

KC840
#3855

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE GASTROENTEROLOGÍA

**COMPARACIÓN ENTRE LA PRUEBA DEL ALIENTO Y LA DENSIDAD
HISTOLÓGICA EN EL ANTRO GÁSTRICO, EN EL DIAGNÓSTICO DE LA
INFECCIÓN POR *Helicobacter pylori***

**AUTOR: ROSSY SILVA URDANETA
TUTORES: GERARDO CASANOVA
MARYORI GARCÍA**

Mérida, Octubre 2008

C.C.Reconocimiento

COMPARACIÓN ENTRE LA PRUEBA DEL ALIENTO Y LA DENSIDAD
HISTOLÓGICA EN EL ANTRO GÁSTRICO, EN EL DIAGNÓSTICO DE LA
INFECCIÓN POR *Helicobacter pylori*

TRABAJO ESPECIAL DEL GRADO PRESENTADO POR LA MÉDICO CIRUJANO
ROSSY SILVA URDANETA, C.I: 13966896, ANTE EL CONSEJO DE LA FACULTAD
DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO CREDENCIAL DE
MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA

AUTOR:

ROSSY CAROLI SILVA URDANETA
MÉDICO CIRUJANO
RESIDENTE DE 3° AÑO DEL POSTGRADO DE GASTROENTEROLOGÍA DE LA
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

TUTORES:

GERARDO CASANOVA
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y GASTROENTEROLOGÍA
PROFESOR TITULAR (JUBILADO ACTIVO) DE LA UNIVERSIDAD DE LOS
ANDES

MARYORI GARCÍA
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA
PROFESORA TITULAR DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

ASESORES:

LIC. ADRIAN TORRES MORÍGINO
PROFESOR AGREGADO DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
LABORATORIO MULTIDISCIPLINARIO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO
EPIDEMIOLÓGICA (Lab. MICE)

LIC. IRMA ROSANNA GRIMA VOLCANES
LICENCIADA EN ESTADÍSTICA

Bdigital.ula.ve

*A mis padres, los arquitectos de mis sueños
A José Luis, mi complemento perfecto
A Ramier, mi hermano, mi amigo y el ejemplo a seguir
A Rachel y Andrés, mi inspiración
A Rubén Urdaneta, mi guía desde el cielo*

iv

C.C.Reconocimiento

AGRADECIMIENTO

A todas aquellas personas que me brindaron su apoyo irrestricto en la realización de este estudio, especialmente:

A mis padres, piedra angular en cada uno de mis pasos.

A José Luis, por su compañía y apoyo incondicional.

A mis tutores, por indicarme el camino.

A la Licenciada Alida y al Señor Enrique Rivas en Mucuchies.

A todos los miembros de la Unidad de Gastroenterología del Hospital Universitario de Los Andes, en especial a las Licenciadas Darcy Dugarte, Dinoira Lanten y Eunice Rangel, y a mis compañeros residentes de postgrado.

Al personal del laboratorio del Centro Clínico Dr. Marcial Ríos Morillo

Al personal técnico y médico del laboratorio de Anatomía Patológica “Biopsias Mérida (BIMECA)”

INDICE DE CONTENIDO

Portada	ii
Autores	iii
Dedicatoria	iv
Agradecimiento	v
Índice de contenido	vi
Índice de tablas y gráficos	vii
Resumen	viii
Abstract	ix
Introducción	1
Antecedentes	3
Objetivos	7
Hipótesis	8
Definición de términos	9
Materiales y métodos	11
Resultados	17
Discusión	28
Conclusiones y recomendaciones	33
Referencias	36

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Tabla tetracórica de la disposición de los resultados de la prueba del aliento y la biopsia

Gráfico 1. Distribución por género de los pacientes estudiados

Gráfico 2. Distribución por edad de los pacientes estudiados

Gráfico 3. Distribución de pacientes según presencia de síntomas gastrointestinales

Gráfico 4. Frecuencia de síntomas gastrointestinales referidos por los pacientes

Gráfico 5. Distribución de los resultados cualitativos de la prueba del aliento

Gráfico 6. Densidad histológica de *H. pylori* en las biopsias gástricas

Gráfico 7. Distribución por grupos de los resultados cuantitativos de la prueba del aliento

Gráfico 8. Distribución de los resultados de la prueba del aliento según el grado de inflamación

Gráfico 9. Distribución de los resultados de la prueba del aliento según el hallazgo histológico

RESUMEN

Introducción: La infección por *H.pylori* tiene una alta prevalencia en los países en desarrollo, y está comprobado que se relaciona con la enfermedad úlcero péptica y con neoplasias gástricas malignas como el adenocarcinoma y el linfoma “MALT”, por tanto constituye un problema de salud pública.

Objetivos: Comparar la prueba del aliento con la densidad histológica en el antro gástrico en el diagnóstico de la infección por *H.pylori* en la población de Mucuchíes (Casco Central), Estado Mérida.

Materiales y métodos: Se incluyeron 108 pacientes entre 18 y 75 años con o sin síntomas gastrointestinales, a quienes se les realizó el mismo día y con un ayuno previo de ocho horas la prueba del aliento con ^{14}C y posteriormente la endoscopia digestiva superior con obtención de cuatro muestras de mucosa gástrica antral (dos en la curvatura menor y dos en la curvatura mayor). Se determinaron la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para la prueba del aliento así como su índice de concordancia con la biopsia gástrica, además de correlaciones entre los valores de la prueba y los hallazgos histológicos.

Resultados: Se obtuvo un total de 74 pacientes copositivos para ambas pruebas, con una sensibilidad del 87,05%, y una especificidad del 73,91% para la prueba del aliento. El VPP fue del 92,5%, y el VPN fue de 60,71%. El índice Kappa fue de 0,56. Se encontró una correlación lineal entre la prueba del aliento, la densidad y la histología.

Conclusión: La prueba del aliento constituye una herramienta muy útil en el diagnóstico de la infección por *H. pylori*.

Palabras clave: Prueba del aliento, densidad histológica, *H. pylori*.

ABSTRACT

Background: *H.pylori* infection has a high prevalence in developing countries, and it has been proved its relation to benign ulcer disease and gastric malignancies like the adenocarcinoma and “MALT” lymphoma, so it represents a public health problem.

Objectives: To compare the ^{14}C Urea Breath Test (^{14}C UBT) with the histological density in the gastric antrum in the diagnosis of *H.pylori* infection in Mucuchies’s downtown, Mérida State.

Materials and Methods: 108 patients between 18 and 75 years, with or without gastrointestinal symptoms were included in this study to perform the same day with eight hours fasting the ^{14}C UBT, and then the superior digestive endoscopy with four biopsy samples obtained from the gastric antrum (two from the lesser curvature and two from the greater curvature). The sensitivity, specificity, PPV, NPV and Kappa index were determined for the ^{14}C UBT related to the gastric biopsy, and correlations between the ^{14}C UBT results and the histological features were determined too.

Results: We obtained 74 copositives patients, with a sensitivity of 87,05% and specificity of 73,91% for the ^{14}C UBT. The PPV was of 92,5% and the NPV was of 60,71%. The Kappa index was of 0,56. A linear correlation between the test and the histological features was found.

Conclusions: The ^{14}C UBT is a very useful tool in the diagnosis of *H.pylori* infection.

Key words: ^{14}C Urea breath test, histological density, *H.pylori* infection.

INTRODUCCIÓN

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es un bacilo Gram negativo, microaerófilo que tiene una amplia distribución mundial. Su presencia en el cuerpo humano se ha relacionado con un espectro de patologías que van desde una gastritis leve, sin consecuencias clínicas hasta la enfermedad úlcera péptica y neoplasias malignas como el adenocarcinoma gástrico y el linfoma “MALT”, razón por la cual fue catalogado como un carcinógeno tipo I por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1994 ⁽¹⁾.

