



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSTGRADO

**EFFECTIVIDAD DE TRES MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA
IDENTIFICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI EN CÁNCER
GÁSTRICO INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
NEOPLÁSICAS 2015-2018**

TESIS

PARA OPTAR

**EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA CON MENCIÓN EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTADO POR

JOSELYN REBECA SANCHEZ SIFUENTES

ASESOR

MTRO. JOSEPH JESÚS SÁNCHEZ GAVIDIA

LIMA, PERÚ

2021



Reconocimiento - No comercial

CC BY-NC

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**EFFECTIVIDAD DE TRES MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA
IDENTIFICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI EN CÁNCER
GÁSTRICO INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
NEOPLÁSICAS 2015-2018**

TESIS

**PARA OPTAR
EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA CON MENCIÓN
EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**PRESENTADO POR
JOSELYN REBECA SANCHEZ SIFUENTES**

**ASESOR
MTRO. JOSEPH JESÚS SÁNCHEZ GAVIDIA**

LIMA, PERÚ

2021

JURADO

Presidente: José Luis Pacheco De La Cruz, doctor en Derecho

Miembro: Luis Taxa Rojas, doctor en Medicina

Miembro: Ricardo Carreño Escobedo, maestro en Gobierno y Gerencia en Salud

A Dios; a mi padre Edison; a mi madre Blanca; a mis hermanas Janette, Jessica, Myriam y Susie; a mis amigos Alexander Chambilla, Daniel Liñan, Arturo Granados, Félix Málaga, Gili Carbajal y Ana Cecilia Gonzales, y a mis maestros

AGRADECIMIENTOS

A Carlos Castañeda Altamirano, médico oncólogo y máster en Genética y Biología Celular, por permitirme ser parte de su equipo de investigación para el proyecto financiado por FONDECYT bajo el convenio N.º 197 – 2015, y brindarme el apoyo necesario para realizar esta tesis.

A mis asesores de tesis, quienes, con su experiencia, conocimiento y motivación, me orientaron en la investigación.

A los todos docentes que, con su sabiduría, conocimiento y apoyo, motivaron a desarrollarme como persona y profesional en la Universidad de San Martín de Porres.

ÍNDICE

| | Págs. |
|-------------------------------|--------------|
| Portada | i |
| Jurado | ii |
| Dedicatoria | iii |
| Agradecimientos | iv |
| Índice | v |
| Resumen | vi |
| Abstract | vii |
| | |
| I. INTRODUCCIÓN | 1 |
| | |
| II. METODOLOGÍA | 6 |
| | |
| III. RESULTADOS | 10 |
| | |
| IV. DISCUSIÓN | 17 |
| | |
| CONCLUSIONES | 19 |
| | |
| RECOMENDACIONES | 20 |
| | |
| FUENTES DE INFORMACIÓN | 21 |
| | |
| ANEXO | |

RESUMEN

Objetivo: Determinar la efectividad de los métodos diagnósticos de histopatología con coloración convencional de hematoxilina eosina (H-E), histopatología con coloración especial de inmunohistoquímica (IHQ) para *Helicobacter pylori* (Hp) y reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real o cuantitativa (qPCR), para identificación de Hp en pacientes con cáncer gástrico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Metodología: Estudio cuantitativo, observacional, analítico, comparativo, transversal, retrospectivo. Muestra de 285. Muestreo: no probabilístico, por conveniencia. La detección de Hp: método de histopatología con coloración H-E, se realizó en la mucosa libre de cáncer; coloración especial de IHQ, se realizó tissue microarrays (TMA) de 4 a 12 muestras por lámina; método de qPCR, se tomó como positivo la presencia de 10 copias. Se utilizaron frecuencias, proporciones, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo y la curva ROC para evaluación de métodos diagnósticos. Como prueba estándar se consideró tener como positivo de dos a tres pruebas.

Resultados: De las 285 muestras, 177 (62.1%) resultaron positivos Hp, la prueba de histopatología convencional con coloración H-E, la coloración de IHQ y la qPCR tuvieron una sensibilidad de 87%, 86% y 85%, una especificidad de 89%, 95% y 79%; el AUC de la prueba ROC fue de 0.86, 0.883 y 0.806, respectivamente; mostrando que los tres métodos son efectivos.

Conclusión: Los métodos evaluados para el diagnóstico del Hp en este estudio mostraron tener una efectividad similar.

Palabras clave: Cáncer gástrico, *Helicobacter pylori*, pruebas diagnósticas

ABSTRACT

Objective: To determine the level of effectiveness of the diagnostic methods of histopathology with conventional H-E staining, histopathology with special staining of IHQ for Hp and qPCR for identification of Hp in patients diagnosed with gastric cancer from the National Institute of Neoplastic Diseases.

Methodology: A quantitative, observational, analytic, comparative, transversal, retro-prospective study. Sample of 285. The sampling: not probabilistic, for convenience. The detection of Hp with the histopathology method with conventional H-E staining was analyzed in areas of mucosa free of malignant neoplasia. For the evaluation of histopathology with special IHQ staining, TMA of 4 to 12 samples per sheet were performed. For the result of the identification of Hp with the qPCR method, the presence of 10 copies was taken as positive. Frequencies, proportions, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value and ROC curve were used to evaluate diagnostic methods. As standard test was considered to have 2 of 3 tests as positive.

Results: Of the 285 samples, 177 (62.1%) were positive for the identification of Hp, the conventional histopathology test with HE staining, the special staining of IHQ and the PCR, had a sensitivity of 87%, 86% and 85%, as well as a specificity of 89%, 95% and 79%, AUC results of ROC test were 0.86, 0.883 and 0.806 respectively; showing that the three methods are effective.

Conclusion: The methods evaluated for the diagnosis of Hp in this study were shown to have a similar effectiveness.

Key words: Gastric cancer, *Helicobacter pylori*, diagnostic test

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) es la neoplasia maligna que se ubica en el cuarto lugar de frecuencia a nivel mundial, con casi un millón de casos nuevos por año y la segunda en mortalidad con aproximadamente 700 mil muertes por año (1–3).

Según la OMS, en 2018, se presentaron 1 033 701 casos nuevos reportados y 782 mil muertes a nivel mundial, debido a esta enfermedad. A nivel de América Latina y el Caribe, hubo, en el mismo año, 67 mil casos nuevos y 51 mil muertes (4).

