra serie, lo cual puede correspon-

Tabla # 2: Distribución de los pacientes según diagnóstico histológico de lesiones gástricas en relación a la presencia de *Helicobacter pylori*. Hospital CIMEQ. Enero-abril del 2007.

Tabla # 3: Eficacia de la Serología para la detección de *Helicobacter pylori* utilizando como prueba de oro el Cultivo. Tabla # 4: Eficacia del PCR para la detección de *Helicobacter Pylori* utilizando como prueba de oro el Cultivo.

Serología	Histología		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	48	14	62
Negativo	6	21	27
Total	54	35	89

Diagnósticos Histológicos	Positivo		Negativo		TOTAL	
	Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad	%
Gastritis Crónica Antral Ligera	19	77,4%	2	5,7%	21	23,6%
Gastritis Crónica Antral Moderada	24	77,5%	0	0%	24	26,9%
Gastritis Crónica Antral Severa	7	70,0%	3	30,0%	10	11,3%
Gastritis Erosiva Superficial	2	66,6%	1	33,4%	3	3,4%
Mucosa sin Alteraciones Evidentes	4	20,0%	20	80,0%	24	26,9%
Gastritis Crónica Atrófica	-	-	3	100%	3	3,5%
Metaplasia Intestinal	1	100%	-	-	1	1,1%
Linfoma MALT	1	100%	-	-	1	1,1%
Adenocarcinoma Gástrico	1	50,0%	1	50,0%	2	2,2%
Total	59	66,3%	30	33,7%	89	100%

Sensibilidad: 88,9%	IC 95% (70,4-97,4%)
Especificidad: 60,0%	IC 95% (42,2-75,6%)
VP+: 90,4%	IC 95% (77,4-96,7%)
VP-: 77,7%	IC 95% (57,3-90,6%)
Valor global: 77,5%	IC 95% (67,2-85,4%)
Índice Kappa: 0.509	

Tabla # 5: Eficacia de la Histología para la detección de *Helicobacter pylori* utilizando como prueba de oro el Cultivo.

Sensibilidad: 70,4%	IC 95% (56,2-81,6%)
Especificidad: 88,6%	IC 95% (72,3-96,3%)
VP+: 90,5%	IC 95% (76,4-96,9%)
VP-: 65,9%	IC 95% (50,6-78,7%)
Valor global: 77,5%	IC 95% (67,2-85,4%)
Índice Kappa: 0.556	

der a que presentan poblaciones con mayor prevalencia a *Helicobacter pylori* y de cáncer gástrico. ⁽²⁰⁾

En otro estudio realizado en Colombia por Citelly y cols se observaron resultados muy superiores a las nuestras, el examen histológico fue el más sensible con tasas del 93%; las tasas de valor predictivo positivo y negativo fueron similares a las nuestras. ⁽²²⁾

Conclusiones

El diagnóstico endoscópico que predominó fue la gastritis eritematosa antral y el diagnóstico histológico de crónica antral moderada fue el más frecuente, se observó una alta positividad de *Helicobacter pylori* al igual que las lesiones premalignas a diferencia de aquellos pacientes con histología normal. La sensibilidad para todos los métodos diagnósticos de detección del *Helicobacter pylori* en los que se utilizó el cultivo como prueba de oro fue del 70% y el grado de concordancia según el índice de Kappa fue moderado para cada unas de las pruebas.

Bibliografía

- 1.- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1984; 1:1311-4.
- 2.- Valmaña C, Gutierrez B. Microbiología y patogenia. En: González Carbajal PM. *Helicobacter Pylori ¿el tercer dogma?* Madrid: A.P.A; 2003. p. 34-47.
- 3.- Ishihara S, Fukuda R, Fukumoto S. Cytokine gene expression in gastric mucosa: its role in chronic gastritis. *J Gastroenterol*. 1996;31:485-90.
- 4.- Dixon MF. Pathophysiology of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol*. 1994;29(201 Suppl):S7-10.
- 5.- WHO, International Agency for research on cancer. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans: schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. In: WHO, International Agency for research on cancer. *Infection with Helicobacter pylori*. Lyon: International Agency for Research on cancer; 1994. p.177-241.
- 6.- Pounder RE y NgD. The prevalence of *Helicobacter pylori* infecciones in different countries.