La prevalencia del *H. pylori* difiere de forma significativa entre los diferentes países del mundo, con altas tasas de infección asociadas a un estatus socioeconómico bajo y a la alta densidad de ésta población ⁽²⁾. Se ha descrito que en los adultos de edad media su prevalencia es de hasta un 80% en los países en vías de desarrollo, comparada con un 20 a 50% en los países desarrollados ⁽³⁾. En Venezuela, la infección por *H. pylori* corresponde aproximadamente a un 70% en la época de sequía, con un incremento al 96% en la época de lluvias ⁽⁴⁾, lo que confirma que su transmisión está estrechamente relacionada con factores ambientales. En Mérida, se señalan cifras del 67% para la población general y del 81,6% para pacientes con patología digestiva; en estos últimos se reporta un 80% de positividad en casos de gastritis y un 100% en úlceras duodenales ⁽⁵⁾. En el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Gemmato y colaboradores estudiaron la presencia de *H. pylori* en lesiones preneoplásicas gástricas, y encontraron una relación estadísticamente significativa entre la presencia de éstas lesiones y la infección por *H. pylori* ⁽⁶⁾.

Estas tasas de prevalencia, y su potencial carcinogénico, convierten a la infección por *H. pylori* en un problema de salud pública, por lo que la investigación científica a nivel

mundial ha desarrollado una serie de técnicas diagnósticas para detectar su presencia en los seres humanos. Existen técnicas diagnósticas muy útiles, de las cuales el “estándar de oro” es la biopsia gástrica con demostración histológica, el cultivo microbiológico del microorganismo y la determinación del ADN bacteriano a través de la Reacción en Cadena de Polimerasa; sin embargo, estos métodos son invasivos y requieren de una endoscopia digestiva superior para su identificación, por lo que se han desarrollado métodos diagnósticos no invasivos como la prueba del aliento, las pruebas serológicas y la demostración del antígeno fecal.

La prueba del aliento ha demostrado ser uno de los métodos más sensibles y específicos para evaluar la presencia del *H. pylori* ⁽⁷⁾. Esta prueba se basa en la capacidad que tiene el *H. pylori* de sintetizar la enzima ureasa, que permite hidrolizar la urea para generar amoníaco y CO₂ marcado que se transporta a la sangre y se excreta por vía respiratoria para luego ser detectado a través de un contador de centelleo líquido.

La presente investigación corresponde al estudio observacional entre dos métodos diagnósticos (validez prueba versus prueba en paralelo) para el estudio histopatológico de la mucosa gástrica, y la determinación de la densidad de la bacteria dentro del tejido, con la prueba del aliento cuantitativa para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*.

ANTECEDENTES

Los métodos diagnósticos para detectar la presencia de *H. pylori* se dividen en métodos invasivos y no invasivos. Los primeros ameritan la realización de una endoscopia digestiva superior para tomar una muestra de la mucosa gástrica y están representados por la prueba rápida de la ureasa, el estudio histológico con diferentes coloraciones, el cultivo microbiológico, y la reacción en cadena de polimerasa con la detección del ADN bacteriano. Los segundos no ameritan la endoscopia digestiva superior y están representados por la prueba del aliento, la determinación de inmunoglobulinas séricas contra *H. pylori*, IgG e IgA, siendo ésta última un marcador de infección activa, y la detección de antígenos fecales.

La utilidad de estos métodos varía de acuerdo a las diferentes presentaciones clínicas, al momento de la infección y a las características de cada paciente, por lo que debe hacerse una selección cuidadosa al momento de decidir cuál utilizar ⁽⁸⁾.

La biopsia gástrica constituye el método “estándar de oro” para hacer el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, ya que con varias muestras de tejido gástrico se pueden realizar métodos para determinar la presencia de la bacteria y además se puede cuantificar el grado de inflamación de la mucosa gástrica así como lesiones preneoplásicas como atrofia, metaplasia intestinal o displasia.

La elección del sitio adecuado para la toma de la muestra ha sido evaluada por numerosos grupos de investigación. Hazell y colaboradores demostraron que era necesario tomar muestras tanto en el antro como en el cuerpo gástrico ⁽⁹⁾. Genta y Graham en 1994 realizaron un estudio topográfico del estómago, y concluyeron que al tomar dos muestras

de la región antral (una de la curvatura menor y otra de la curvatura mayor) se obtenía un 100% de sensibilidad para detectar la presencia de *H. pylori* ⁽¹⁰⁾. Por su parte, Satoh y colaboradores indicaron que para un diagnóstico eficaz de la infección por *H. pylori*, las muestras deben ser tomadas en cuatro sitios: la curvatura menor del cuerpo y antro medio y la curvatura mayor del antro y cuerpo medio del estómago ⁽¹¹⁾. Por otro lado, Moncayo y colaboradores demostraron una sensibilidad similar (88%) con muestras tomadas tanto en el antro como en el cuerpo ⁽¹²⁾.

La prueba del aliento fue descrita por primera vez por Graham y colaboradores en 1987 ⁽¹³⁾. Su eficacia en la detección de *H. pylori* ha demostrado ser la más alta de los métodos no invasivos en la mayoría de los protocolos publicados, con una sensibilidad y especificidad que oscilan entre un 90 y un 100% ^(14,15,16,17,18). Probablemente estos valores tan altos se deban a que la prueba del aliento evalúa la totalidad de la mucosa gástrica, a diferencia de los otros métodos, que utilizan sólo un fragmento de tejido que puede estar sujeto a la distribución heterogénea del *H. pylori* en el estómago ⁽⁷⁾.

La prueba del aliento utiliza como sustrato una tableta de urea marcada con ¹³C ó ¹⁴C. El ¹³C se utiliza como elección en mujeres embarazadas y en niños, debido a que la dosis de radiación emitida es más baja, sin embargo, amerita la utilización de un espectrofotómetro de masas para procesar los resultados, y además su costo es más elevado. El ¹⁴C es más económico, utiliza un contador de centelleo de fácil manejo, pero la dosis de radiación emitida es más alta con respecto al anterior ⁽¹⁹⁾.

La prueba consiste en la ingestión por vía oral de una tableta de urea marcada con ¹³C ó ¹⁴C, la cual al ingresar al estómago que está infectado por *H. pylori*, será hidrolizada por la ureasa bacteriana en amoníaco y CO₂ el cual es isotópicamente marcado. El mismo es

difundido desde la mucosa gástrica a la circulación general y posteriormente es excretado por vía respiratoria. Luego el aliento se almacena en un dispositivo especial durante una exhalación profunda, y después es cuantificado mediante un contador de centelleo o un espectrofotómetro según la molécula utilizada ⁽⁷⁾.

Desde su descripción original, la prueba del aliento ha sufrido modificaciones que incluyen la dosis de urea utilizada, la utilización de un complemento y su tipo, los valores de corte y el equipo utilizado para realizar las mediciones ⁽⁷⁾.

Los complementos, son sustancias que se utilizan para retardar el vaciamiento gástrico, el cual es normalmente muy rápido para los líquidos. De esta manera se maximiza la distribución del sustrato (urea) dentro del estómago y se incrementa tanto el área de exposición como el tiempo de contacto entre la bacteria y el sustrato ⁽⁷⁾. El complemento más eficaz es el ácido cítrico a dosis bajas, ya que aumenta la sensibilidad y especificidad de la prueba ^(20,21). Su efecto se debe a que además de retardar el vaciamiento gástrico, también actúa sobre el canal de urea Ure-I, que hace a la urea más sensible a la acción de la ureasa bacteriana ⁽²⁾.

Se han realizado múltiples estudios que comparan los diferentes métodos diagnósticos en la detección del *H. pylori*. Epple y colaboradores correlacionaron el hallazgo histológico de la bacteria en muestras de mucosa gástrica con la prueba del aliento y encontraron una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100% para ésta última en el diagnóstico de *H. pylori* ⁽¹⁸⁾. Kobayashi y colaboradores compararon la densidad de la bacteria en la mucosa gástrica, estimada por PCR, con los hallazgos de la prueba del aliento y la densidad histológica, y encontraron una estrecha correlación entre las pruebas en términos de sensibilidad y especificidad, por lo que concluyeron que la severidad de la infección puede

inferirse según los valores obtenidos en la prueba del aliento ⁽²²⁾. Vincent y colaboradores estudiaron la infección por *H. pylori* en pacientes pediátricos y compararon los valores de la prueba del aliento (con ¹³C) con la colonización de *H. pylori* en la mucosa gástrica, y encontraron una correlación estadísticamente significativa entre las dos pruebas ⁽²³⁾. Logan y colaboradores compararon la prueba del aliento con la histología, el cultivo y la serología por ELISA, encontrando una sensibilidad del 92% y una especificidad del 100% para la prueba del aliento, comparable a los otros métodos ⁽²⁴⁾. Un estudio latinoamericano, que se realizó en Perú por Aguilar y colaboradores, en el cual elaboraron su propia prueba del aliento y compararon los resultados de ésta con el estudio histológico en 31 pacientes, demostró una sensibilidad del 96,6% y una especificidad del 100% para la prueba ⁽²⁵⁾. Por otro lado, en la ciudad de Mérida, Montes y colaboradores realizaron un estudio en el que compararon la densidad de *H. pylori* según la clasificación de Sydney con la velocidad de reacción de una prueba de ureasa líquida y demostraron que ésta prueba tiene una elevada sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la infección por *H. pylori* ⁽²⁶⁾.