En Perú, el número de casos nuevos de CG, en 2018, según la OMS, fue de 5731 (4); a nivel de Lima, según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, en el último periodo reportado (2010-2012), se observó que el cáncer gástrico ha llegado a tener 4821 casos nuevos, con una tasa de incidencia de 17.1/100 000, en la que se observa 21.2/100 000 hombres diagnosticados. Ello ocupa el segundo lugar en frecuencia en varones, y en el sexo femenino, se hizo el diagnóstico en 13.8/100 000. Esta es la tercera neoplasia más frecuente en mujeres. También, se observó que es la causa de muerte más frecuente para ambos sexos con un total de 3437 muertes (13.3%) y una tasa de mortalidad para ambos sexos de 12.1/100 000; en hombres, 15.1/100 000 y en mujeres, 9.7/100 000 (2).

Según los reportes del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte (Trujillo), el CG es la cuarta neoplasia más frecuente en hospitalización, en el periodo 2007-2016 con un 9.70% de todos los pacientes hospitalizados (5), y con una tasa de incidencia del 12.3% en 2017; constituyó la tercera neoplasia más frecuente (6). Así mismo, en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur (Arequipa), en 2015, se registró un 8.78% de casos diagnosticados con CG y es la tercera neoplasia más frecuente (7).

Es por ello que una estrategia de salud preventiva es evaluar los factores de riesgo o de causalidad de esta enfermedad, para así eliminarlos o mantener un

control de ellos. Dentro de los factores de riesgo asociados para desarrollar cáncer gástrico, está el tabaquismo, obesidad, y consumo de nitratos, pero la infección con la bacteria Hp es la principal (8).

La bacteria Hp ha sido clasificada, en 1994, como un carcinógeno de clase I por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (1, 3, 9). Dentro de las patologías asociadas a este patógeno, se encuentran la dispepsia, gastritis, cáncer colorectal, linfomas, cáncer laríngeo/faríngeo, anemia ferropénica, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedades de la piel como rosácea, prurigo crónico, urticaria crónica y psoriasis, enfermedades del embarazo como la hiperémesis gravídica y preeclampsia y otros males en diferentes órganos (9).

Una de las características únicas que tiene el Hp es su capacidad para sobrevivir en el ambiente hostil del estómago, incluso por décadas, gracias a la incapacidad del huésped de eliminar la infección. Esta bacteria ha evolucionado de tal manera que, gracias al metabolismo de la urea, a través de la ureasa, logra generar un ambiente neutral que la envuelve, y así poder colonizar, incluso el medio ácido del estómago (3).

Se ha observado, en diferentes investigaciones, las propiedades patogénicas de las cepas de Hp, donde las cepas más virulentas se asociaron a un aumento en la patogenicidad, induciendo cambios morfológicos, vacuolización y degeneración de células cultivadas *in-vitro* (10).

La mayoría de las cepas de Hp expresan factores de virulencia que han evolucionado para afectar las vías de señalización del hospedero (3) han jugado un papel determinante en la colonización y severidad de la infección (9).

Dentro de los factores de virulencia, se ha descrito la isla de patogenicidad *cag* (*cag pathogenicity island - cag PAI*), un determinante de virulencia del Hp, que no solo induce gastritis, sino que aumenta el riesgo de tener gastritis severa, gastritis atrófica y cáncer gástrico distal. Además, dentro de ella, se codifica la proteína Cag-A (citotoxina asociada al gen A) (3), que es altamente inmunogénica y está presente en un 50 a 70% de las cepas de Hp (10). Sin

embargo, la patogénesis del Hp es multifactorial, ya que la presencia de cag-A coincide con la presencia de otros factores de virulencia como vac-A, bab-A y oip-A (9). Estos factores de virulencia se pueden detectar con el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la serología.

A nivel mundial, la infección por Hp es de aproximadamente un 60% en la población general, pero en pacientes con CG la infección llega al 84% aproximadamente. Es por ello que una forma de prevención de CG es que una vez hecho el diagnóstico de la infección por Hp, se debe de erradicar (1).

El diagnóstico tardío de cáncer gástrico se asocia a un déficit de síntomas específicos tempranos. La mayoría de los pacientes son diagnosticados cuando el cáncer ya invadió la *muscularis propria*, lo que hace que la tasa de supervivencia a cinco años sea baja (3).

Histológicamente, hay varias clasificaciones, una de las más usadas es la clasificación de Lauren que distingue dos variantes distintas de carcinoma gástrico. El primero es el cáncer gástrico tipo difuso, que consiste en la infiltración de células neoplásicas individuales que no forman glándulas; el segundo, el adenocarcinoma tipo intestinal que es el progreso de una serie de alteraciones que va desde la mucosa normal a gastritis superficial, gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia y adenocarcinoma; se caracteriza por la formación de glándulas en forma desordenada y con alteración de las células (3).

Para el diagnóstico de la infección por Hp se realizan procedimientos invasivos y/o no invasivos. Los invasivos incluyen endoscopia y biopsia; esta última puede ser sometida a un examen histológico, cultivo, PCR y/o la detección de la presencia de actividad de la ureasa. Dentro de las pruebas no invasivas, se encuentra la serología, detección de productos metabólicos de la hidrólisis de la urea en el aliento, orina o sangre y detección de antígeno en heces (SAT) (9,11).

Las pruebas no invasivas se usan en caso de *screening* en personas jóvenes con sospecha de gastritis o que tengan familiares diagnosticadas con la bacteria,

mientras que las invasivas están recomendadas en personas mayores de 45 años con presencia de vómitos, sangrado gastrointestinal y pérdida de peso (9).

Generalmente, se realiza el diagnóstico de la infección por Hp con el método de histopatología convencional (coloración hematoxilina eosina), sin embargo, en diferentes estudios se describen que adicionalmente se debería realizar coloraciones especiales tipo Giemsa, entre otros (9,11,12) ya que la tinción convencional tiene algunas limitaciones; además, también depende del entrenamiento del patólogo, proceso de coloración y otros factores que pueden dejar en duda el diagnóstico, ya que puede haber falsos positivos o falsos negativos; es por ello que es importante usar algún método adicional para el diagnóstico de Hp (11,13–15).

Otro método empleado, y que está descrito en diferentes estudios, es la coloración de IHQ específica para Hp, usado para aumentar la sensibilidad del diagnóstico de histopatología convencional, en el cual se observa, incluso, una mejor sensibilidad y especificidad en comparación a otras coloraciones histológicas (13, 16).

