

## Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen  
Volume 46

Número  
Number 1

Enero-Marzo  
January-March 1999

*Artículo:*

Diagnóstico y tratamiento oportunos a la infección por *Helicobacter pylori*; solución a un problema de salud

Derechos reservados, Copyright © 1999:  
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

Otras secciones de  
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



medigraphic.com

# Diagnóstico y tratamiento oportunos de la infección por *Helicobacter pylori*; solución a un problema de salud\*

**Palabras clave:** *Helicobacter pylori*, diagnóstico, epsilometría, anticuerpos séricos.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, diagnosis, epsilometer, serum antibody.

Jorge Sánchez-González,\*\* Éctor J Ramírez Barba,\*\*\* Alma R Zárate N,\*\*\*\* Arturo Mendoza R\*\*\*\* Teresa López Gaytán,\*\* Héctor Marquez Vázquez\*\*

\* Trabajo de investigación que obtuvo la Mención Honorífica “**Dr. Luis Rodríguez Villa**”, a la mejor investigación presentada en el XVIII Congreso Mexicano de Patología Clínica, y el primer lugar del premio Chiron 1998, otorgado por la Federación Mexicana de Patología Clínica en la sesión solemne de clausura el 21 de noviembre de 1998 en la Ciudad de Puebla, Pue.

\*\* Laboratorios de Patología Clínica LABPAC.

\*\*\* Facultad de Medicina, Universidad de Guanajuato.

\*\*\*\* Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:

Jorge Sánchez-González

Bld. López Mateos 807 pte.

C.P. 37000 León, Guanajuato. México

Tel. y fax: (47) 13-4274.

Correo electrónico: comeq@gto1.telmex.com.mx

4

## Resumen

**Introducción:** *Helicobacter pylori* (Hp) es una de las bacterias más estudiadas actualmente. Está asociada con gastritis y úlcera péptica; en 95% de las úlceras duodenales, 75% de las gástricas, y con cáncer gástrico en 65% de los casos. No se conocen datos específicos en nuestra región, por lo que se pretende demostrar cuál es la utilidad, especificidad y sensibilidad de las pruebas diagnósticas.

**Material y métodos:** Se condujo un estudio clínico, observacional y descriptivo en 50 adultos; 30 mujeres y 20 varones. Se les practicaron biopsias gástricas por endoscopia, prueba de CLOtest, prueba del aliento con urea radiactiva (PA-C<sup>14</sup>), cultivo y sensibilidad antibacteriana mediante Epsilometría (E-test), laboratorio de rutina y determinación de anticuerpos vs Hp en suero (Acs vs Hp).

**Resultados:** Todos presentaron positiva la prueba de CLOtest (100%). La PA-C<sup>14</sup> fue positiva en 98%. Se encontró una resis-

## Abstract

**Introduction:** *Helicobacter pylori* (Hp) is associated with gastritis, peptic ulcer (95% in duodenal ulcer and 75% with gastric ulcers) and gastric cancer (65%). Hp is one of the most studied microorganisms. Actually more than three million of people has been infected. In our region, specific data in relation with the utility, specificity and sensibility of diagnostic test are unknown.

**Material and methods:** A clinical, prospective, observational and descriptive study was performed in 50 patients (30 females and 20 males) with peptic ulcer and non-ulcer gastritis. In all patients an endoscopy of the upper digestive tract, gastric biopsies (seven), CLO-test, C<sup>14</sup> breath test, microbiology, histology, culture, antimicrobial susceptibility by Epsilometer E-test, and measure of antibodies versus *Helicobacter pylori* was made.

**Results:** The CLO-test was positive in all patients, and Breath-test in 98%. We found 34% of *Helicobacter pylori* resistance to

tencia de 34% *in vitro* al metronidazol. Los niveles promedio de los Acs vs Hp fueron de 75 U/mL; dos casos negativos.

**Conclusión:** Por primera vez en nuestra región es conducido un estudio de carácter multidisciplinario, dirigido a comparar y determinar frecuencia de positividad de diferentes pruebas diagnósticas. Resalta la utilidad del antibiograma para Hp por *epsilometría*, en virtud de la existencia de cepas resistentes. La determinación de Acs vs Hp se manifestó como una prueba, no invasiva, con aceptable sensibilidad y especificidad (96% y 94%). Un diagnóstico y tratamiento oportunos para infección por *Helicobacter pylori* propiciará disminución de uno de los principales motivos de consulta por síndrome dispeptico, con el consecuente balance positivo para la salud, e indudablemente una positiva relación costo-beneficio.

## Introducción

El concepto de que el pH ácido del estómago impide la colonización de bacterias, actualmente ya no es absoluto. A partir del descubrimiento de un bacilo espiral en biopsias gástricas, por Warren en 1981, se inició una revolución en la gastroenterología, considerándose uno de los hallazgos más importantes de los últimos tiempos en la microbiología.<sup>1</sup> Esta bacteria, *Helicobacter pylori* (Hp), es una bacteria gram negativa móvil, no capsulada ni esporulada, que mide aproximadamente 0.5 a 1  $\mu$  de ancho por 1.5 a 4  $\mu$  de largo y presenta forma espiral. Es una bacteria exigente, tanto por sus requerimientos nutricionales, como por su dificultad de desarrollo, ya que necesita de medios enriquecidos.<sup>2-6</sup> Es microaerófila y requiere de una atmósfera con elevada humedad. Su desarrollo puede requerir un tiempo promedio de cinco días, el que puede prolongarse a más de 10. Las colonias son circulares, convexas, lisas, no pigmentadas y translúcidas, con 0.5 a 1 mm de diámetro, que producen una débil zona de hemólisis. *Helicobacter pylori* presenta una gran actividad de catalasa, enzima que protege al microorganismo contra los efectos oxidantes del ion superóxido y del peróxido de hidrógeno endógeno. Le caracteriza su gran capacidad para producir ureasa. Las principales

metronidazole. The Hp-antibodies levels were of 75 U/mL in average and positive in 95% of the cases.