OBJETIVOS

GENERAL

Comparar la prueba del aliento cuantitativa con la densidad histológica en el antro gástrico en el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en la población de Mucuchies (Casco Central) del Estado Mérida.

ESPECÍFICOS

1. Determinar el número de pacientes copositivos y conegativos entre la prueba del aliento y la histología.
2. Estimar el porcentaje de falsos positivos y falsos negativos entre la prueba del aliento y la histología.
3. Determinar el valor predictivo positivo y negativo de la prueba del aliento en el diagnóstico de la infección por *H. pylori*.
4. Determinar el porcentaje de acuerdo entre la prueba del aliento y la histología, y determinar el Kappa.
5. Establecer la correlación estadística entre los valores de la prueba del aliento y los diferentes hallazgos histológicos.

HIPÓTESIS

La prueba del aliento debería tener una concordancia de al menos 70% con respecto a la densidad histológica para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*.

Bdigital.ula.ve

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

- **Dispepsia:** cualquier dolor o molestia localizada en epigastrio. Molestia se refiere a una sensación negativa no dolorosa, tal como distensión abdominal, saciedad precoz o náuseas. Los síntomas pueden ser continuos o intermitentes, y estar relacionados o no con la ingesta de alimentos.
- **Enfermedad por Reflujo Gastro Esofágico (ERGE):** Comprende las manifestaciones clínicas y/o paraclínicas inducidas por el ascenso del contenido gástrico, por encima de la unión esófago gástrica, que afectan adversamente la calidad de vida del paciente.
- **Diarrea crónica:** se define como la producción de deposiciones blandas o líquidas, con o sin aumento de la frecuencia, por un período mayor de 4 semanas.
- **Biopsia positiva:** Muestra de tejido gástrico en la cual se haya evidenciado la presencia de *H. pylori*.
- **Densidad de *H. pylori*:** Se refiere a la determinación y cuantía histológica del microorganismo en las muestras de tejido; se clasifica en leve, moderada y severa y se expresa con +, ++, y +++ respectivamente.
- **Prueba del aliento positiva:** Se refiere a toda prueba cuyo resultado sea mayor a 200 DPM.

- **Inflamación crónica:** Inflamación de duración prolongada (semanas o meses) en donde se pueden observar signos de inflamación activa, de destrucción tisular y de intentos de curación. Histológicamente, se caracteriza por presentar infiltrado de células mononucleares, aunque cuando hay actividad se pueden encontrar polimorfonucleares. Se divide en leve, moderada y severa según la intensidad del infiltrado inflamatorio y la lesión celular.
- **Atrofia gástrica:** Consiste en la disminución de las estructuras glandulares normales de la mucosa gástrica.
- **Metaplasia Intestinal:** Es la sustitución de las células normales de la mucosa gástrica, por células cilíndricas de absorción o por células caliciformes de morfología intestinal, que se disponen en el epitelio superficial o que revisten las glándulas.
- **Hiperplasia linfoide gástrica:** se refiere a una proliferación exagerada del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT).
- **Displasia:** son alteraciones citológicas tales como variaciones en el tamaño, forma y orientación celular, así como aumento del tamaño de los núcleos y atipias. Se divide en displasia de bajo y alto grado según la magnitud de los cambios encontrados.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. POBLACIÓN EN ESTUDIO:

Personas entre 18 y 75 años de ambos géneros, de la población de Mucuchíes (Casco Central), Municipio Rangel del Estado Mérida, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión:

- Personas entre los 18 y 75 años de la población de Mucuchíes (Casco Central), Municipio Rangel del Estado Mérida.

Criterios de Exclusión:

- Personas menores de 18 años y mayores de 75 años.
- Antecedente de gastrectomía.
- Antecedente de tratamiento para *H. pylori*.
- Tratamiento con antibióticos, inhibidores de la bomba de protones, sales de Bismuto o antiácidos durante las cuatro semanas previas al estudio.
- Pacientes que presentaron contraindicaciones para la endoscopia digestiva superior.
- Personas que se negaron a firmar el consentimiento informado para la realización de la endoscopia digestiva superior.
- Mujeres embarazadas.

2. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

La población de estudio estuvo constituida por individuos civiles entre 18 y 75 años, de ambos géneros. Para lograr esta premisa, se utilizó un diseño de muestreo probabilístico estratificado, basado en área geográfica, edad y sexo. La población existente en el casco

central de Mucuchíes entre los 15 y 75 años es de 1226 personas. Se realizó el cálculo de la muestra para un $\alpha=0,05$ (error tipo I) y un $\beta=0,20$ (error tipo II) y una prevalencia del 50%, y se obtuvo un tamaño de la muestra de aproximadamente 100 participantes.

3. PROCEDIMIENTOS PARA MEDIR LAS VARIABLES:

Según el criterio implementado, en cada zona geográfica del casco central se identificaron los posibles participantes del estudio que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Una vez identificado el participante, se procedió a informarle sobre los objetivos y metodología del estudio, así como los riesgos, beneficios, ventajas, desventajas y demás pormenores de éste. Luego se obtuvo el consentimiento informado (según las normas de Helsinki), que fue firmado por el participante para proceder a la realización de la prueba del aliento y la endoscopia digestiva superior.

Posteriormente, se interrogó al participante para conocer la presencia o ausencia de síntomas dispépticos. De acuerdo a esto se dividieron en dos grupos: participantes sintomáticos y asintomáticos y se citaron para la realización de ambas pruebas, las cuales fueron realizadas el mismo día, con un ayuno previo de 8 horas, como única medida de preparación.

El día previsto, se realizó primero la prueba del aliento, para lo que se le pidió al participante que ingiriera la tableta de urea marcada con $1\mu\text{Ci}$ de ^{14}C , con 200 cc de una solución de ácido cítrico, como complemento, a una concentración de 0,025 mol/Lt. Veinte minutos después se le solicitó al participante que exhalara en el dispositivo especial (balón) para recoger el CO_2 marcado, el cual se cerraba inmediatamente, se identificaba con los datos del mismo y luego se transfería a un vial con 2.5 ml de

líquido colector de aliento, el cual cambiaba del color azul, al cristalino en el momento que se incorporaban 2 mmol de CO₂. Finalmente se añadían 10 ml de líquido centellador.

Las muestras de aliento fueron procesadas en un contador de centelleo en líquido Kimberly-Clark/Ballard®.

Los resultados se expresaron en Desintegraciones Por Minuto (DPM), que constituyen el valor exacto de los átomos desintegrados en el vial de centelleo.

Se consideraban positivas las muestras con un resultado igual o mayor de 200 (DPM), y negativas con valores menores de 200 (DPM). Al determinar los participantes copositivos producto de la realización de ambas pruebas, los resultados se categorizaron en 5 grupos para procesarlos y compararlos con los hallazgos histológicos, de la siguiente manera: Grupo A: 200-999 DPM; Grupo B 1000-1999 DPM; Grupo C: 2000-2999 DPM; Grupo D: 3000-3999 DPM y Grupo E: 4000-4999 DPM.

Posteriormente, y previa sedación consciente con Midazolam (0,3 mg/Kg), se procedió a realizar la endoscopia digestiva superior, con un endoscopio marca Olympus® modelo CV145. Se tomaron las muestras de mucosa gástrica: dos en la curvatura menor y dos en la curvatura mayor del antro. Las muestras se fijaron en solución de formalina al 10% y fueron enviadas al laboratorio de Anatomía Patológica, en donde se incluyeron en parafina y se colorearon con Hematoxilina - Eosina y Giemsa modificado para determinar la presencia del *H. pylori*, el grado de inflamación de la mucosa, la densidad de la bacteria según la clasificación de Sydney modificada ⁽²⁷⁾, y otras

posibles lesiones mucosas relacionadas con la infección, tales como hiperplasia linfoide, atrofia, metaplasia intestinal o displasia.