También, se ha descrito el uso de la PCR para el diagnóstico de Hp, sin embargo, no es usado de forma rutinaria, a pesar de que llega a tener una sensibilidad de casi el 100% y una especificidad del 100%. No obstante, esa prueba no llega a ser la prueba de oro (*gold standard*) (9, 11).

En el primer trimestre del año 2018, en el INEN, se realizó un estudio piloto de la tinción de IHQ para Hp en algunas muestras de mucosa gástrica, y se comparó con la histopatología convencional, observando que en varios casos hubo una discordancia entre los dos métodos. Al observar las diferencias en los resultados, mostrando similitud a lo señalado en la bibliografía, la técnica convencional de diagnóstico probablemente no sea suficiente para determinar la prevalencia real de la bacteria en nuestra realidad. Es por ello que el objetivo de este estudio fue determinar el nivel de efectividad de los métodos diagnósticos de histopatología con coloración convencional de H-E, histopatología con coloración especial de inmunohistoquímica para Hp y qPCR, para identificación de Hp en pacientes con

diagnóstico de cáncer gástrico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lo que ayudó a saber cuál de los métodos fue más certero para mejorar el diagnóstico e identificación de Hp, y así poder dar un tratamiento adecuado y oportuno a los pacientes con la finalidad de disminuir este factor de riesgo para cáncer gástrico.

II. METODOLOGÍA

2.1 Tipos y diseño

Se realizó un estudio cuantitativo, observacional, analítico, comparativo, transversal, retrospectivo.

2.2 Diseño muestral

Diseño muestral no probabilístico por conveniencia.

Población universo

Todos los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Población de estudio

Todos los pacientes con cáncer gástrico que se hayan atendido en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), en el periodo de mayo 2015 a agosto 2018 y que cumplieron los criterios de selección.

Tamaño de la muestra

El total de la población estudiada fue de 285.

Muestreo

El muestreo es no probabilístico, por conveniencia.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico que hayan sido operados de gastrectomía parcial o total, en el INEN, en el periodo de mayo del 2015 a agosto del 2018.

Con diagnóstico de carcinoma pobremente cohesivo (o similar), que hayan sido operados de gastrectomía parcial o total, en el INEN, en el periodo de mayo 2015 a agosto 2018.

Pacientes con diagnóstico de CG que hayan sido operados de gastrectomía parcial o total, en el INEN en el periodo de mayo 2015 a agosto 2018, se les haya hecho PCR para la identificación de Hp y se tenga acceso a sus muestras patológicas.

Criterios de exclusión

Los que han tenido diagnóstico de CG, hayan sido operados de gastrectomía parcial o total, en el INEN en el periodo de mayo 2015 a agosto 2018, que no hayan firmado el consentimiento informado para participar del proyecto de investigación.

Pacientes que hayan recibido tratamiento contra Hp, seis meses antes de tomada la muestra.

2.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Luego de tener la autorización del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, se procedió a hacer la búsqueda de pacientes en la base de datos del proyecto base.

Se realizó la lista de pacientes seleccionados, con sus respectivos números de patología.

Se hizo la búsqueda de láminas y tacos de parafina para su análisis. La detección de Hp con el método de histopatología con coloración convencional de hematoxilina-eosina y se analizó las zonas de mucosa libre de neoplasia maligna.

La evaluación de la presencia de Hp, con los métodos histopatológicos se basó en el Sistema Sydney para diagnóstico de gastritis (17).

Después de analizar las láminas, se seleccionó un área de mucosa libre de neoplasia maligna de 4 mm de diámetro, para la realización de TMA, de cuatro a 12 muestras por taco de parafina; luego, se les realizó la coloración especial de inmunohistoquímica, y se analizó las láminas según el Sistema Sydney para diagnóstico de gastritis.

El resultado de la identificación de Hp con el método de qPCR se obtuvo de la base de datos del proyecto de Investigación, en este estudio se tomó como positivo la presencia de 10 copias.

Los resultados se colocaron en una base de datos, junto con la información patológica.

Instrumentos de recolección y medición de variables

Se usó como instrumento de recolección de datos una lista de cotejo que contiene todas las variables necesarias que permitan las respuestas a los objetivos planteados, donde se especificó los siguientes datos: número de historia clínica, número de registro de anatomía patológica (AP), tipo histológico más frecuente, resultado de las pruebas diagnósticas y resultado final.

2.4 Procesamiento y análisis de datos

Las medidas de resumen de las variables:

Diagnóstico de Hp por histopatología con coloración convencional: Frecuencias y proporción, con un valor p : <0.001 .

Diagnóstico de Hp por histopatología con IHQ específica: Frecuencias y proporción, con un valor p : <0.001 .

Diagnóstico de Hp por qPCR: Frecuencias y proporción, con un valor p : <0.001 .

Tipo histológico de cáncer gástrico: Frecuencias y proporción.

Se evaluó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de cada prueba, además el empleo de la curva ROC

para evaluación de métodos diagnósticos. Para el cálculo de los verdaderamente positivos se consideró, para este estudio, como prueba estándar (*gold standard*) el tener un resultado positivo en dos de las tres pruebas.

Las fórmulas usadas para hallar la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{VP}}{\text{VP}+\text{FN}}$$

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{VN}}{\text{VN}+\text{FP}}$$

$$\text{VPP} = \frac{\text{VP}}{\text{VP}+\text{FP}}$$

$$\text{VPN} = \frac{\text{VN}}{\text{VN}+\text{FN}}$$

Donde: VP: verdaderos positivos, FN: falsos negativos, VN: verdaderos negativos, falsos positivos.

Para hallar las curvas ROC se utilizó el Intervalo de Confianza al 95%

Los programas utilizados fueron Excel, IBM SPSS versión 25 (IBM, EE. UU.) GNU GPL R versión 3.6.1 (GNU EE. UU.).

2.5 Aspectos éticos

Se firmó una declaración jurada dirigida al director del hospital donde se hizo un compromiso de confidencialidad de la información de los pacientes, y que la base de datos sería manejada exclusivamente por mi persona.

La tesis es parte de un proyecto de investigación financiada por FONDECyT bajo el convenio N°197-2015, el cual tiene un consentimiento informado, aprobado

por el Comité Institucional del INEN. Es por ello, que solo se incluyeron a los pacientes que hayan firmado este consentimiento informado.