**Conclusions:** By first time in our region, a study multidisciplinary was conducted with the purpose to compare the sensitive of several diagnostic tests. The  $\epsilon$ -test is outstanding because we found *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole. The antibodies measure win similar in efficacy (96% and 94%). We concluded that Hp a public health problem, and its opportune diagnosis and treatment.

pruebas bioquímicas para su identificación son la oxidasa, catalasa, ureasa y fosfatasa alcalina.<sup>7-11</sup>

A *Helicobacter pylori* se le ha demostrado estar asociada con gastritis y úlcera péptica; logra sobrevivir merced al medio alcalino creado por el amonio hidrolizado de la urea. Estudios científicos han demostrado que es causante de gastritis en más de 55% de la población mundial, así como el agente etiológico de 95% de las úlceras duodenales y de aproximadamente 75% de las úlceras gástricas. También se le asocia como causa desencadenante del adenoma y cáncer gástrico hasta en 65% de los casos,<sup>1,2</sup> lo que ha condicionado que sea una de las bacterias más estudiadas en la actualidad.<sup>12-14</sup> Aun cuando no están totalmente dilucidados los mecanismos y patrones implicados en la transmisión de la bacteria, se ha demostrado que el contagio tiene lugar de persona a persona (oral-oral o fecal-oral), y por ingestión de agua, bebidas o alimentos contaminados, e inclusive, por la convivencia con gatos.<sup>6,11-13</sup>

Las lesiones causadas por *Helicobacter pylori* presentan como característica histológica gastritis crónica activa superficial e infiltrado inflamatorio; afecta al epitelio secretor de moco y al cuerpo secretor de ácido, disminuyendo las defensas elementales de la mucosa. Por ello se acepta que las gastritis superficiales crónicas pueden progresar hacia atrofia gástrica crónica, con riesgo de generar adenocarcinomas, lo que constituye el fundamento de por qué se le considera un factor desencadenante del cáncer gástrico.<sup>12-16</sup>

## Justificación

Se estima que existen tres mil millones de personas infectadas y ha sido encontrada en casi todos

los países del mundo. Las bajas condiciones socioeconómicas e higiénicas parecen promover su presencia.<sup>3,7,17</sup> La infección crónica de la mucosa gástrica por Hp induce recurrencia de la enfermedad ulcerosa hasta en 90% durante el primer año de cicatrizada. La erradicación de la bacteria está asociada a una disminución considerable de la recurrencia de las úlceras, por lo que cotidianamente se incrementan las publicaciones sobre esquemas de erradicación. Se considera sensible a varios antibióticos: amoxicilina, tetraciclina, eritromicina, gentamicina, metronidazol, furazolidona y compuestos de bismuto; sin embargo, no todos los pacientes se curan o mejoran, lo que sugiere un incremento en la resistencia. A pesar de las recomendaciones hechas por diferentes consensos, éstos no han definido los esquemas terapéuticos óptimos, la combinación ideal de antimicrobianos, ni la duración del tratamiento.<sup>2,18-20</sup> En nuestro país, y más aún en nuestra región, se tienen escasos datos confiables con relación al estudio específico y la erradicación de *Helicobacter pylori*. Algunos informes nacionales mencionan resistencia de algunas cepas mexicanas al metronidazol, como sucede en otros países, lo que sugiere la importancia de determinar exactamente dicho comportamiento biológico de *Helicobacter pylori*.<sup>10,15,17,19,21</sup>

En su diagnóstico e identificación se puede emplear técnicas directas o indirectas. Dentro de las primeras se cuenta, además del cultivo bacteriológico, con estudios histopatológicos. El cultivo tiene una positividad que oscila entre 80 y 90%. Los métodos indirectos son principalmente bioquímicos, como la prueba de la urea en el aliento con Carbono 13 o 14. La prueba de la ureasa o CLOtest, es positiva en 98 a 100%, lo que constituye una de las pruebas más específicas en la actualidad. La nueva genética molecular, a través de diversas técnicas, como la amplificación de secuencias del gene de Hp, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), Western-Blot, amplificación del DNA, transcripción reversa (RT-PCR) y el análisis de la variabilidad genómica y polimorfismos me-

dante la secuencia de productos de PCR, por mencionar algunas, confieren ahora una gran sensibilidad y especificidad, así como utilidad en estudios epidemiológicos, de seguimiento de mutaciones, y surgimiento de nuevas cepas. Indiscutiblemente estas técnicas tienen la mayor sensibilidad y especificidad, pero son muy poco accesibles en nuestro medio.<sup>3,6,8,10,11,23-28</sup>