- Aliment Pharmacol Ther. 1995;9 Suppl 2:S33-9.
- 7.- Megraud F, Brasseur-Robbé MP, Dennis F, Belbouri A, How DQ. Seroepidemiology of *Campilobacter pylori* infections in various populations. *J Clin Microbiol*. 1989; 27:1870-3.
- 8.- Banahiala N, Mayo K, Megraud F, Jerwings R, Duks JJ, Feldman RA. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis*. 1993;168:219-21.
9. - Coelho LG, Leon-Barua R, Quigley EM. Latin-American consensus conference on *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterology*. 2000; 95:2688-91.
- 10.- Vakil N, Vaira D. Non-invasive tests for the diagnosis of *H. pylori* infection. *Rev Gastroenterol Disord*. 2004; 4:1-6.
- 11.- Scherer C, Müller KD, Rath PM, Ansorg R. Influence of culture conditions on the fatty acid profiles of laboratory-adapted and freshly isolated strains of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol*. 2003; 41:1114-7.
- 12.- Gutiérrez B, Vidal T, Valmaña CE, Santiesteban N, González N, Leonard I, et al. Primer Informe sobre el Aislamiento de *Helicobacter pylori* asociado a enfermedades digestivas en Ciudad de La Habana. *VacciMonitor*. 2001; 10(1):22-6.
- 13.- Rojas Zurita F. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes dispépticos [Tesis]. Ciudad de La Habana: Instituto de Gastroenterología; 2002.
- 14.- El-Omar EM, Oien K, Murray LS, El-Nujumi A, Wirz A, Gillen D, et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. pylori*. *Gastroenterology* 2000; 118(1):22-30.
- 15.- London W, Barth H, Dammann HG, Hengels KJ, Kleinert R, Muller P, et al. Dose- related healing of duodenal ulcer with the proton pump inhibitor lasoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 1991; 5(3):245-54.
- 16.- Misra SC, Dasathy S, Sharma MP. Omeprazole versus famotidine in the healing and relapse of duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 1993;7(4):443-9.
- 17.- Dammann HG, Walter TA. Efficacy of continuous therapy for peptic ulcer in controlled clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 1993;7:17-25.

- 18.- Penston JG. Helicobacter pylori eradication-undertanble caution but no excuse for inertia. Aliment Pharmacol Ther. 1994; 8:369-89.
- 19.- Ramos Ramírez A, Alayo Chinga E, Requena Mendoza D, Casella Leey J, Castro Segovia MC, Otoyá C. Variación de la prevalencia del Helicobacter pylori en el Perú periodo (1985-2002), en una población de nivel socioeconómico medio y alto. Rev Gastroenterol Perú. 2003;23(2): 92-8.
- 20.- Moncayo JI, Santacruz JJ, Álvarez AL, Franco B, López MA, Angel Pinzón A, et al. Comparación de métodos diagnósticos en la infección por Helicobacter pylori en Quindío, Colombia. Colomb Med [serie en Internet]. 2006 [consultado 22 mar 2008]; 37(3). Disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/Vol37No3/pdf/cm37n3a5.pdf>.
- 21.- Llorens P, Pisano, R, Burmeister, R. Endoscopic diagnosis in Dairaku N, Kato K, Ohara S, et al. Lon-term observation and prognosis of gastric MALT lymphomas alter H. pylori eradication. Stomach and Intestine (Tokyo) Vol. 39 N° 3, 2004, p: 277- 283.
- 22.- Cittelly DM, Henao SC, Orozco O, Martinez JD. Detección de Helicobacter pylori en Colombia: diferentes metodologías aplicadas a su estudio en una población de alto riesgo de cáncer gástrico. Rev Gastroenterol. [serie en Internet]. 1999 [consultado 22 mar 2008]; 14(3). Disponible en: <http://encolombia.com/gastro14399-deteccion.htm>