III. RESULTADOS

En esta investigación, se estudiaron las muestras de 285 pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico, de las cuales, 177 (62.1%) (valor p: <0.001) resultaron positivos según la prueba estándar (*gold standard*) para la identificación de Hp que se tomó para este estudio (tabla 1).

Tabla 1. Resultados de prueba de histopatología convencional con coloración hematoxilina- eosina (H-E) (valor p: <0.001)

| Prueba | Prueba estándar | | Total |
|---------------------|-----------------|----------|-------|
| | Positivo | Negativo | |
| H-E positivo | 153 | 13 | 166 |
| H-E negativo | 24 | 95 | 119 |
| Total | 177 | 108 | 285 |

Del total de positivos, la prueba de histopatología convencional con coloración H-E identificó el Hp en un 86.4% (153) (valor p: <0.001), tal como se ve en la tabla 1 y la figura 1, la coloración especial de IHQ, en un 85.9% (152) (valor p: <0.001), según se aprecia en la tabla 2 y figura 2 y la PCR, en un 84.2% (149), de acuerdo a la tabla 3 y figura 3. Se tiene una sensibilidad de 87%, 86% y 85%, respectivamente, así como una especificidad de 89%, 95% y 79% (tabla 4 y figura 4).

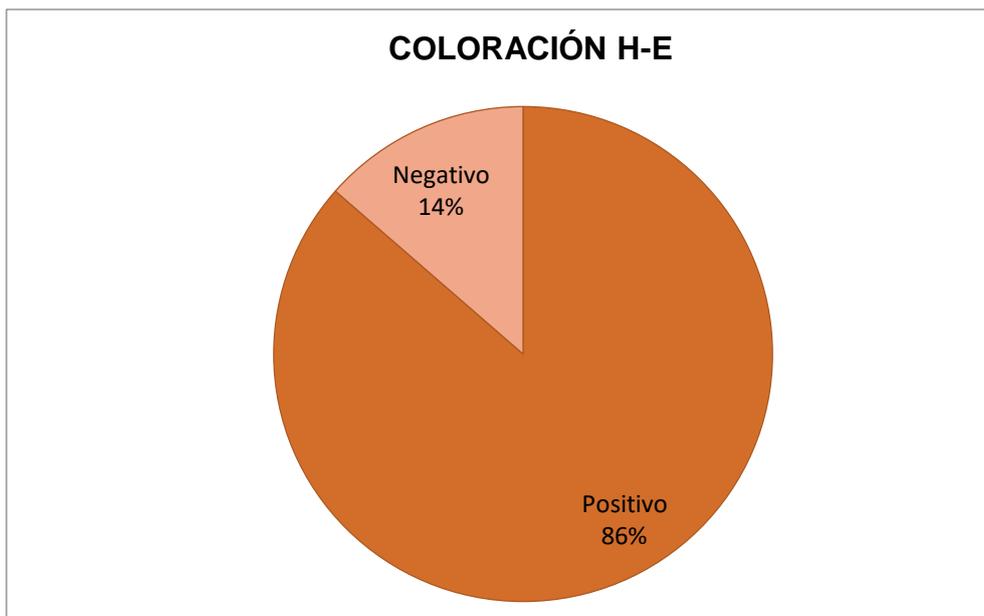


Figura 1. Resultados de prueba de histopatología convencional con coloración H-E versus incidencia total

Tabla 2. Resultados de prueba de histopatología especial con inmunohistoquímica (IHQ) (valor p: <0.001)

| Prueba | Prueba estándar | | Total |
|---------------------|-----------------|----------|-------|
| | Positivo | Negativo | |
| IHQ positivo | 152 | 6 | 158 |
| IHQ negativo | 25 | 102 | 127 |
| Total | 177 | 108 | 285 |

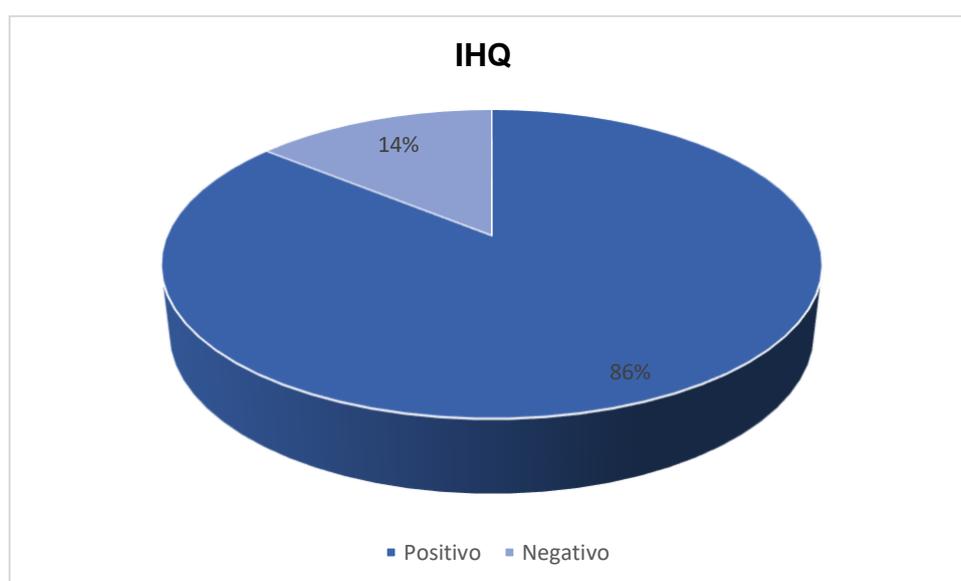


Figura 2. Resultados de la prueba de inmunohistoquímica versus incidencia total

Tabla 3. Resultados de prueba qPCR (valor p: <0.001)

| Prueba | Prueba estándar | | Total |
|---------------------|-----------------|----------|-------|
| | Positivo | Negativo | |
| PCR positivo | 149 | 24 | 173 |
| PCR negativo | 28 | 84 | 112 |
| Total | 177 | 108 | 285 |