Además, se cuenta con métodos inmunológicos para la cuantificación de anticuerpos vs Hp en suero (Ac vs. Hp). La mayoría de los pacientes infectados manifiestan títulos elevados de anticuerpos IgG, IgA e IgM, dirigidos contra determinantes antigénicos de *Helicobacter pylori*. Se ha demostrado la presencia de IgA anti-Hp en el jugo gástrico y en la saliva de los enfermos. Recientemente fueron identificados determinantes antigénicos de su proteína externa de 128 kDa, lo que ha conferido mayor especificidad a la prueba. Sin embargo, debe considerarse que cada individuo puede desarrollar diferentes reacciones inmunológicas contra varios determinantes antigénicos de *Helicobacter pylori*, más aún, presentar distintos niveles de anticuerpos ante las diferentes etapas de la enfermedad (primoinfección, crónica, recuperación, o postratamiento de erradicación). Ello obliga a conocer los valores de corte en cada población regional de individuos para obtener los intervalos de referencia específicos, o dicho con otras palabras, se debe obtener el intervalo de referencia para cada región, considerando la variabilidad biológica de la población a estudiar y con cada técnica empleada.<sup>29-31</sup>

No todos los estudios diagnósticos mencionados se encuentran accesibles en nuestro medio, por disponibilidad y preparación técnico-científica o por su costo. Algunos requieren la utilización de procedimientos invasivos como la endoscopia. Así mismo, el cultivo es un estudio que está cayendo en desuso ante la presencia de la prueba del aliento, cuando se utiliza sólo como diagnóstico. Ante la prevalencia de la infección por Hp referida en la literatura mundial y de nuestro país,<sup>10,17,21,26</sup> se requiere contar con estudios accesibles para efec-

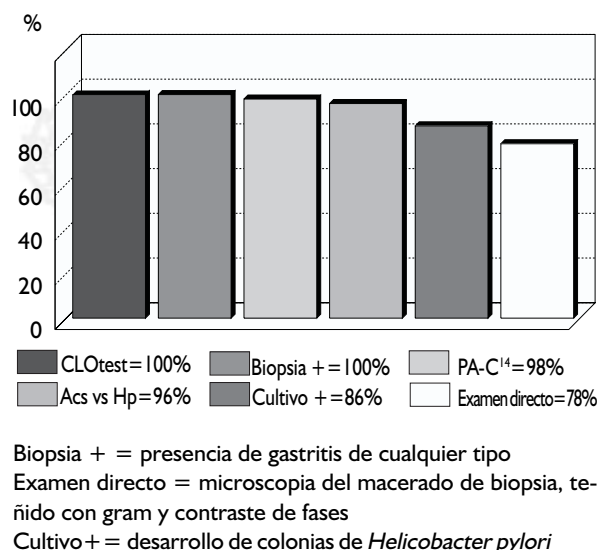
tuar tratamientos oportunos y eficaces. Es por ello que consideramos indispensable conocer el valor predictivo de las pruebas disponibles en el abatimiento de esta infección, y permearlos a la comunidad médica. Ante la frecuencia y prevalencia de la infección por Hp, que condiciona un alto porcentaje de consulta demostrado por el alto número de investigaciones al respecto en todo el mundo, consideramos que el diagnóstico y estudio de esta infección deben ser abordados eficientemente.

Este estudio pretende demostrar la importancia y utilidad que tienen los diferentes métodos diagnósticos, y demostrar la oportunidad diagnóstica que tienen aquellos no invasivos, como la detección de anticuerpos vs. Hp, que por su accesibilidad, pudiera ser considerada de rutina en el diagnóstico y seguimiento, así como en estudios epidemiológicos accesibles.

Ante el incremento de reportes que demuestran la disminución en la susceptibilidad *in vitro* del metronidazol en más de 25% en los últimos ocho años, o como en algunos países de África que llega a cifras superiores a 80%, el presente estudio pretende demostrar la utilidad del cultivo de Hp asociado a determinar su susceptibilidad antimicrobiana a tres antibióticos utilizados frecuentemente en los esquemas triples de tratamiento de erradicación, estableciendo con ello la caracterización porcentual del fenómeno en nuestra región.

## Material y métodos

Se condujo el presente estudio clínico, observacional y descriptivo. Incluyó 58 pacientes de uno u otro géneros, entre 18 y 75 años de edad. Todos presentaban signos y síntomas dispépticos y de inflamación digestiva alta, de úlcera péptica o gastritis, con corroboración endoscópica y positivos a la prueba rápida de la ureasa (CLOtest) en biopsia de mucosa de antro o cuerpo gástricos.<sup>9</sup> También habían registrado positiva la prueba del aliento con urea marcada con carbono 14 (PA-C<sup>14</sup>)<sup>27</sup> (Figuras 1 y 2). Además aceptaron su participación en el estu-