4. ESQUEMA DE ANÁLISIS DE DATOS:

Una vez obtenidos los datos procedentes de la prueba del aliento y del “estándar de oro” (biopsia gástrica), se colocaron en una tabla tetracórica y se evaluó el porcentaje de copositivos, porcentaje de conegativos, porcentaje de acuerdo, prueba estadística Kappa y se estimó el porcentaje de falsos positivos y de falsos negativos, de la siguiente forma:

Tabla tetracórica de la disposición de los resultados de la prueba del aliento y la biopsia

Enfermedad definida por prueba del aliento	Enfermedad definida por biopsia		
	Biopsia Positiva	Biopsia Negativa	Marginales de llegada
Prueba del aliento positiva	a	b	(a+b)
Prueba del aliento negativa	c	d	(c+d)
Marginales de comienzo	(a+c)	(b+d)	

Marginales:

Grupos de partida:

(a+c): grupo de pacientes con biopsia positiva

(b+d): grupo de pacientes con biopsia negativa

Grupos de llegada:

(a+b): grupo de pacientes con la prueba del aliento positiva

(c+d): grupo de pacientes con la prueba del aliento negativa

Intersecciones:

a: es el número de copositivos de la prueba del aliento y la biopsia

b: es el número de positivos de la prueba del aliento y biopsia negativa

c: es el número de negativos de la prueba del aliento y la biopsia positiva

d: es el número de conegativos de la prueba del aliento y la biopsia

Proporciones:

$a/(a+c) * 100$: porcentaje de copositivos (Sensibilidad)

$d/(b+d) * 100$: porcentaje de conegativos (Especificidad)

$c/(a+c) * 100$: estimador de porcentaje de falsos negativos

$b/(b+d) * 100$: estimador del porcentaje de falsos negativos

$a/(a+b) * 100$: valor predictivo positivo

$d/(c+d) * 100$: valor predictivo negativo

Razones:

$P_o = (a+d)/(a+b+c+d) * 100$: porcentaje de acuerdo (razón empírica). Representa el porcentaje de acuerdo entre la biopsia y la prueba del aliento.

$K = 2(ad-bc)/p_1q_2+p_2q_1$: prueba estadística Kappa. Es una medida de acuerdo con probabilidad que va de +1 a -1.

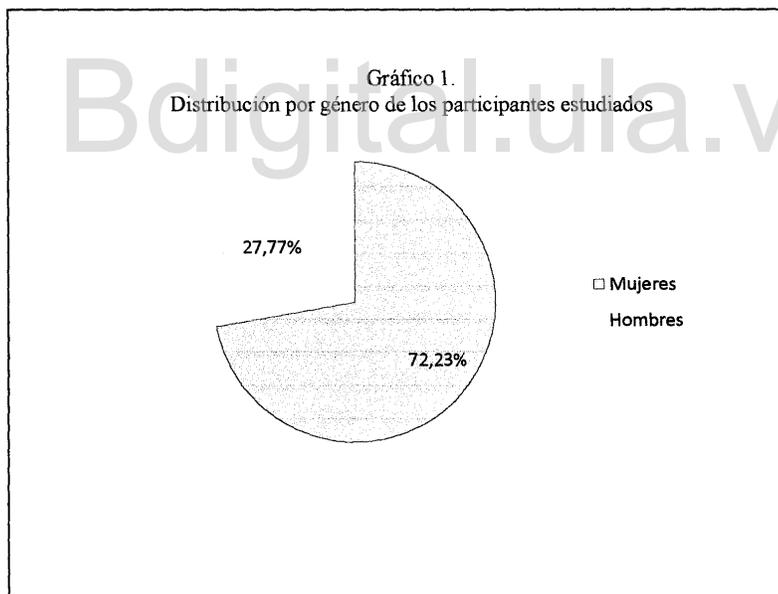
Se establecieron las correlaciones de Pearson y Kendall entre los valores de la prueba del aliento y los diferentes hallazgos histológicos.

Bdigital.ula.ve

RESULTADOS

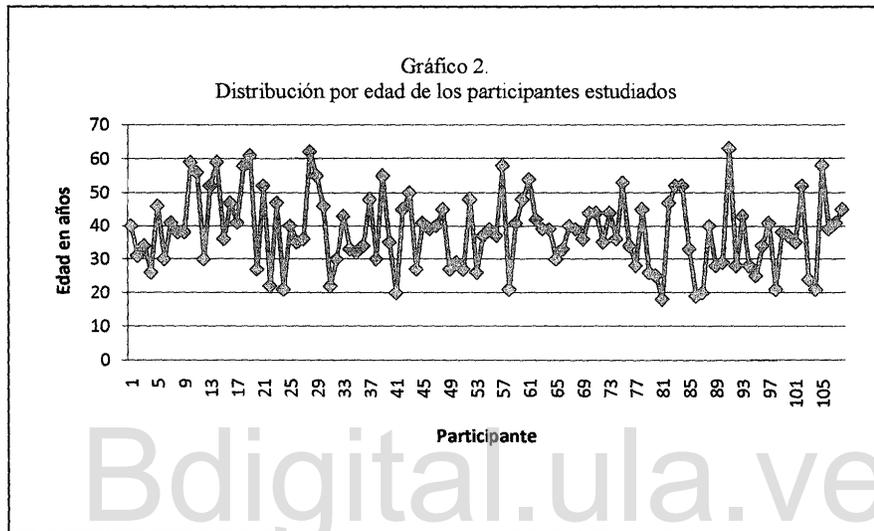
El estudio se realizó durante los meses de julio y agosto del 2008, período en el cual se recogió una muestra de 110 participantes, de los cuales se excluyeron dos (02) por no haberse podido realizar adecuadamente la toma de muestra para la prueba del aliento, quedando una muestra total de 108 participantes.

Se obtuvo una frecuencia de la infección por *H. pylori* de 78,7% en la muestra estudiada. De los 108 participantes, 78 pertenecían al género femenino y 30 al género masculino, con un porcentaje de 72,23% y 27,27% respectivamente (Gráfico 1)

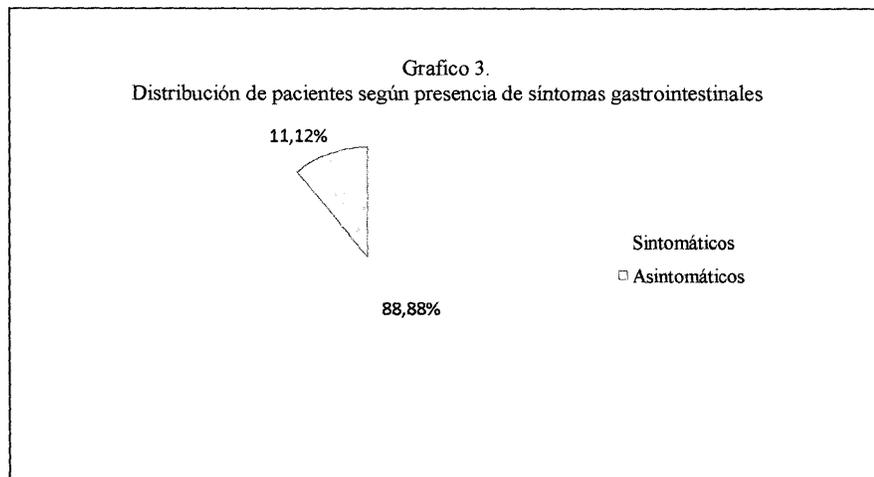


El rango de edad estuvo comprendido entre 18 y 63 años, con un promedio de 38,42 años y una desviación estándar de $\pm 11,06$ años. (Gráfico 2).