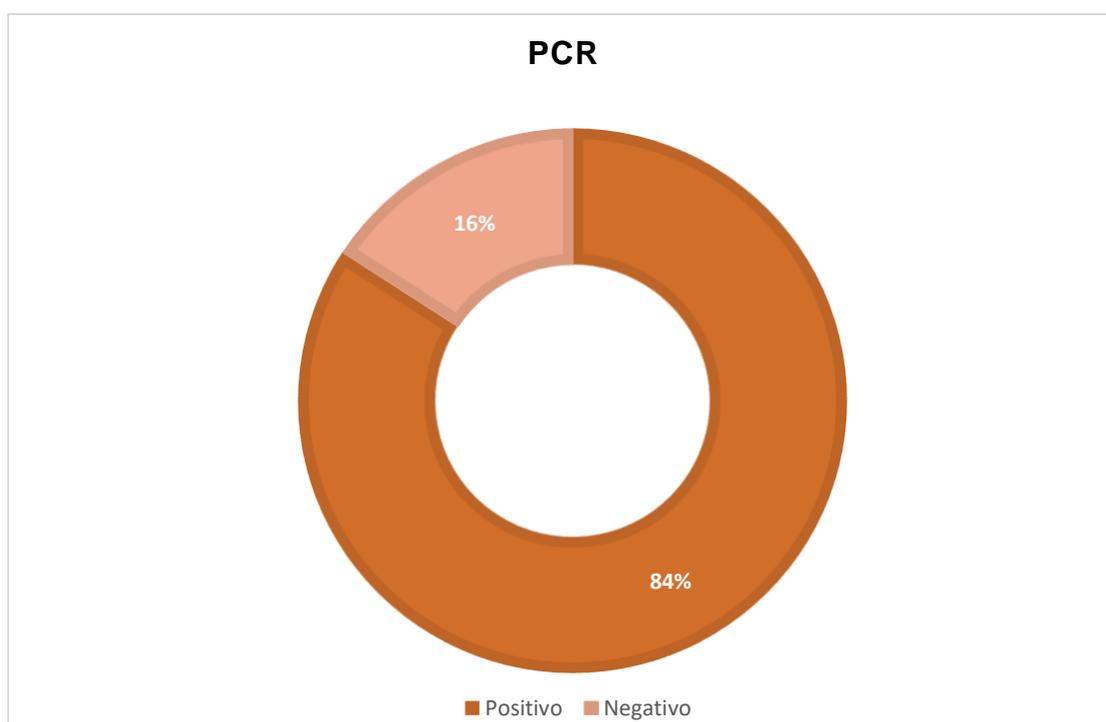


Figura 3. Resultados de prueba de PCR versus incidencia total

Tabla 4. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo

| Prueba | Sensibilidad | Especificidad | VPP | VPN |
|------------|--------------|---------------|------|------|
| H-E | 0.87 | 0.89 | 0.93 | 0.8 |
| IHQ | 0.86 | 0.95 | 0.97 | 0.81 |
| PCR | 0.85 | 0.79 | 0.87 | 0.75 |

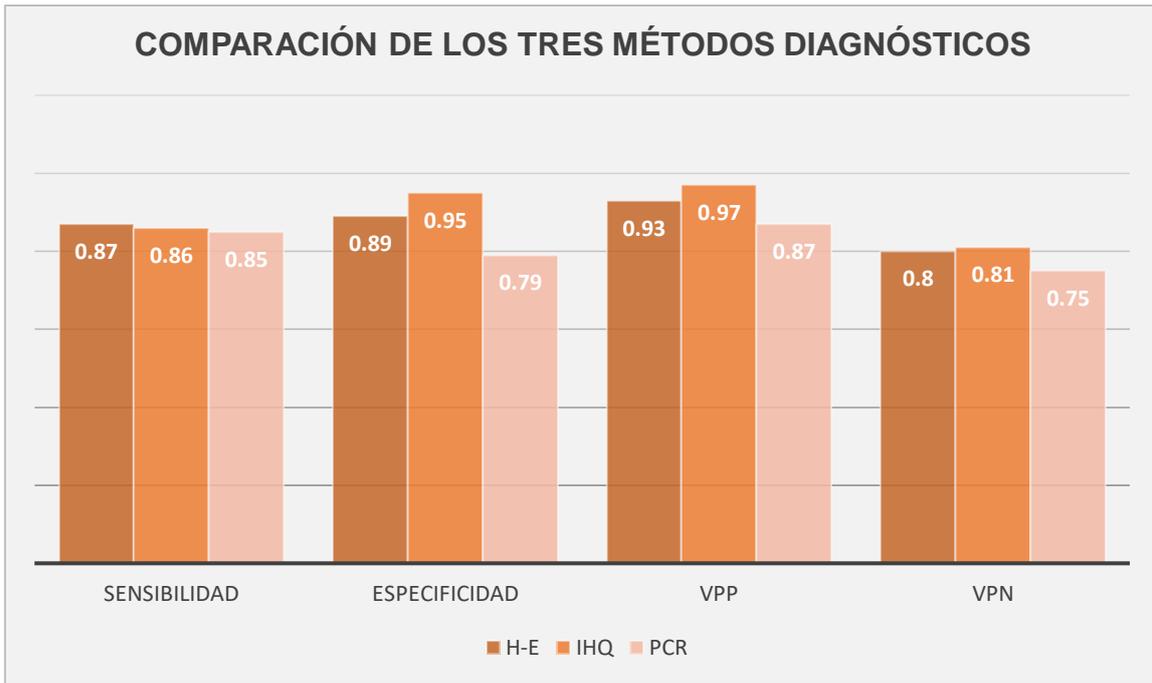


Figura 4. Comparación de efectividad de los tres métodos diagnósticos

Los resultados del AUC de la prueba ROC fueron de 0.86 de la histopatología con coloración H-E (figura 5), 0.883 de la histopatología con coloración especial de IHQ (figura 6) y 0.806 de la PCR (figura 7), con un intervalo de confianza al 95% (tabla 5).