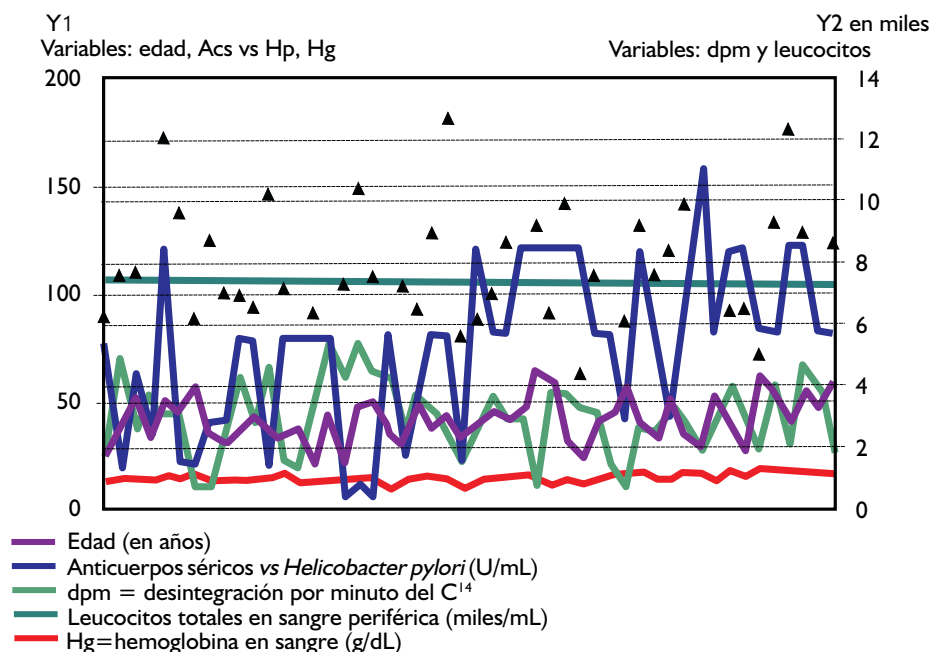


**Figura 1.** Frecuencia positiva encontrada en las pruebas utilizadas para la detección de *Helicobacter pylori*, en los sujetos infectados (n=50).

dio conforme a lineamientos y recomendaciones éticas internacionales y nacionales.

Fueron excluidos aquellos sujetos que presentaban úlceras complicadas, alteración hepática, malabsorción intestinal, intolerancia a la lactosa, prueba CLOtest negativa, PA-C<sup>14</sup> menor a 150 DPM, o concomitancia de padecimientos malignos de cualquier tipo, tratamiento previo para erradicación de Hp con cualquier esquema, quienes presentaran datos aberrantes: Fueron excluidos quienes no completaron las biopsias suficientes.

Con indicaciones previas y ayuno, los pacientes fueron programados a un gabinete de endoscopia, para efectuar historia clínica, procedimientos y protocolos endoscópicos y se tomaron las siguientes biopsias: una de antro destinada a la prueba de ureasa; una de pared anterior de antro o una de pared posterior de antro a 2 cm de la unión píloro-duodeno y una de cuerpo gástrico, destinadas al estudio histopatológico; una de antro y una de cuerpo adicionales, destinadas a estudio microbiológico<sup>8,9,23</sup> (figura 3). Simultáneamente se extrajo muestra de sangre total por flebotomía, para la determinación de los exámenes de laboratorio: citometría hemática, plaquetas, y obtener suero



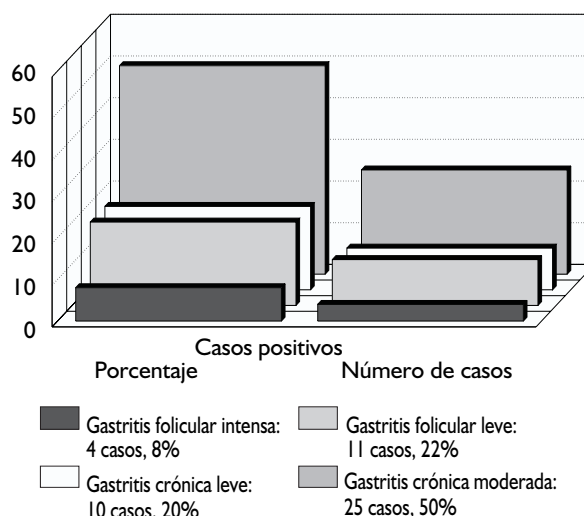
**Figura 2.** Distribución de las variables señaladas, en cincuenta pacientes estudiados con presencia de *Helicobacter pylori* en cámara gástrica (ninguna presentó relación significativa;  $p > 0.05$ )

destinado a la investigación de química sanguínea, enzimas y anticuerpos a *Helicobacter pylori*.<sup>29</sup>

En la misma sesión, 60 minutos posteriores a la endoscopia, se les practicó la prueba PA-C<sup>14</sup>, para lo cual ingirieron una cápsula conteniendo un  $\mu\text{Ci}$  de carbono 14, combinado con gránulos de azúcar, con 20 mL de agua; a los tres minutos tomaron 20 mL más de agua, y a los 15 minutos se colectó, por el método indirecto, la muestra de aliento (CO<sub>2</sub>) por duplicado mediante un balón de nylon aluminizado (Tri-Med Specialities, Inc). La muestra de CO<sub>2</sub> contenida en el balón se transfirió al vial de conteo para su fijación en solución de metanol con hiamina un mmol en adición a 10 mL de líquido de centelleo. La lectura se efectuó en un contador beta. La prueba se consideró positiva cuando el resultado fue superior a 150 desintegraciones por minuto (dpm) y negativa cuando el resultado fue igual o inferior a esta cifra.<sup>27</sup>

Las biopsias destinadas al estudio microbiológico se depositaron en tubos conteniendo solución salina y mantenidas en un ambiente de 6 a 7 °C, y transportadas al laboratorio de microbiología, donde fueron homogeneizadas y

trituras, para sembrar 2 o 3 gotas en medio selectivo, agar Columbia con 7% de sangre de caballo, y no selectivo, agar chocolate con 1% de isovitalex. Las muestras inoculadas fueron incubadas a 37 °C en microanaerobiosis en jarra hermética (sistema GasPack, con genera-



**Figura 3.** Resultados de la interpretación del estudio histopatológico efectuado a las tres biopsias realizadas a cada uno de los 50 pacientes con *Helicobacter pylori* en cámara gástrica.