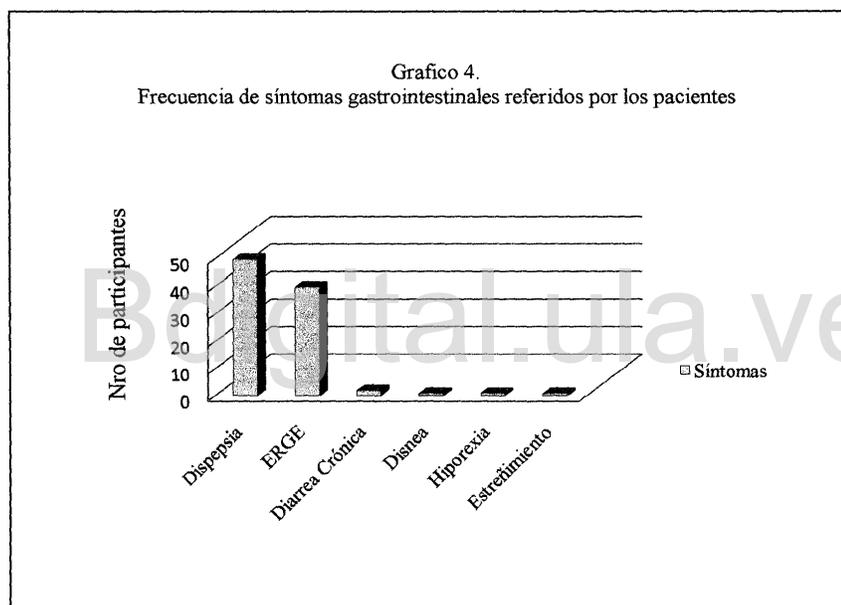
La edad promedio para el género femenino fue de 38,5 años (DE:± 11,05años) y para el género masculino fue de 38,23 años (DE: ±11,28 años).



En cuanto a la sintomatología, 96 participantes resultaron sintomáticos (88,88%) y solamente 12 resultaron asintomáticos (11,12%) (Gráfico 3).

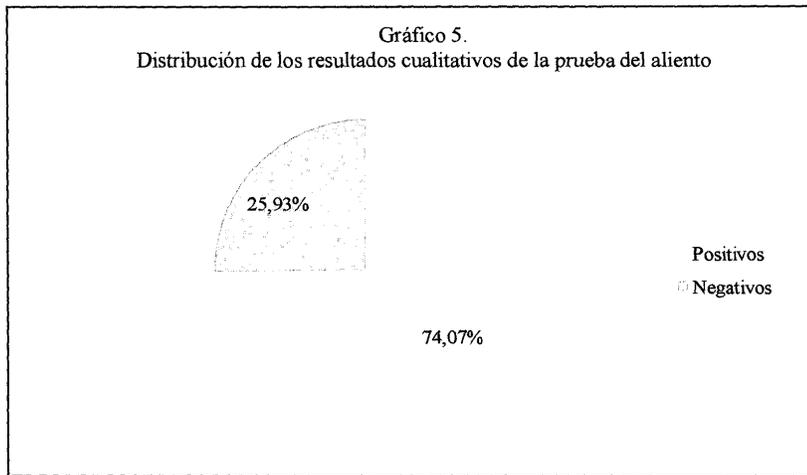


Del total de participantes sintomáticos, las manifestaciones clínicas encontradas fueron: 50 participantes (52,08%), con dispepsia; 40 (41,66%), con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE); 2 (2,08%), con diarrea crónica, 1 (1,04%), con disnea, 1 (1,04%), con hiporexia, 1 (1,04%), con estreñimiento, y 1 (1,04%), con rectorragia (Gráfico 4).

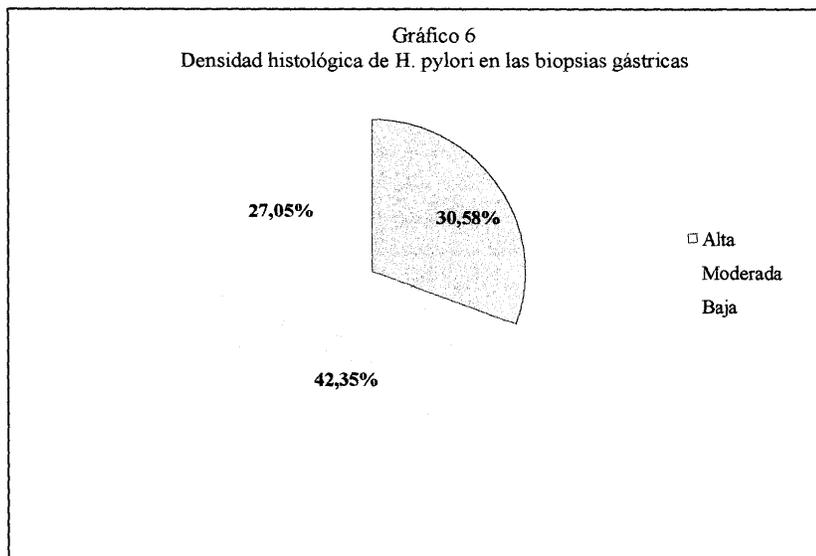


Al evaluar los resultados de la prueba del aliento los valores se encontraron entre 0 y 4530 DPM, con un valor promedio de 1115 DPM y una desviación estándar de $\pm 1197,43$ DPM.

De acuerdo a los valores establecidos para la prueba, de los 108 participantes, el 74,07% resultaron positivos mientras que el 25,93% resultaron negativos. (Gráfico 5).



Desde el punto de vista histopatológico, 85 participantes resultaron positivos para *H. pylori*, con una densidad alta en 26 casos (30,58%), moderada en 36 casos (42,35%) y baja en 23 casos (27,05%). (Gráfico 6)



Para analizar y comparar los resultados se utilizó una tabla tetracórica (2x2), de la siguiente manera (Tabla 1):

Tabla 1.
Tabla tetracórica de la disposición de los resultados de la prueba del aliento y la biopsia

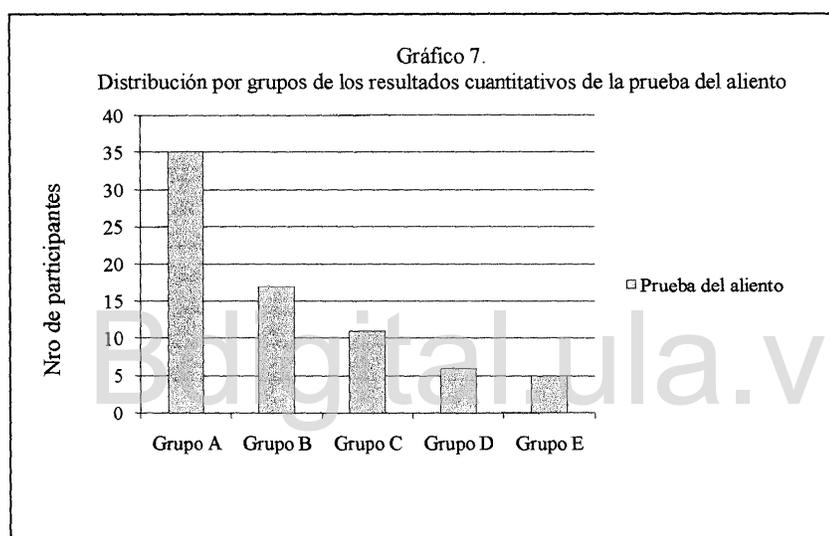
Enfermedad definida por prueba del aliento	Enfermedad definida por biopsia		Total
	Biopsia Positiva	Biopsia Negativa	
Prueba del aliento positiva	74	6	80
Prueba del aliento negativa	11	17	28
Total	85	23	108

Se obtuvo una sensibilidad del 87,05% para la prueba del aliento (IC 95%: 0,80-0,94), y una especificidad del 73,91% (IC 95%: 0,56-0,92); Un estimado de falsos positivos de 12,94% y de falsos negativos de 26,08%. El valor predictivo positivo de la prueba fue del 92,5% (IC 95%: 0,87-0,98), y el valor predictivo negativo fue de 60,71% (IC 95%: 0,43-0,79).

La razón empírica (proporción de acuerdos observados P_o) fue de 84,25% (0,84); y el índice Kappa fue de 0,56.

Se estableció la correlación de Pearson entre los resultados de la prueba del aliento y la densidad de *H. pylori* obteniendo un valor de 0,4 ($p=0,0001$), que resultó estadísticamente significativo. Se tomaron los copositivos para ambas pruebas y se realizó la categorización

para los resultados de la prueba del aliento en cinco grupos de la siguiente manera: en el Grupo A un total de 35 casos (47,29%); en el Grupo B un total de 17 casos (22,97%); en el Grupo C un total de 11 casos (14,86%); en el Grupo D un total de 6 casos (8,10%) y en el Grupo E un total de 5 casos (6,75%). (Gráfico 7).