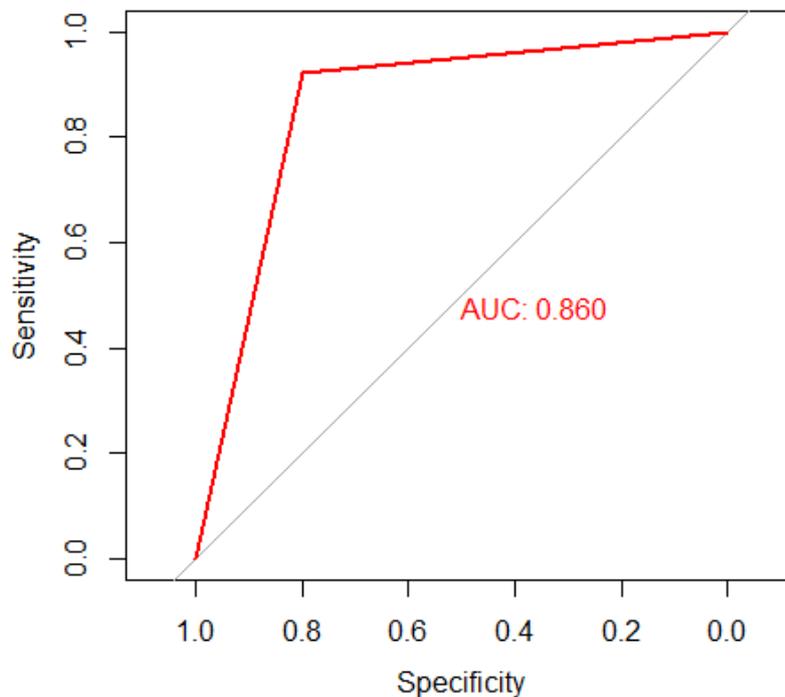


Figura 5. Curva ROC H-E

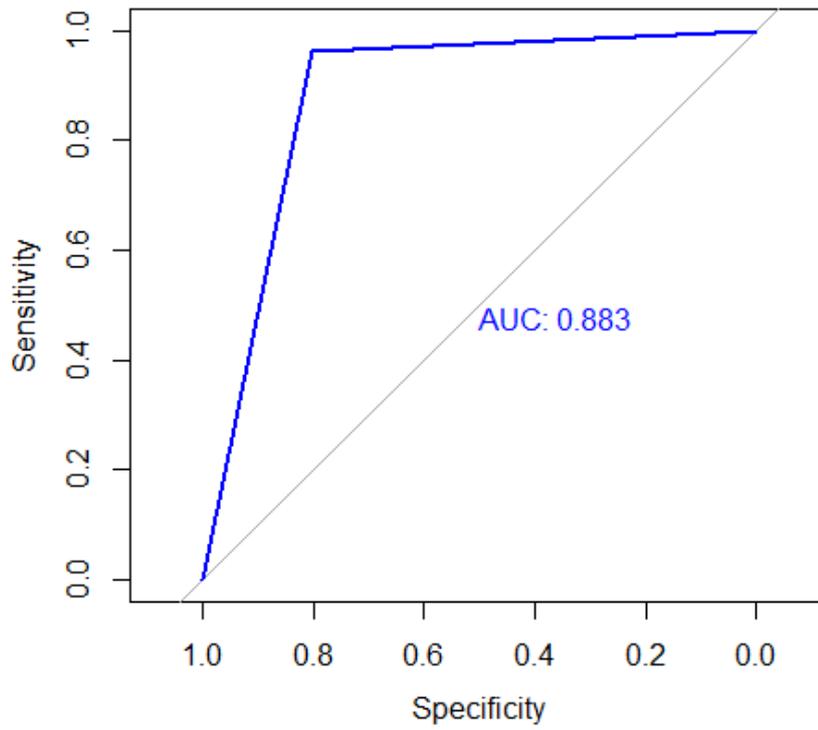


Figura 6. Curva ROC IHQ

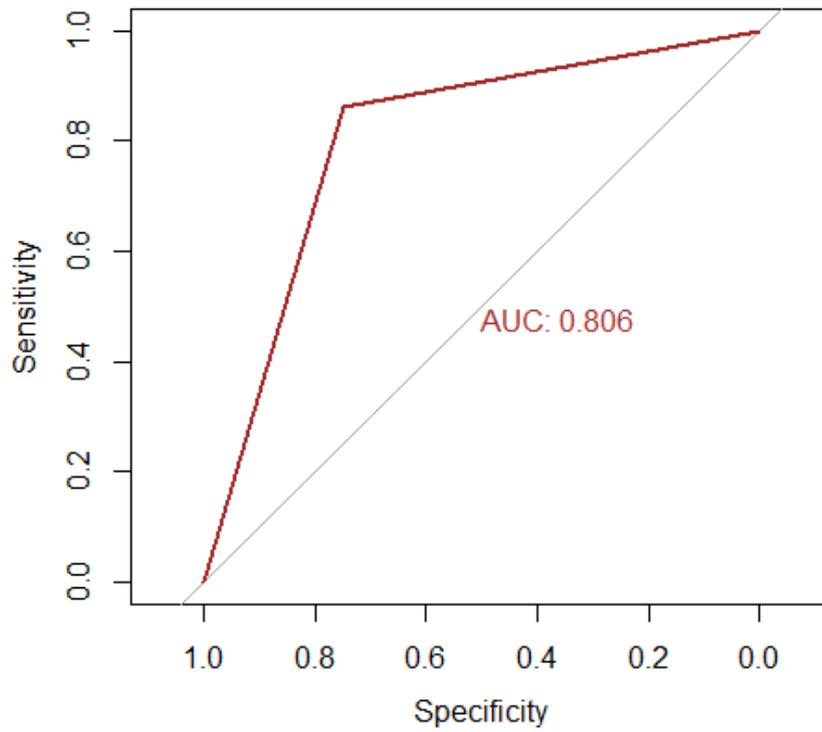


Figura 7. Curva ROC qPCR

Tabla 5. Valor del Área Bajo la curva e intervalo de confianza

| | HE | IHQ | PCR |
|--------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| AUC | 0.86 | 0.8826 | 0.8056 |
| Intervalo de Confianza al 95% | 0.8184-0.9016 | 0.8448-0.9204 | 0.7578-0.8535 |

Dentro de los tipos histológicos, según Lauren (tabla 5), el más frecuente de todos los casos evaluados fue el tipo intestinal con un 46% (132 casos), seguido del tipo difuso con un 34% (97 casos) y el tipo mixto con 20% (56 casos) (figura 8).