**Figura 4.** Estudio por epsilometría ( $\epsilon$ -test) para susceptibilidad cuantitativa, en un cultivo secundario de *Helicobacter pylori* con 60 horas de incubación. La flecha indica el sitio de intersección del desarrollo bacteriano con la tira reactiva a una concentración menor de 0.125  $\mu\text{g/L}$  de metronidazol.

dor de microaerobiosis CampyPack) con ambiente húmedo de 90 a 95%.<sup>6,8, 27</sup>

Muestras de las colonias desarrolladas con morfología característica de *Helicobacter pylori* fueron analizadas al microscopio en fresco por contraste de fases y mediante tinción de gram, considerándose positivas cuando presentaron la morfología y afinidad tintorial específicas.<sup>10</sup> Se les practicaron las pruebas de ureasa, catalasa y oxidasa.<sup>1,3,7,27</sup>

Posteriormente se utilizaron muestras de cultivo fresco para preparar inóculo ajustado aproximadamente a  $0.5 \times 10^9$  Unidades Formadoras de Colonias/mL, (3 a 4 escala de McFarland), del cual se inocularon 0.25 a 0.5 mL con hisopo en medio no selectivo de agar sangre por duplicado, y aplicando a los cinco minutos sobre el medio inoculado una tira de plástico por placa para cada antibiótico: claritromicina, metronidazol (MTZ) y amoxicilina, mediante la prueba de epsilometría ( $\epsilon$ -test, A-B Biodisk, Sweden), utilizando el mismo procedimiento de microaerobiosis descrito anteriormente. Se analizó a las 48 y 72 horas la susceptibilidad antimicrobiana cuantitativa en placa o concentración mínima inhibitoria (MIC). Esta técnica ( $\epsilon$ -test) confiere gradientes de concentración antibiótica exponencial, como se aprecia en las fi-



**Figura 5.** Epsilometría ( $\epsilon$ -test) para susceptibilidad cuantitativa, en un cultivo secundario de *Helicobacter pylori* con 60 horas de incubación. La flecha indica el sitio de intersección del desarrollo bacteriano con la tira reactiva, excediendo los límites de la misma, indicando una alta sensibilidad a la clindamicina.

guras 4 y 5 y es una variante cuantitativa de la prueba de difusión de disco que correlaciona con el método de dilución en agar. Se analizaron los puntos de intersección de la zona de desarrollo con la escala graduada para cada uno de los antibióticos. Se consideró resistente cualquier desarrollo de UFC adyacente a la tira de escala graduada portadora del antibiótico, en niveles superiores a la concentración mínima inhibitoria estandarizada.<sup>27,32,33</sup>

Las biopsias endoscópicas, representativas de fondo y de cuerpo gástricos para estudio histopatológico, fueron fijadas en formaldehído al 10% y deshidratadas. Se obtuvieron bloques de parafina y se realizaron secciones de 2 a 4  $\mu$ , las cuales fueron teñidas con hematoxilina-eosina. Cuando no resultaron positivas a la presencia de *Helicobacter pylori*, o en caso de duda, se les practicó tinción especial de plata (Warthin-Starry). Se tomaron en cuenta datos morfológicos como inflamación aguda y crónica, atrofia, metaplasia intestinal, actividad y presencia de Hp.<sup>6,10,21,23,27,31</sup>

Así mismo, se tomaron muestras sanguíneas a cada individuo para determinar Ac vs. Hp IgG, citometría hemática completa en contador celular automatizado, glucosa, urea, creatinina, bilirrubina

total, fosfatasa alcalina, aminotransferasa oxalacética (AST), aminotransferasa pirúvica (ALT), analizados en un espectrofotómetro automatizado, ensayados por duplicado, y anticuerpos Anti-Hp.

La determinación de anticuerpos vs. Hp en suero se analizaron por duplicado usando una técnica cuantitativa mediante un ensayo inmunoenzimático indirecto de fase sólida con fosfatasa alcalina (Inmunocom® II *Helicobacter pylori* IgG), para la determinación de inmunoglobulina G. Las lecturas de las absorbancias se efectuaron en un reflectómetro (CombScan), considerándose como positivas las muestras que presentaran, a la conversión de sus absorbancias, títulos iguales o mayores a 20 U/mL. Se efectuaron pruebas de consistencia contra otro inmunoensayo enzimático (Sigma Diagnostics *H. pylori* Test), tomando 20% de las muestras al azar, y analizadas por duplicado. La reproducibilidad se encontró en 3.1% y la variabilidad interensayo de 3.9%.<sup>12,22,24,27-33</sup> En el estudio estadístico se utilizaron medidas de tendencia central, Ji cuadrada, tabla de contingencias y pruebas de Fliess; en todo momento se fijó la significancia a una p de 0.05.

## Resultados

De los 58 sujetos incluidos inicialmente fueron eliminados ocho, tres hombres y cinco mujeres, por presentar datos aberrantes o por no haber obtenido el número de biopsias endoscópicas suficientes. Se analizaron los datos de 50 individuos, 30 mujeres y 20 varones con edad promedio de 41 años. La estatura y el peso para uno y otro sexo, se encontraron dentro de límites promedio. Manifestó el hábito tabáquico 28% el cual no fue significativo para las pruebas analizadas. En todos los casos se demostró alteración macroscópica de la mucosa mediante la endoscopia. Presentaron positiva la prueba CLOtest todos los casos (100%), y la PA-C<sup>14</sup> fue positiva en 49 de los casos (98%) con un promedio de 2,894 dpm y 2% de falsos negativos (*figura 1*). El examen microbiológico directo del macerado

de las biopsias, consistente en tinción de gram y microscopia con contraste de fases, fue positivo en nuestro estudio en sólo 38 casos (76%).