En los 74 participantes que resultaron copositivos para ambas pruebas se evaluó la presencia de inflamación, grado de actividad inflamatoria, hiperplasia linfoide gástrica, metaplasia intestinal y displasia. Los hallazgos histopatológicos fueron los siguientes:

Desde el punto de vista inflamatorio, en el 100% de los casos se encontró inflamación crónica, y ésta se dividió en tres grupos: severa en 30 participantes (40,54%), moderada en 14 participantes (18,91%) y leve en 30 participantes (40,54%).

En cuanto a las otras lesiones de la mucosa, se encontraron 60 casos con atrofia gástrica, (81,08%); 46 casos con metaplasia intestinal (62,16%); 29 casos con hiperplasia linfoide

gástrica (39,18%); 14 casos con displasia de bajo grado (18,91%) y un caso con displasia de alto grado (1,35%).

Para establecer la correlación entre los valores de la prueba del aliento y el grado de inflamación de la mucosa se aplicó la correlación de Pearson entre ambas variables, obteniéndose un valor de 0,395 y una $p < 0,01$ que resultó estadísticamente significativa.

Al correlacionar las cinco categorías obtenidas en la prueba con los diferentes grados de inflamación de la mucosa, se encontraron los siguientes resultados:

En la inflamación leve, de un total de 30 participantes, 18 (60%) obtuvieron valores de la prueba en el Grupo A, 4 (13,33%) en el Grupo B, 5 (16,66%) en el Grupo C, 2 (6,66%) en el Grupo D y 1 (3,33%) tuvo un valor en el Grupo E.

En la inflamación moderada, de 14 casos, 8 (57,14%) reportaron valores en el Grupo A, 3 (21,42%) en el Grupo B y 3 (21,42%) en el Grupo C.

En los casos con inflamación severa, de 30 participantes, 9 (30%) obtuvieron valores en el Grupo A, 10 (33,33%) en el Grupo B, 3 (10%) en el Grupo C, 4 (13,33%) en el Grupo D y 4 (13,33%) en el Grupo E.

Al aplicar la correlación de Pearson entre las diferentes categorías de la prueba y el grado de inflamación de la mucosa, se obtuvo una correlación negativa (-0,77) con el Grupo A, con una $p = 0,430$ que no fue estadísticamente significativa; y correlación positiva con los grupos B, C, D y E, la cual fue de 0,292 para el grupo B y de 0,209 para el grupo E con valores de $p = 0,002$ y $0,030$ respectivamente, los cuales son estadísticamente significativos.

Los resultados de la prueba del aliento en relación con el grado de inflamación de la mucosa se resumen en el Gráfico 8.

En relación a la actividad inflamatoria (presencia de polimorfonucleares), se realizó la correlación de Pearson entre los valores de la prueba del aliento y el grado de actividad, obteniendo una correlación de 0,411 con una $p < 0,01$ que fue estadísticamente significativa.

Al aplicar la correlación de Kendall (K) entre las diferentes categorías de la prueba del aliento y los hallazgos histológicos se encontraron los siguientes resultados:

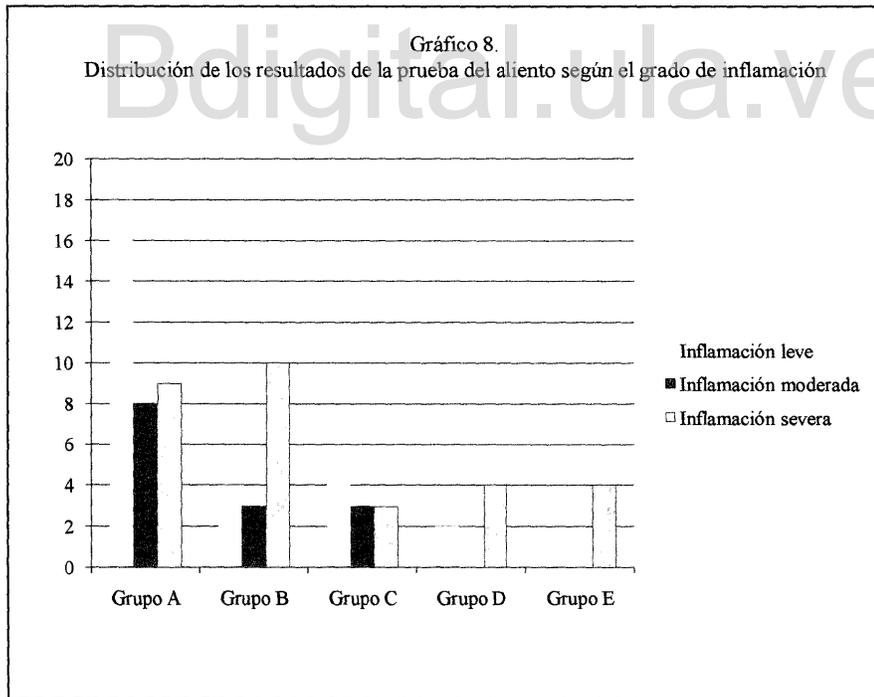
Con respecto a la atrofia gástrica se observó que de un total de 60 participantes, 33 (55%) alcanzaron valores de la prueba del aliento en el Grupo A (K: 0,165; $p = 0,08$), 13 (17,56%) en el Grupo B (K: -0,024; $p = 0,8$), 10 (16,66%) en el Grupo C (K: 0,112; $p = 0,247$), 3 (5%) en el Grupo D (K: -0,170; $p = 0,07$) y 1 (1,66%) en el Grupo E (**K: -0.316; p=0,001**).

En cuanto a la metaplasia intestinal, del total de 46 participantes, 23 (50%) obtuvieron valores de la prueba del aliento en el Grupo A (K: 0,026; $p = 0,789$), 8 (17,39%) en el Grupo B (K: -0,99; $p = 0,307$), 8 (17,39%) en el Grupo C (K: 0,060; $p = 0,536$), 3 (6,52%) en el Grupo D (K: -0,041; $p = 0,672$) y 4 (8,69%) en el Grupo E (K: 0,097; $p = 0,317$).

Con respecto a la hiperplasia linfoide gástrica, de un total de 29 casos, se encontró que 11 (37,93%) reportaron valores de la prueba en el Grupo A (K: -0,039; $p = 0,683$), 8 (27,58%)

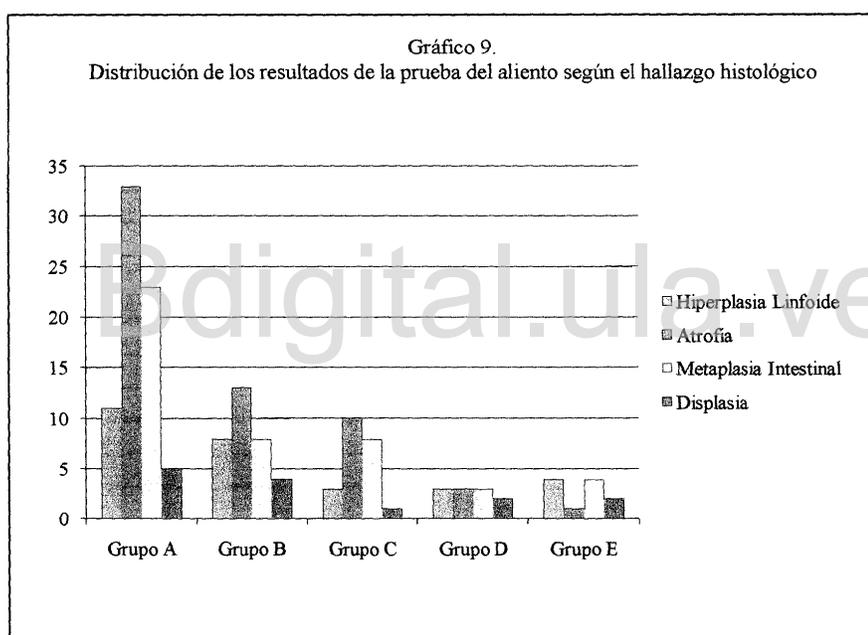
en el Grupo B (K: 0,81; p=0,402), 3 (10,34%) en el Grupo C (K: 0,007; p=0,942), 3 (10,34%) en el Grupo D (K: 0,091; p=0,346) y 4 (13,79%) en el Grupo E (K:0,224; p=0,020).

En relación a la displasia de bajo grado, se encontró que de un total de 14 casos, 5 (35,71%) obtuvieron valores de la prueba en el Grupo A (K:-0,086;p=0,375), 4 (28,57%) en el Grupo B (K:0,080; p=0,410), 1 (7,14%) en el Grupo C (K: -0,079; p=0,413), 2 (14,28%) en el Grupo D (K: 0,108; p=0,262) y 2 (14,28%) en el Grupo E (K:0,138; p= 0,154).



Con respecto a la displasia de alto grado, ésta se encontró en un solo participante cuyo resultado de la prueba del aliento fue de 4096 DPM (Grupo E) ($K:0,439; p=0,0001$).

Los resultados entre la prueba del aliento y las alteraciones histopatológicas se resumen en el Gráfico 9.



DISCUSIÓN

La infección por *H. pylori* y todo su espectro de enfermedad, han sido objeto de múltiples estudios a nivel mundial desde su descubrimiento en la década de los 80 hasta la actualidad, encontrando su principal importancia en el hecho de ser un agente carcinogénico. Los Andes venezolanos constituyen un área endémica de cáncer gástrico, con altas tasas de morbimortalidad ^(4, 28), motivado a ello, múltiples grupos de investigación tanto a nivel nacional como internacional han dirigido sus esfuerzos al estudio de ésta patología y sus factores de riesgo, entre los que se encuentra la infección por *H. pylori*. La distribución de ésta bacteria es heterogénea a nivel mundial, observándose baja prevalencia en los países desarrollados, y alta prevalencia en los países en vías desarrollo ⁽²⁾. En este estudio, se encontró una prevalencia cercana al 80%, un poco más alta que la reportada por Peraza ⁽²⁹⁾ en 1991, pero similar a la observada por el grupo de De Sousa ⁽³⁰⁾ en el 2004, la cual fue de un 75,5%. Estos resultados parecen indicar que la prevalencia de la infección por *H. pylori* ha venido aumentando en los últimos años, probablemente debido a la persistencia de condiciones higiénico dietéticas y socioeconómicas inadecuadas en los países en vías de desarrollo como el nuestro, a la baja calidad en la disposición de excretas, a la contaminación de los alimentos para el consumo humano, y a que la infección cada vez se adquiere a edades más tempranas.

El género no representa un factor de riesgo para adquirir la infección, ya que en ninguno de los estudios publicados previamente, ni en el presente, se evidencia una diferencia significativa entre hombres y mujeres.

Con respecto a los resultados de ambas pruebas, se encontró que del total de la muestra (108 participantes) 85 participantes (79%) resultaron positivos en la prueba “estándar de

oro” (biopsia gástrica) mientras que 80 participantes (74%) resultaron positivos para la prueba del aliento.

Al realizar el análisis estadístico, se obtuvo una sensibilidad del 87,05% para la prueba del aliento, y una especificidad del 73,91%, valores ligeramente menores a las encontradas en publicaciones previas que establecen un rango de sensibilidad y especificidad que oscilan entre el 90 y el 100% ^(17,21,22,23,24). El índice de Kappa encontrado tuvo un valor de 0,56, lo que quiere decir que se encontró una concordancia moderada entre ambas pruebas.

Estos hallazgos pudieran deberse a que nuestro estudio sólo evalúa la presencia del *H. pylori* en el antro gástrico, mientras que la prueba del aliento evalúa la totalidad de la mucosa gástrica, sin discriminar un segmento del estómago en particular.

A pesar de que en los estudios topográficos del estómago realizados por Genta y Graham ⁽⁹⁾ se demostró un 100% de sensibilidad en el diagnóstico de *H. pylori* con muestras de tejido tomadas sólo en el antro gástrico, es posible que en los últimos años debido al desarrollo de resistencia a los antimicrobianos y a los cambios en el microambiente del estómago, el *H. pylori* haya podido adquirir una distribución heterogénea y migrar desde el antro gástrico hacia el cuerpo y el fundus gástrico.

Se obtuvo un porcentaje de falsos positivos de 12,94% y de falsos negativos de 26,08%. Los casos que resultaron falsos positivos pueden estar relacionados con la presencia de bacterias productoras de ureasa en la cavidad bucal, aunque los datos clínicos para esta afirmación son limitados ⁽⁷⁾; también se han descrito resultados falsos positivos en los casos de metaplasia intestinal y reflujo duodenogástrico, ya que éstas condiciones permiten el crecimiento de otras bacterias diferentes a *H. pylori*, que pueden ser productoras de ureasa.

(12)

En cuanto a los falsos negativos, se han descrito en pacientes con baja carga bacteriana o en casos de vaciamiento rápido acelerado ⁽¹³⁾, aunque en la presente investigación se utilizó la solución de ácido cítrico como complemento para retardar el vaciamiento gástrico.

Del mismo modo, se han observado falsos negativos que están relacionados con la ingesta concomitante de medicamentos inhibidores de la ureasa como los inhibidores de la bomba de protones o las sales de bismuto; aunque en el presente estudio se excluyeron los pacientes que tuvieran como antecedente la ingesta de este tipo de medicamentos las cuatro semanas previas a la realización de las pruebas.

En cuanto a la sintomatología, encontramos que el 68% de los participantes sintomáticos fueron copositivos, siendo el principal síntoma referido por nuestros participantes la dispepsia, seguida por los síntomas sugestivos de enfermedad por reflujo gastroesofágico. En ambos grupos más del 50% de los participantes resultaron copositivos para la infección por *H. pylori* así como también resultaron positivos los participantes que refirieron rectorragia, estreñimiento, hiporexia y disnea, que son síntomas atípicos, que no se asocian a la infección por esta bacteria pero que probablemente se deban a alguna otra patología concomitante y que resultan positivos por la alta prevalencia encontrada en esta población. Del mismo modo, también observamos que el 83% de los participantes asintomáticos resultaron copositivos, lo que demuestra que una vez que el huésped adquiere la infección, ésta puede permanecer sin generar manifestaciones clínicas, pero sí alteraciones histológicas, ya que en la mayoría de estos participantes se encontró inflamación de la mucosa, con grados variables de actividad.

Al correlacionar los resultados de la prueba del aliento con la densidad histológica de la bacteria, se obtuvo una correlación de Pearson positiva (0,4), con una $p=0,0001$ que resultó estadísticamente significativa, lo que traduce que existe una relación lineal entre la cuantificación de la prueba y la densidad histológica de la bacteria, donde a mayores valores de la prueba, también se observa mayor valor en la densidad.

Al evaluar los hallazgos histológicos diferentes de la densidad, representados principalmente por lesiones preneoplásicas como la atrofia gástrica y la metaplasia intestinal, con los resultados de la prueba del aliento, se observó que todos los casos que fueron copositivos presentaron inflamación crónica (leve, moderada o severa), con grados variables de actividad inflamatoria.

Al correlacionar tanto el grado de inflamación de la mucosa, como la actividad inflamatoria con los resultados de la prueba del aliento, se obtuvo una correlación de Pearson positiva en ambos casos, (0,395 y 0,411 respectivamente), con valores de p menores a 0,01 que son estadísticamente significativos y que sugieren que también existe una relación lineal entre estas variables, donde a mayor valor de la prueba hay mayor grado de inflamación de la mucosa y mayor actividad inflamatoria.

Al evaluar cada hallazgo histológico por separado y compararlo con los resultados de la prueba, se aplicó la correlación de Kendall y solamente se encontraron valores estadísticamente significativos entre la atrofia gástrica y el grupo E (4000-4999 DPM), en donde se observó una correlación negativa ($K:-0.316$; $p:0,001$). Esto revela que valores altos de la prueba no se correlacionan con la presencia de atrofia gástrica, lo que pudiera explicarse porque debido a la disminución en el número de glándulas normales del epitelio

en la atrofia gástrica, se perdería el microambiente necesario para el desarrollo bacteriano, y por lo tanto se observaría una actividad más baja de la ureasa bacteriana.

Del mismo modo, se obtuvo un valor estadísticamente significativo entre la hiperplasia linfoide gástrica y el mismo grupo (Grupo E), siendo en este caso positiva (K:0,224). Esto indica que a mayores valores de la prueba del aliento, la presencia de hiperplasia linfoide gástrica es mayor. Este es un interesante hallazgo de esta investigación, que sugiere que en los pacientes en quienes se encuentran valores elevados en la prueba del aliento no sólo hay mayor densidad bacteriana, sino que también la respuesta inmunológica en la mucosa gástrica está aumentada y se expresa con la aparición de hiperplasia linfoide.

Bdigital.ula.ve

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el Estado Mérida, esta investigación constituye el primer estudio en el que se planteó como objetivo principal evaluar la concordancia de la prueba del aliento con el “estándar de oro” en el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en una población de alta prevalencia para este microorganismo, donde el cáncer gástrico es una entidad endémica y por lo tanto un problema de salud pública.

La alta prevalencia encontrada de la infección pone de manifiesto que a pesar de que la población de Mucuchies se encuentra aproximadamente a 3000 msnm, ésta no difiere de la encontrada en otras poblaciones venezolanas incluso en pacientes asintomáticos.

En este estudio, se encontró una concordancia moderada entre la prueba del aliento y la biopsia gástrica según el índice de Kappa. Este valor se podría corregir en investigaciones futuras al tomar las muestras de tejido en cada uno de los diferentes segmentos del estómago, para garantizar que el mismo sea evaluado en su totalidad y evitar así posibles errores de muestreo.

Sin embargo, a pesar de encontrar una concordancia moderada, al establecer las correlaciones estadísticas entre las variables, se logró evidenciar que los valores cuantitativos de la prueba del aliento guardan una relación lineal estadísticamente significativa con la densidad histológica, el grado de inflamación de la mucosa, la actividad inflamatoria, la presencia de hiperplasia linfoide, atrofia gástrica y de displasia de alto grado, por lo que finalmente se llega a la conclusión de que la prueba del aliento cuantitativa podría ser una herramienta útil en la práctica clínica diaria, no sólo para establecer el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, sino para inferir la magnitud de la lesión de la mucosa gástrica, sobre todo en aquellos pacientes en quienes por alguna razón

no sea posible realizar la endoscopia digestiva superior con toma de biopsia, aunque ésta continúe siendo el método diagnóstico más sensible y más específico.

Se recomienda que la investigación clínico epidemiológica acerca de la infección por *H.pylori* en esta población se mantenga en forma activa, para tratar de establecer las razones por las cuales a pesar de los múltiples tratamientos con antibióticos para erradicarlo y del mayor acceso actual a los estudios endoscópicos, la prevalencia de esta infección continúa siendo elevada.

Además, deben establecerse programas de pesquisa en las poblaciones de riesgo ya que como fue demostrado en este estudio, la infección se encuentra presente en pacientes asintomáticos, en donde el daño de la mucosa gástrica puede progresar en forma silente hasta alcanzar las consecuencias más severas de esta patología como lo son el Adenocarcinoma o el Linfoma "MALT".

En tal sentido, y considerando que en la mayoría de los casos evaluados se encontraron lesiones preneoplásicas, se recomienda instaurar tratamiento erradicador en cada uno de los pacientes positivos (trabajo en curso), y realizar un seguimiento estricto de la evolución de la enfermedad.

También es importante recomendar programas de educación para la salud en la población de Mucuchíes y sus zonas vecinas, con respecto a la manipulación de los alimentos para consumo humano, la disposición de excretas, y la calidad del agua utilizada en los sistemas de riego, ya que se considera que éste es uno de los eslabones más importantes para adquirir la infección, y que la misma sea endémica en esta población.

Se considera necesaria una investigación epidemiológica meticulosa que evalúe las condiciones ambientales, higiénicas y dietéticas de los habitantes de Mucuchíes, para tratar

de determinar la fuente principal de la infección y de ésta manera implementar estrategias de saneamiento que interrumpan el ciclo vital de la bacteria y por lo tanto impidan la progresión de la enfermedad.

Bdigital.ula.ve

REFERENCIAS

1. Kuipers, E. (2006). *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Helicobacter*.11, (Suppl 1): 52-57.
2. Mitchell, H.(2002). Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 7, (Suppl 1): 8-16.
3. Suerbaum, S.(2002). *Helicobacter pylori* infection. *New England Journal of Medicine*. 347, 15: 1175-1186.
4. Domínguez, M. (2002). Short report: socioeconomic and seasonal variations of *Helicobacter pylori* infection in patients in Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 66, 1: 49-51.
5. González, G. (1999). Patologías gastroduodenales asociadas a la infección por *Helicobacter pylori*. *IX Congreso Venezolano de Bioanálisis. XI Jornadas Científicas de la Sociedad de Bioanalistas Especialistas*. Pág 20.
6. Gemmato, AM. (2005). Relación entre infección por *Helicobacter pylori* y lesiones preneoplásicas gástricas. *GEN*. 59,2:93-98.
7. Gisbert, J.(2004) Review article: ¹³C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection- a critical review. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 20, 1001-1017.
8. Zúñiga, J.(2006). Diagnostic utility of Invasive tests and serology for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in different clinical presentations. *Archives of Medical research*. 37, 123-128.

9. Hazell, S. (1987). *Campylobacter pyloridis* gastritis II: distribution of bacteria and associated inflammation in gastroduodenal environment. *American Journal of Gastroenterology*. 81, 297-301.
10. Genta, R. (1994). Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointestinal Endoscopy*. 40,3: 25-32.
11. Satoh, K. (1998) Biopsy sites suitable for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the assessment of the extent of atrophic gastritis. *American Journal of Gastroenterology*. 93, 4: 569-573.
12. Moncayo, J.(2006). Comparación de métodos diagnósticos en la infección por *Helicobacter pylori* en Quindío Colombia. *Colombia Médica*. 37,3: 203-212.
13. Graham, D. (1987) *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the ¹³C-urea breath test. *Lancet*. 1, 1174-7.
14. Urita ,Y. (2000). Endoscopic ¹³C-urea breath test. *Digestive Endoscopy*. 12, 29-32.
15. Wong, W. (2003). A rapid release 50 mg tablet based ¹³C urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 17, 253-257.
16. Peng, N. (2000). A 15- minute ¹³C urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with non ulcer dyspepsia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 15, 284-289.
17. Leodolter, A. (1999) Validity of a modified ¹³C urea breath test for pre and post treatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the routine clinical setting. *The American Journal of Gastroenterology*. 94, 8: 2100-2104.

18. Epple, H. (1997). ^{13}C Urea breath test in *Helicobacter pylori* diagnosis and eradication: Correlation to histology, origin of false results and influence of food intake. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 32, 308-314.
19. Pérez Páramo, M. (1998). La prueba del aliento con urea marcada para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. *Revista Española de Medicina Nuclear*. 17,6: 455-467.
20. Domínguez, J.(1997). A citric acid solution is an optimal test drink in the ^{13}C urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 40, 459-462.
21. Graham, D.(1999). Citric acid as the test meal for the ^{13}C urea breath test. *American Journal of Gastroenterology*. 94, 5:1214-1217.
22. Kobayashi, D.(2002). Gastric mucosal density of *Helicobacter pylori* estimated by real time PCR compared with results of urea breath test and histological grading. *J. Med. Microbiol*. 51, 305-311.
23. Vincent, P. (1999). ^{13}C urea breath test and gastric mucosal colonization by *Helicobacter pylori* in children: Quantitative relation and usefulness for diagnosis of infection. *Helicobacter*. 4, 4: 233-237.
24. Logan, R. (1991). Simplified single sample ^{13}C urea breath test for *Helicobacter pylori*: comparison with histology, culture and ELISA serology. *Gut*. 32: 12, 1461-1464.
25. Aguilar, C. (2007) Estudio de la prueba de la ureasa o test del aliento y correlación con biopsia gástrica para la detección de *Helicobacter pylori* en pacientes dispépticos del Hospital Nacional Cayetano Heredia-Lima. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 27: 172-176.

26. Montes, H. (2003). Evaluación de un test de ureasa líquido en la detección de *H. pylori*. *Acta de Gastroenterología Latinoamericana* . 33: 73-78
27. Andrew, A. (1994). Observer variation in the assessment of chronic gastritis according to the Sydney system. *Histopathology*. 25, 317-322.
28. Plummer, M. (2000). Helicobacter pylori and stomach cancer: A case control study in Venezuela. *Cancer Epidemiology, Biomark and Prevention*. 9, 961-965.
29. Peraza, S. (1991) Histologic study of *Helicobacter pylori* in 265 consecutive gastric biopsies. *GEN*. 45: 3, 163-166.
30. De Sousa, L. (2004). Características clínicas y epidemiológicas de la infección por *Helicobacter pylori* en una población de Los Andes venezolanos. *Revista de la Facultad de Farmacia*. 46:2, 2-7.

Bdigital.ula.ve