Tabla 6. Tipos histológicos según Lauren y condición de Helicobacter pylori (Hp)

| Tipo Histológico | Hp (+) | Hp (-) | Total |
|-------------------|--------|--------|-----------|
| Intestinal | 79 | 53 | 132 (46) |
| Difuso | 62 | 35 | 97 (34) |
| Mixto | 36 | 20 | 56 (20) |
| Total | 177 | 108 | 285 (100) |

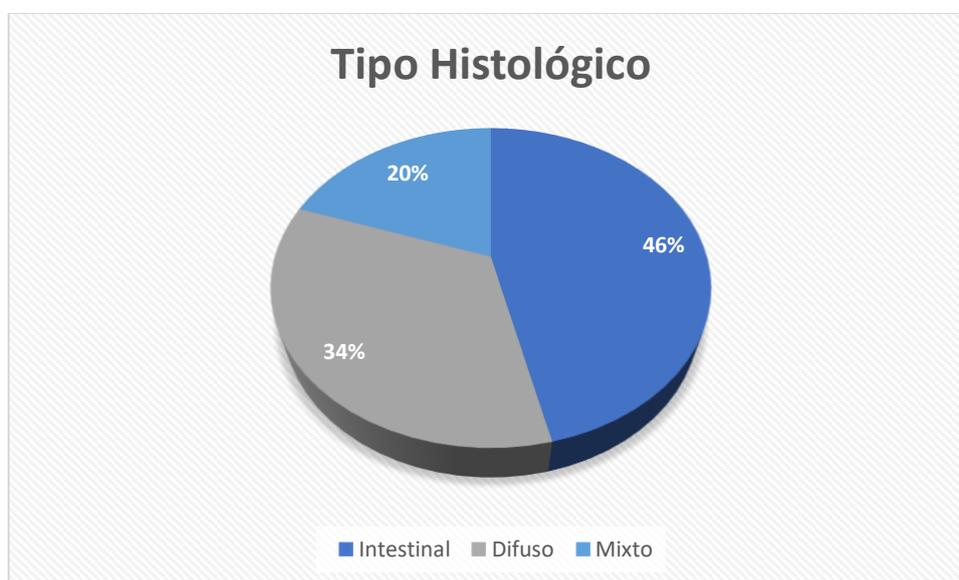


Figura 8. Tipo histológico según Lauren

En cuanto a los casos Hp positivos, vemos que el tipo histológico más frecuente fue el intestinal con un 45%, luego el difuso con 35% y, por último, el mixto con un 20% (figura 9).

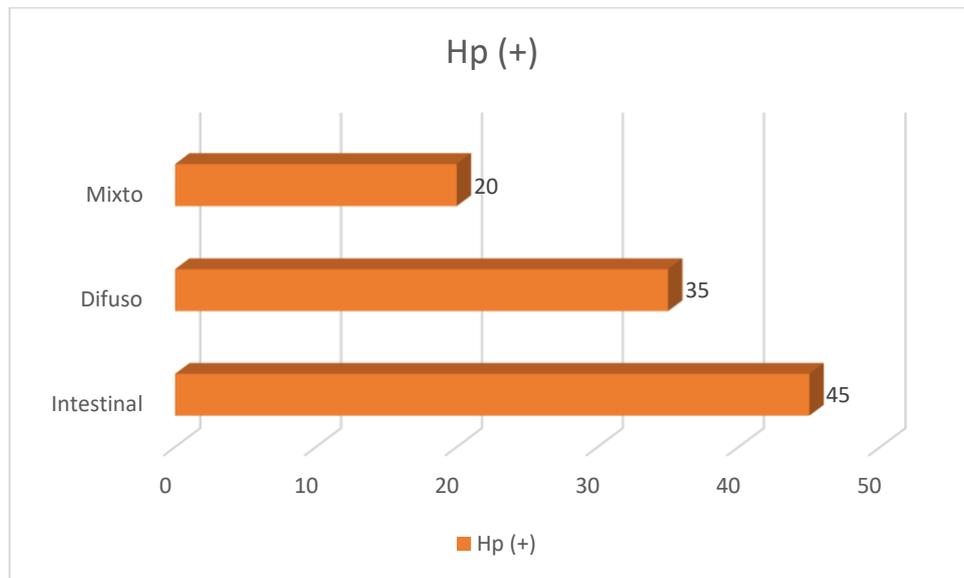


Figura 9. Presencia de Hp según tipo histológico

IV. DISCUSIÓN

Este estudio la hipótesis nula de la investigación: No hay diferencia entre la efectividad para el diagnóstico de Hp del método de PCR en tiempo real, el método de histopatología con coloración convencional de hematoxilina-eosina y la histopatología con coloración especial de inmunohistoquímica para Hp, ha sido aceptada, ya que la IHQ demostró tener una efectividad similar que la PCR.

Al comparar los resultados de Cosgun et al., donde la histopatología tuvo resultados similares que la PCR con un 87% versus un 84%, encontramos un parecido con los resultados obtenidos (18).

Cabe recalcar que las evaluaciones tanto histológicas como de qPCR se hicieron en tejido libre de cáncer; es por ello, que se puede hacer la comparación de las pruebas descritas. Sin embargo, cuando un paciente llega a la consulta por primera vez y al realizarle la endoscopia se le encuentra una lesión en el estómago, las biopsias obtenidas son de esta, en cuyo caso la detección de Hp queda en segundo plano; en este caso, ya que el epitelio gástrico presenta una alteración significativa, el diagnóstico de Hp solo se podría llevar a cabo con qPCR, especialmente si hay sangrado activo, como ya lo demostró Wang et al. y Saez et al., al detectar el Hp en diferentes estados clínicos, donde la mejor prueba para diagnosticar Hp en pacientes con hemorragia digestiva alta fue la qPCR, así como la evaluación post erradicación, sin embargo, también encontró que el mejor método para detectar Hp en pacientes gastrectomizados fue la histopatología, tal cómo se encontró en el presente estudio (12, 19).

Es por ello, que antes de determinar la prueba diagnóstica, el paciente debe ser evaluado adecuadamente por el gastroenterólogo y él debe determinar qué método diagnóstico es más apropiado para el paciente. Garza-Gonzales et al. y Lopes et al. recomiendan que la histopatología sea la prueba de inicio, ya que a pesar de que los resultados pueden variar según el patólogo, gracias a ella se pueden diagnosticar otras patologías que puedan estar afectando al paciente, y

una vez erradicado, la reevaluación hacerla con PCR, ya que con ella además se puede detectar resistencia bacteriana (14, 20) .