Se obtuvieron cultivos positivos para Hp en 43 casos (86%); conforme lo esperado, todas las colonias resultaron positivas a las pruebas de ureasa, catalasa y oxidasa, morfológicamente características tanto macroscópica, como microscópicamente a la tinción de gram de frotos de las colonias. Al estudio de susceptibilidad microbiana *in vitro* mediante E-test todos los cultivos resultaron sensibles a la claritromicina y amoxicilina. Con relación al metronidazol, se encontró resistencia *in vitro* en 17 casos (34%).

Los niveles promedio de los Acs vs. Hp fueron de 75 U/mL. Resultaron negativos dos casos, 96% fue positivo, hecho que concuerda con reportes previos. La frecuencia positiva de las pruebas de CLOtest, anticuerpos séricos vs. Hp, cultivo y PA-C<sup>14</sup> se aprecian en la *figura 1*. En la misma se consigna la positividad en todas las muestras (100%) de daño tisular, demostrado con el estudio histopatológico de las biopsias. Es decir, todas las biopsias presentaron alteraciones patológicas positivas: 50% fueron gastritis crónica moderada, 20% gastritis crónica leve, 22% gastritis folicular leve, 8% correspondió a gastritis folicular intensa y sólo presentaron úlcera activa 32% de los pacientes. No se encontró la presencia de Hp en todos los cortes histológicos; llama la atención la baja demostración microscópica de la presencia de Hp ya que sólo en 30 casos (60%) se observó Hp con tinción de hematoxilina y eosina, la cual se incrementó en seis casos más (12%) cuando se utilizó la tinción de plata, con un total de 72% (*figura 3*), constituyendo una especificidad de 0.66, y una baja sensibilidad de la prueba. Como se aprecia en la *figura 2*, al correlacionar algunas de las variables estudiadas no se encontró significancia estadística ( $p > 0.05$ ).

En las pruebas de laboratorio efectuadas se encontraron dos casos de anemia microcítica normocrómica; cuatro casos con leucocitosis menor a 13.0 K/L y un caso de hiperglicemia corres-



pondiente a un paciente diabético tipo 2. El resto de las variables se encontraron dentro de intervalos de referencia convencional, y ninguna se encontró asociada significativamente a las variables en estudio ( $p > 0.05$ ).

## Discusión

Por primera vez en nuestra región es conducido un estudio con enfoque profesional multidisciplinario relacionado con la infección por *Helicobacter pylori*, a pesar de ser un importante problema de salud y uno de los principales motivos de consulta en gastroenterología; basta considerar que en los últimos tres años ha sido uno de los temas más estudiados; se ha citado tan sólo en el índice de Medline como título "Hp" en 3,525 ocasiones, y 4,704 veces como tema en el presente año. En sus primeros seis meses han sido citados 506 artículos y aproximadamente 150 veces el mes de julio de 1998.

El presente es el primer estudio en nuestro estado, en comparar y determinar la frecuencia de positividad en términos porcentuales, así como el valor predictivo de las diferentes pruebas para el diagnóstico y seguimiento existentes. También es la primera investigación que establece la susceptibilidad *in vitro* de los antibióticos metronidazol, claritromicina y amoxicilina, mediante la técnica de *epsilometría* con el  $\epsilon$ -test, con la finalidad de establecer el estado que guarda la frecuencia de cepas resistentes en nuestra población.<sup>9,27,33</sup>

Ante el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, los médicos deben ser críticos en su lectura para decidir la utilidad y las ventajas de nuevos métodos sobre los ya descritos, y de la investigación en este campo, así como considerar la variabilidad biológica de cada individuo. La investigación en las ciencias biológicas, y la proliferación continua de la tecnología médica, llevan a la constante búsqueda de nuevos métodos de diagnóstico que nos ofrezcan ventajas en relación con los anteriores, como obtención de diagnósticos más tempranos, realización de nuevos diagnósticos, pro-

porcionar atención oportuna con menor riesgo o costo para el paciente y las instituciones, y mayor precisión de los métodos. Considerar lo anterior permite determinar las propiedades diagnósticas del estudio como son: a) Sensibilidad, b) Especificidad y c) Valores predictivos, positivo y negativo, que identifican la proporción de individuos con el examen bien sea positivo o negativo, en los que se predice o no la enfermedad, con la finalidad de aplicar el criterio más adecuado, dadas las circunstancias específicas de cada enfermedad.

En este estudio se detectó una alta presencia de cepas resistentes al metronidazol (34%), posiblemente condicionado por el uso indiscriminado e irracional de este antibiótico. Ello obliga a realizar ensayos clínicos controlados, con el objetivo de encontrar la combinación óptima de antimicrobianos en pacientes de cada región particular. Lo anterior resalta la importancia que adquiere nuevamente el estudio microbiológico de *Helicobacter pylori* (cultivo), ya que los datos obtenidos sugieren que debe ser retomado como una importante herramienta en el tratamiento, seguimiento y erradicación, cuando es completado con el antibiograma o estudios de susceptibilidad *in vitro*, en virtud de la presencia cada vez mayor, de cepas resistentes a los diferentes antibióticos de primera elección.

La detección de Acs vs. *Helicobacter pylori* se manifestó en el presente estudio como una prueba con aceptable sensibilidad y especificidad (96% y 94%, respectivamente), para su uso cotidiano en el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, merced a su accesibilidad técnica en todos los laboratorios públicos y privados, a que no es invasiva, y por su bajo costo comparado con otras pruebas. Se deberá establecer su reproducibilidad y utilidad específica en el control de la infección, posterior a nuevos ensayos prospectivos.

Se demostró la indudable sensibilidad y especificidad de la histopatología para demostrar lesiones hísticas (100%), no así para demostrar la asociación a Hp (78%); tiene alta sensibilidad, pero

baja especificidad. Los estudios histopatológicos demostraron una importante asociación causa-efecto que presenta *Helicobacter pylori* en la patogenia de las lesiones gástricas. Induce a considerar la utilización de un mayor número de cortes histológicos y tinciones especiales para confirmar la presencia o ausencia de Hp en el tejido es decir, esta sola prueba no es suficiente para descartar la presencia de Hp en una lesión.<sup>37</sup>

Los hallazgos en las pruebas de CLOtest y PA-C<sup>14</sup> resultaron similares a los reportados por diferentes autores en cuanto a su frecuencia de positividad en sujetos infectados por *Helicobacter pylori*, y a su sensibilidad y especificidad al compararlo contra el resto de las pruebas como el cultivo y la determinación de anticuerpos. Coincidimos con diferentes autores, que el CLOtest es una prueba que deberá ser utilizada invariablemente cuando se realicen biopsias por endoscopia, para conferir mayor certeza al procedimiento. Es indudable que el estudio de diferentes variables hemáticas, ante el abordaje diagnóstico de pacientes con infecciones crónicas como los presentes, es indispensable para descartar padecimientos concomitantes o asociados. Se demostró un inadecuado control metabólico en un caso portador de diabetes, y detección de 4% de anemia que podría atribuirse a la cronicidad de la alteración, asociada con sangrado crónico de tubo digestivo.

## Conclusiones

De los datos del presente estudio se puede deducir que un diagnóstico y tratamiento oportunos para la infección por *Helicobacter pylori* brindará sin duda un beneficio importante a la disminución del motivo de consulta por síndrome dispéptico, gastritis y úlcera, con el consecuente balance positivo en la atención a la salud e indudablemente en la relación costo-beneficio. Esto sobre todo cuando se proyectan programas de salud comunitarios enfocados a los niveles primarios del horizonte de curación y limitación del daño, donde el costo

del diagnóstico permite derramar beneficios en mayor número de personas. Demuestra la importancia del trabajo multidisciplinario en la atención a la salud con calidad, cuando es encauzado también a disminuir las recidivas.

Confirma que la utilización aislada de la endoscopia y toma de biopsia para estudio histopatológico no es suficiente para efectuar un diagnóstico de certeza; se debe asociar a otras pruebas como el CLOtest, que en el presente estudio tuvo un valor predictivo de la unidad. La prueba del aliento con carbono 14 es altamente sensible y específica, pero presenta el inconveniente de su costo y especificaciones técnicas, sobre todo si se le compara con la determinación de los Acs vs. Hp.

En el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, se deberá recapacitar sobre la frecuente resistencia al metronidazol, lo que obliga a considerar esquemas terapéuticos múltiples que hubiesen probado su eficacia en poblaciones con variabilidad biológica similar a la nuestra. Y dicho sea de paso, se deberá realizar un esfuerzo por parte de los profesionales de la salud, en propiciar un adecuado control del uso, hoy por hoy, indiscriminado e inapropiado de los antibióticos.

## Bibliografía

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-5.
2. Penner JL. *Campylobacter, Helicobacter* and related spiral bacteria. In: Ballows A, Hausler WJR, Norman KL, Isemberg HD, Shadomy MJ eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 5° ed. Washington DC: American Society for Microbiology 1991;402-9.
3. Bazet C, Escudero A, Sendam M, Morelli D, Wibmer A. *Helicobacter pylori* en biopsias gástricas. *Rev Mex Patología Clínica* 1997; 44(4): 211-6.
4. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease NIH consensus statement 1994; feb7-9; 12(1): 1-22.
5. Smoot DT, Hamilton FA. Summary of the National Institutes of Health consensus development conference on *Helicobacter pylori*. *Gastrointestinal diseases today* 1995; 4(2): 1-10.
6. Hervé Lamouliatte, Rémy Cayla and George Daskalopoulos. Upper digestive tract endoscopy an rapid diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. In: Adrian Lee and Francis Mégraud (eds). *Helicobacter pylori*. Techniques for clinical diagnosis and basic research. 2° ed. London: W B Saunders Company Ltd; 1996: 1-16.
7. Godwin CS, Blincow DE, Warren JR, Watters TE, Sanderson CR, Easton L. Evaluation of cultural techniques for isolating

- Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1985; 38: 1127-31.
8. Dehesa M. Métodos de diagnóstico en infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 1993; 58: 87-95.
  9. Youri Glupczynski. Culture of *Helicobacter pylori* from gastric biopsies and antimicrobial susceptibility testing. En: Adrian Lee and Francis Mégraud, editores. *Helicobacter pylori: Techniques for clinical diagnosis and basic research*. 2<sup>nd</sup> ed. London: W B Saunders Company Ltd; 1996: 17-31.
  10. Garza Velasco R, Peniche Quintana E, Villamar Cruz C. La importancia clínica de *Helicobacter pylori* y el diagnóstico de laboratorio de las enfermedades que ocasiona en el humano. *Laborat -acta* 1995;7(3):75-81.
  11. Jerris RC. *Helicobacter*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC and Tenover RH, editores. *Manual of Clinical Microbiology*. 6<sup>a</sup> ed. Am Soc for Microbiology; 1995: 2367-74.
  12. Olbe L, Hamlet A., Dalenback J., Fandriks L. A mechanism by which *Helicobacter pylori* infection of the antrum contributes to the development of duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1996; 110: 1386-94.
  13. Asaka M, Kimura T, Kato M, Kudo M, Miiki K, Ogoshi K et al. Possible role of *H. pylori* infection in early cancer development. *Cancer* 1994; 73(11): 2691-4.
  14. The Eurogast Study Group. An International association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *The Lancet* 1993; 341: 1359-62.
  15. deBoer WA, Driessen W, Jansz A, Tytgat GNJ. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995; 345: 817-20.
  16. Nomura A, Stemmermann GN, Chiyou Para-H et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma in a population and risk for gastric cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 1132-6.
  17. Dehesa M, Robles G, Aguirre J, Arista J, Ballesteros A y cols. Consenso Mexicano sobre *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 1997; 62(1): 41-5.
  18. Hentschel E, Brandstatter G, Dragocis B et al. Effect of ranitidine and amoxycillin plus metronidazole on the eradication of *H. pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *New Engl J Med* 1993; 328: 308-12.
  19. Witzel Ley, Leder K. Cure of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease with triple therapy consisting of pantoprazole, clarithromycin and metronidazole. *Canadian J Gastroenterol* 1997; 11 (suppl. A): S28.
  20. European *H. pylori* Study Group. Current concepts on the management of *H. pylori* infection. The Maastricht Consensus Report, 1996 September 12-3.
  21. Herksen TH, Brorson Ö, Schöyen R, Thoresen T, Lia A. A simple method for determining metronidazole resistance of *H. pylori*. *J Clin Microbiol* 1997; 35(6): 1424-6.
  22. Sobala GM, Crabtree JE, Pentith JA, Rathbone BJ, Shallcross TM, Wiatt JL. Screening dyspepsia by serology to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1991; 338: 94-6.
  23. Ashley B Price. The histological recognition of *Helicobacter pylori*. En: Adrian Lee and Francis Mégraud, editores. *Helicobacter pylori: Techniques for clinical diagnosis and basic research*. 2<sup>nd</sup> ed. London: W B Saunders Company Ltd; 1996: 33-48.
  24. Covacci Antolello, Rappuoli Rino. PCR amplification of gene sequences from *Helicobacter pylori* strains. En: Adrian Lee and Francis Mégraud, editores. *Helicobacter pylori: Techniques for clinical diagnosis and basic research*. 2<sup>nd</sup> ed. London: W B Saunders Company Ltd; 1996: 94-162.
  25. Bielanski W, Dobrzanska J, Kaminska A, Pytko-Polonczyk J. C<sup>14</sup>-Urea Breath test in detection of *Helicobacter pylori*-associated gastric diseases. *GUT* 1996; 39(suppl. 3): A-224.
  26. Sánchez ME, Vargas VF, Villalobos PJ, Sixtos AS, Angeles AA, Elizondo R.J. Gallo RS. Optimización de la prueba de urea marcada para la detección de *H. pylori* en pacientes con dispepsia. *Rev Invest Clin* 1995; 47: 109-16.
  27. Barry J Marshall. The <sup>14</sup>C urea Breath test. En: Adrian Lee and Francis Mégraud, editores. *Helicobacter pylori: Techniques for clinical diagnosis and basic research*. 2<sup>nd</sup> ed. London: W B Saunders Company Ltd; 1996: 83-93.
  28. Marchildon PA, Ciota LM, Zamaniyan FZ, Peacock JS, Graham DY. Evaluation of three commercial enzyme immunoassays compared with the <sup>13</sup>C urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Microbiol* 1996; 34(5): 1147-51.
  29. Jean Louise Frauchère. Evaluation of the anti-*Helicobacter pylori* serum antibody response. En: Adrian Lee and Francis Mégraud, editores. *Helicobacter pylori: Techniques for clinical diagnosis and basic research*. 2<sup>nd</sup> ed. London: W B Saunders Company Ltd; 1996: 50-69.
  30. Talley NJ, Newell DG, Ormand JE et al. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori*: Comparison of enzyme-linked immunosorbent assays. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1635-9.
  31. Talley N, Kost L, Haddad A, Zinsmeister A. Comparison of commercial serological tests for detection of *Helicobacter pylori* antibodies. *J Clin Microbiol* 1992; 30(12): 3146-50.
  32. Piccolomini Raffaele, Di Bonaventura Giovanni, Catamo G, Carbone F, Neri Mateo. Comparative evaluation of the  $\epsilon$ -test, agar dilution, and broth microdilution for testing susceptibilities of *Helicobacter pylori* strains to 20 antimicrobial agents. *J Clin Microbiol* 1997; 35 (7): 1842-6.
  33. Giupczynski Y, Labbe M, Hansen W, Crokaert F, Yourassowsky E. Evaluation of the  $\epsilon$ -test for quantitative antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2072-5.
  34. Mégraud F, Brassens-Rabbé MP, Denis F, Belbourni A, Hoa DQ. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1870-73.
  35. Hammar M, Tyszkiewicz T, Wadstrom T, O'toole Para: Rapid detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy material by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992; 30(1): 54-8.
  36. Fabre R, Sobhani I, Laurent-Puig Para, Hedef N, Iazigi N, Vissuzaine C, Rodde I, Potet F, Mignon M, Etienne J, Braquet M: Polymerase Chain reaction assay for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens. Comparison with culture, rapid urease test, and histopathological tests. *Gut* 1994;35:905-8.
  37. Misiewicz JJ, Tytgat, GNJ, Goodwin, CS et al. The Sydney system: a new classification of gastritis. *J Gastro Hepato* 1991; 6: 207-52.