Sin embargo, los resultados obtenidos difirieron de los que describieron Patel et al. y Khalifehgholi et al., quienes encontraron que la PCR demostró tener mejor especificidad y una sensibilidad que la histopatología para la detección del Hp (21) (11). En el caso de Pourakbari et al., describieron que la histopatología mostraba la misma precisión que la PCR para el diagnóstico de HP (22).

CONCLUSIONES

Los métodos evaluados para el diagnóstico del Hp en este estudio mostraron tener una efectividad similar. La histopatología con coloración de IHQ con una AUC de 0.88, seguido del método de histopatología convencional con una AUC de 0.86, y a la qPCR con una AUC de 0.80.

La prevalencia de Hp en pacientes con cáncer gástrico, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, fue de 62.1% con 177 casos positivos del total de 285 pacientes evaluados.

El tipo histológico de cáncer gástrico más frecuente en pacientes con presencia de Hp, fue el intestinal con un 45% con 79 casos del total de 177 casos positivos.

RECOMENDACIONES

En este estudio, se demostró que la prueba de histopatología con coloración especial de IHQ mostró resultados similares a la PCR, por lo que se recomendaría este método para el uso rutinario en diagnóstico de Hp dentro de los laboratorios de patología, ya que se puede tener más accesibilidad a ella.

Al ser este un estudio observacional, podría ser una base para un estudio posterior tipo experimental con aleatorización en una población controlada y aumentar el número de muestras.

El método de histopatología convencional es observador dependiente, por lo que para evitar un posible sesgo, se debería contar con la evaluación de las muestras por dos o más patólogos y así observar la variabilidad que está descrita en la literatura (20).

En el caso del análisis de la qPCR, se recomienda que la persona que haga la prueba sea la misma; así, evitamos posibles falsos negativos que pudieron haber ocurrido por el procesamiento de las muestras.

Otra recomendación sería usar otro método adicional como el test rápido de ureasa, el cual no es usado habitualmente en los hospitales a nivel nacional.

Por último, ya que cada tipo histológico tiene una fisiopatología distinta sería útil realizar un análisis adicional entre la relación de la efectividad del método diagnóstico con el tipo histológico del cáncer gástrico.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: Epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res.* 2018;10:239–48.
2. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas/MINSA. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010-2012 [Internet]. Lima, Peru; 2012. Available from: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3774.pdf>
3. Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. Helicobacter pylori and gastric cancer: Factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(4):713–39.
4. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Mery L, Piñeros M, Znaor A, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. [Internet]. Vol. 876. Lyon, France; 2018. Available from: <http://gco.iarc.fr/today>
5. Yache Cuenca E, Morales Urtecho M. Registro Hospitalario en el Instituto Regional de enfermedades neoplásicas (IREN)-Norte [Internet]. 2017. Available from: <http://www.irennorte.gob.pe/pdf/epidemiologia/INFORME-RHC-IREN-NORTE-2007-2016.pdf>
6. Corasma Uñurucu V. INDICADORES HOSPITALARIOS 2017 IREN NORTE [Internet]. Trujillo, La Libertad; 2018. Available from: <http://www.irennorte.gob.pe/pdf/estadistica/IGH2017.pdf>
7. Cano Álvarez M, Tapia Hurtado K, Chambi Huillca W. REGISTRO DE CÁNCER HOSPITALARIO IREN SUR, 2015 [Internet]. Arequipa; 2015. Available from: <http://www.irensur.gob.pe/index.php/control-del-cancer/epidemiologia>
8. Rivas-Ortiz CI, Lopez-Vidal Y, Arredondo-Hernandez LJR, Castillo-Rojas G. Genetic Alterations in Gastric Cancer Associated with Helicobacter pylori Infection. *Front Med.* 2017;4(May):1–12.
9. Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: An updated view of Helicobacter pylori pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J*

Gastroenterol. 2014;20(36):12781–808.

10. Kusters JG, Vliet AHM van, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;21(3):19–25.

11. Khalifehgholi M, Shamsipour F, Ajhdarkosh H, Daryani NE, Reza Pourmand M, Hosseini M, et al. Comparison of five diagnostic methods for *Helicobacter pylori*. *Iran J Microbiol.* 2013;5(4):396–401.

12. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SSW, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol.* 2015;21(40):11221–35.

13. Vaira D, Holton J, Menegatti M, Ricci C, Gatta L, Geminiani A, et al. Invasive and non-invasive tests for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;14(s3):13–22.

14. Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection - Recent developments in diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9299–313.

15. Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Ann Transl Med* [Internet]. 2015;3(1):1–8. Available from: www.atmjournals.org

16. Miftahussurur M, Yamaoka Y. Diagnostic Methods of *Helicobacter pylori* Infection for Epidemiological Studies: Critical Importance of Indirect Test Validation . *Biomed Res Int.* 2016;2016:1–14.

17. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P, the Participants in the International Workshop on the Histopathology of Gastritis H 1994. Classification and Grading of Gastritis: The Updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1996;20(10). Available from: https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/1996/10000/Classification_and_Grading_of_Gastritis__The.1.aspx

18. Cosgun Y, Yildirim A, Yucel M, Karakoc AE, Koca G, Gonultas A, et al. Evaluation of non-invasive methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Asian Pacific J cancer Prev* [Internet]. 2016;17:8. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5454669/pdf/APJCP-17-5265.pdf>

19. Saez J, Belda S, Santibáñez M, Rodríguez JC, Sola-Vera J, Galiana A, et al. Real-time PCR for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding: Comparison with other classical diagnostic methods. *J Clin Microbiol.* 2012;50(10):3233–7.

20. Garza-González E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World J Gastroenterol.* 2014;20(6):1438–49.

21. Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: What should be the gold standard? *World J Gastroenterol.* 2014;20(36):12847–59.

22. Pourakbari B, Ghazi M, Mahmoudi S, Mamishi S, Azhdarkosh H, Najafi M, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by invasive and noninvasive tests. *Brazilian J Microbiol.* 2013;44(3):795–8.

ANEXO

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

| N.º de historia clínica | N.º de muestra de anatomía patológica | Tipo histológico (intestinal_1; difuso_2; mixto_3; no aplica_4) | Resultado por método (negativo_0; positivo_1) | | | Resultado final (negativo_0; positivo_1) |
|-------------------------|---------------------------------------|---|---|---------------------|------|--|
| | | | Coloración H&E | Inmunohisto química | qPCR | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |