

Abordaje de la infección por *Helicobacter pylori*

DIAGNÓSTICO

MICROBIOLOGÍA pág. 53

INDICACIONES TRATAMIENTO pág. 62

TRATAMIENTO 1.ª LINEA pág. 67

JAVIER P. GISBERT

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

Diagnóstico

Puntos clave

La histología no solamente demuestra la presencia del microorganismo, sino que informa sobre los cambios morfológicos de la mucosa gástrica, lo que representa una ventaja en relación con otros procedimientos.

El cultivo tiene como ventaja que tipifica el organismo y determina su sensibilidad frente a los agentes antibacterianos.

Entre las ventajas del test rápido de ureasa cabe destacar que es un método sencillo, barato y rápido. Y como inconveniente, su menor sensibilidad si se utiliza para confirmar la erradicación de *H. pylori*.

Se recomienda retrasar la prueba del aliento con ¹³C-urea al menos un mes desde la finalización del tratamiento antibiótico, y al menos 14 días desde que concluya la administración de inhibidores de la bomba de protones.

La técnica monoclonal de detección de antígeno de *H. pylori* en heces es más exacta que la policlonal, tanto para el diagnóstico previo al tratamiento como para la confirmación de la erradicación.

Para poder tratar la infección por *Helicobacter pylori*, en los casos en que esté indicado, se precisa, en primer lugar, efectuar un correcto diagnóstico. Tradicionalmente, los métodos diagnósticos de la infección por *H. pylori* se han dividido en directos e indirectos¹⁻⁷. Los primeros se basan en la demostración "directa" del microorganismo mediante el estudio de muestras obtenidas por biopsia gástrica. Son, por lo tanto, técnicas que requieren una endoscopia, por lo que generan incomodidad al paciente. Los métodos indirectos se basan en el estudio y la detección de ciertas características de la bacteria (por ejemplo, la capacidad de hidrolizar la urea, propiedad en la que se basa la prueba del aliento) o de la respuesta del sistema inmunitario (medición de anticuerpos específicos). Su ventaja primordial es su carácter no invasivo. A continuación se revisan brevemente y por separado los mencionados métodos diagnósticos.

Histología

La presencia del germen puede reconocerse con la tinción habitual de hematoxilina-eosina, aunque se demuestra más fácilmente con otras tinciones, como la de Giemsa (fig. 1). La histología no solamente demuestra la presen-

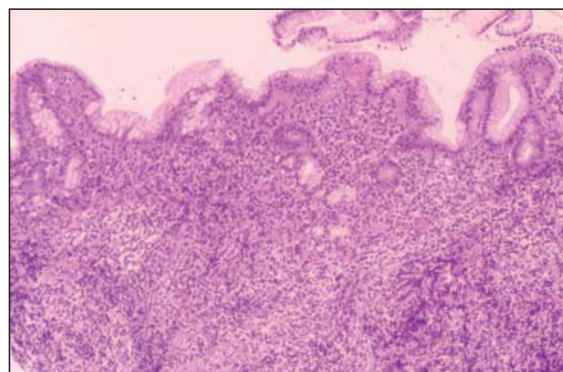


Figura 1. Obsérvense las formaciones bacilares de *H. pylori* adheridas a la luz glandular con la tinción de Giemsa. (Cortesía del Dr. Abascal).

cia del microorganismo, sino que informa sobre los cambios morfológicos de la mucosa gástrica, lo que representa una ventaja en relación con otros procedimientos (fig. 2). Razones de coste-beneficio aconsejan, según algunos autores, que la técnica no se utilice de forma habitual, sino que se reserve para los casos en los que el test rápido de ureasa (el método directo más barato) sea negativo.

Cultivo

Posee como ventaja que tipifica el organismo y determina su sensibilidad frente a los agentes antibacterianos (fig. 3). Esto tiene importancia tanto desde el punto de vista epide-

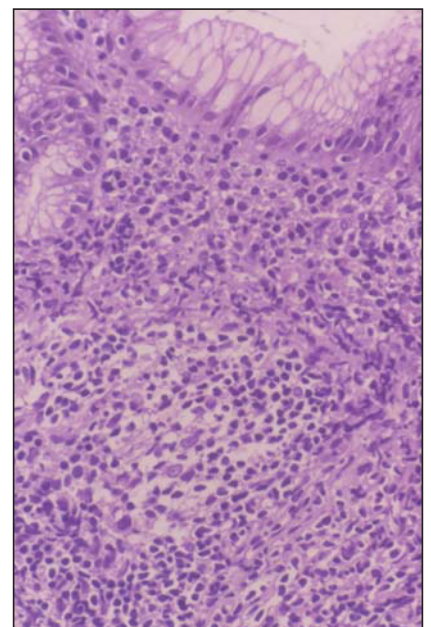


Figura 2. La histología no sólo informa de la presencia de *H. pylori* sino que muestra el tipo de lesión mucosa que ha causado. La imagen muestra una gastritis crónica superficial (hematoxilina-eosina). (Cortesía del Dr. Vera).

Lectura rápida



Los métodos diagnósticos de la infección por *H. pylori* se han dividido tradicionalmente en directos e indirectos: los primeros requieren la realización de una endoscopia, mientras que los segundos se basan en el estudio y la detección de ciertas características de la bacteria

La histología no solamente demuestra la presencia del microorganismo, sino que informa sobre los cambios morfológicos de la mucosa gástrica, lo que representa una ventaja en relación con otros procedimientos.

El cultivo, con una especificidad del 100% y una sensibilidad inferior a la de otras técnicas diagnósticas, tiene como ventaja que tipifica el organismo y determina su sensibilidad frente a los agentes antibacterianos.

Entre las ventajas del test rápido de ureasa cabe destacar que es un método sencillo, barato y rápido, mientras que tiene como inconveniente su menor sensibilidad si se utiliza para confirmar la erradicación de *H. pylori*. En la actualidad, la prueba del aliento con ^{13}C -urea se considera la técnica de elección para confirmar la erradicación de *H. pylori*.



Figura 3. El cultivo es un procedimiento altamente específico. Su utilidad fundamental es evaluar la sensibilidad del microorganismo a los diferentes antimicrobianos. (Cortesía del Dr. Ferrero).



Figura 4. La actividad ureasa de *H. pylori* modifica el pH del medio líquido que contiene urea y se produce un cambio de color. (Cortesía del Dr. Ducons).

miológico como para conocer el patrón de resistencia frente a distintos regímenes terapéuticos. Se trata de un procedimiento relativamente complejo y de elevado coste, con una especificidad del 100% y una sensibilidad inferior a la de otras técnicas diagnósticas. No es necesario utilizarlo de forma habitual si se considera la elevada eficacia del tratamiento empírico (sin conocer las resistencias bacterianas). Recientemente se ha propuesto un nuevo método diagnóstico que permite demostrar directamente la presencia de *H. pylori* sin necesidad de realizar una endoscopia. Este método, denominado “enterotest” o “prueba del hilo”, permite la realización de antibiogramas en las muestras obtenidas⁸. La técnica resulta potencialmente útil en algunas circunstancias, pero su aplicación debe ser más ampliamente validada antes de ser recomendada.

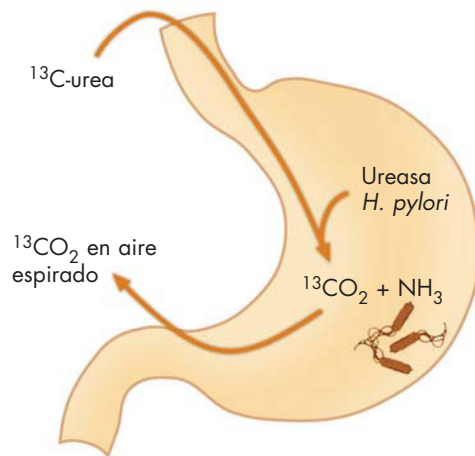


Figura 5. Fundamento de la prueba del aliento con urea marcada con ^{13}C .

Test rápido de ureasa

Consiste en poner en contacto una muestra de la mucosa con un medio líquido que contiene urea y un indicador de pH; si existe actividad de ureasa variará el pH del medio y se producirá un cambio de color (fig. 4). Entre sus ventajas cabe destacar que es un método sencillo, barato y rápido (es la única técnica que nos permite, con frecuencia, conocer en tan sólo 1 hora si se ha producido infección). Entre sus inconvenientes está su menor sensibilidad si se utiliza para confirmar la desaparición de *H. pylori* tras haber administrado tratamiento erradicador, por lo que en esta situación no debe emplearse como único método.

Prueba del aliento con urea marcada con ^{13}C o ^{14}C

Se basa en la capacidad de la ureasa producida por *H. pylori* para hidrolizar una solución de urea previamente marcada, bien con ^{13}C o ^{14}C . Si la bacteria está presente la actividad de ureasa desdobra el enlace ^{13}C -urea e incrementa la proporción del isótopo de carbono espirado (fig. 5). Para reducir el coste y la duración de la prueba existe en la actualidad un protocolo “europeo” que utiliza el método simplificado con ^{13}C -urea únicamente con 2 muestras (basal y a los 30 minutos) y ácido cítrico (con la intención de retrasar el vaciamiento gástrico y optimizar la absorción de urea). La utilización de ^{13}C comporta indudables ventajas, ya que se trata de un isótopo natural estable y no radiactivo, que puede utilizarse tantas veces como sea

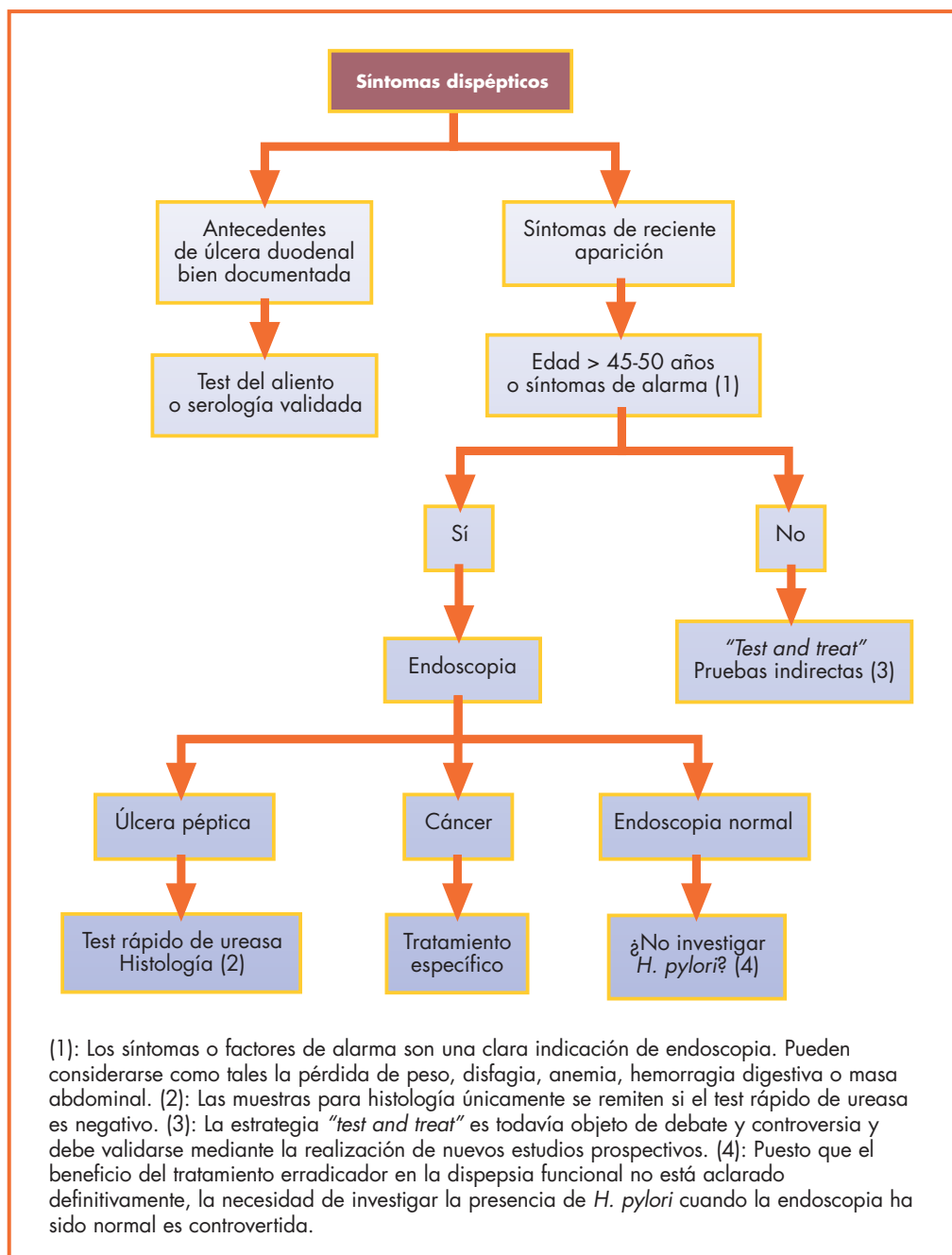


Figura 6. Estrategia diagnóstica de la infección por *H. pylori*.

necesario, incluso en niños y mujeres embarazadas. El empleo de antibióticos o inhibidores de la bomba de protones en los días previos a la realización de la prueba es una causa demostrada de resultados falsos negativos. Por ello, se recomienda retrasar la prueba al menos un mes desde la finalización del tratamiento antibiótico, y al menos 14 días desde que concluya la administración de inhibidores de la bomba de protones⁹. A diferencia de las pruebas serológicas, la prueba del aliento confirma de modo temprano la desaparición de *H. pylori* tras el tratamiento. De ahí que en la actualidad se deba considerar la técnica de elección para confirmar la erradicación.

Serología

Las técnicas serológicas únicamente indican una exposición previa al microorganismo, pero no discriminan entre personas con infección activa y enfermedad e individuos sanos con exposición previa a la infección. La técnica del enzoinmunoensayo (ELISA) es muy útil para realizar estudios epidemiológicos a gran escala. Los inconvenientes del ELISA son la difícil definición del "punto de corte" y la necesidad de su valoración en cada medio, por lo que se ha recomendado que toda técnica serológica se valide localmente antes de proceder a su uso habitual. Otro inconveniente de este

Lectura rápida



Se debe retrasar la realización de la prueba del aliento al menos un mes desde la finalización del tratamiento antibiótico y al menos 14 días desde que concluya la administración de inhibidores de la bomba de protones.

Las técnicas serológicas únicamente indican una exposición previa al microorganismo, pero no distinguen entre personas con infección activa y enfermedad e individuos sanos con exposición previa a la infección.

Los inconvenientes de la serología son: la difícil definición del "punto de corte", la necesidad de su valoración en cada medio y la latencia entre la desaparición de *H. pylori* y el descenso en los valores de anticuerpos.

Los denominados métodos de serología "rápida" han mostrado resultados subóptimos, por lo que su uso generalizado es cuestionable.

El test de antígeno en heces puede considerarse definitivamente un método fiable para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en pacientes que no reciben tratamiento.



Lectura rápida



No se recomienda el empleo de los métodos de detección de antígeno en heces antes de que hayan transcurrido 4 semanas desde la finalización del tratamiento antibiótico.

Ante un paciente con antecedentes bien documentados de úlcera duodenal, en el que se desconoce si hay infección, sería suficiente confirmar la presencia de *H. pylori* mediante una técnica indirecta (prueba del aliento o serología validada), obviando la necesidad de realizar una endoscopia.

El método diagnóstico para los pacientes con úlcera péptica complicada con hemorragia es similar al de la lesión ulcerosa no complicada, pero debe recordarse que el test rápido de ureasa posee una elevada tasa de resultados falsos negativos en presencia de hemorragia activa.

La prueba del aliento es el método de elección para confirmar la erradicación en la úlcera duodenal o en la dispepsia.

En el caso de la úlcera gástrica y el linfoma MALT (tejido linfoide asociado a mucosas) se debe realizar una endoscopia y se emplearán, por tanto, los métodos diagnósticos basados en la biopsia.



método viene determinado por la existencia de un período de latencia entre la administración del tratamiento erradicador y la evidencia de un descenso significativo en los valores de anticuerpos (aproximadamente 6 meses). Esto limita considerablemente la utilidad de esta técnica para confirmar la erradicación. En contraste, los resultados de la serología no están afectados por un tratamiento reciente con antibióticos o inhibidores de la bomba de protones. Se sabe que ambos pueden “aclarar” de manera temporal la infección por *H. pylori* e inducir un falso resultado negativo cuando se utilizan otros métodos diagnósticos. Recientemente han aparecido los denominados métodos de serología “rápida”, que utilizan sangre capilar en lugar de suero, obtenida mediante punción digital. Aunque el procedimiento comporta una mayor rapidez y facilidad de empleo, múltiples estudios han constatado resultados subóptimos¹⁰. A la luz de estos datos, y siguiendo las recomendaciones de diversas reuniones de Consenso nacionales e internacionales, es cuestionable el uso generalizado de este método¹¹⁻¹⁴.

Antígeno de *H. pylori* en heces

Como demuestra una reciente revisión sistemática de la literatura médica¹⁵, el test de antígeno en heces puede considerarse definitivamente como un método fiable para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en pacientes que no reciben tratamiento. Sin embargo, no todos los estudios obtienen resultados óptimos al evaluar la técnica policlonal de detección de antígeno en heces tras el tratamiento. La técnica monoclonal es más exacta que la policlonal, tanto para el diagnóstico previo al tratamiento como para la confirmación de la erradicación de *H. pylori*¹⁶. No se recomienda el empleo de estas pruebas antes de que hayan transcurrido 4 semanas desde la finalización del tratamiento antibiótico.

Elección entre los diferentes métodos de diagnóstico

Ya se han descrito los procedimientos de que se dispone en la actualidad para establecer el diagnóstico de infección por *H. pylori*. A continuación se expone la estrategia que se debe seguir, en función de la condición clínica subyacente¹ (fig. 6).

Paciente con antecedentes bien documentados de úlcera duodenal, en el que se desconoce si hay infección (porque el diagnóstico inicial se llevó a cabo por radiografía o porque no se obtuvieron biopsias en la endoscopia)

En este caso sería suficiente confirmar la infección mediante una técnica indirecta (prueba del aliento o serología validada), obviando la necesidad de realizar una endoscopia. Algunos autores sugieren que, en algunas circunstancias, se podría soslayar incluso la necesidad de la prueba diagnóstica. Aducen que hay *H. pylori* en prácticamente el 100% de los casos de úlcera duodenal no asociada al consumo de antiinflamatorios no esteroideos y que, por tanto, no resulta coste-efectivo verificar la presencia de infección. Este punto de vista es objeto de debate, pero su aplicación podría llegar a ser razonable cuando la accesibilidad a determinadas pruebas diagnósticas (endoscopia o test del aliento) es limitada o en aquellas áreas donde la serología no ha sido validada.

Paciente sin antecedentes de úlcera duodenal que acude al centro de salud con síntomas dispépticos de reciente aparición

Ante este caso debe considerarse, en primer lugar, que la naturaleza de los síntomas no permite discernir con precisión si el paciente tiene una úlcera péptica, un carcinoma o dispepsia funcional. Desde esta perspectiva, sólo la endoscopia proporciona una elevada seguridad en el diagnóstico. Si la endoscopia informa la presencia de una úlcera duodenal, el test rápido de ureasa (o en su defecto, la histología), confirmará la presencia de *H. pylori*. No obstante, cabría preguntarse si es siempre necesario realizar una endoscopia en un paciente con síntomas dispépticos. A modo de glosario, se puede resumir que la endoscopia es inexcusable en los enfermos sintomáticos con una edad relativamente elevada (p. ej., superior a 45-50 años) o ante cualquier síntoma de alarma (fig. 6). En los pacientes más jóvenes y sin ningún síntoma de alarma se ha planteado la posibilidad de probar una pauta distinta, basada en investigar la presencia de *H. pylori* mediante una prueba indirecta (serología o prueba del aliento) y tratarla si se confirma la infección (la denominada estrategia “test and treat”). Por supuesto, los pacientes que rechazan la endoscopia o que presentan una contraindicación formal para la toma de biopsias son subsidiarios de una prueba indirecta (test del aliento o serología) si se quiere investigar la presencia de infección.

El método diagnóstico para los pacientes con úlcera péptica complicada con hemorragia es similar al de la lesión ulcerosa no complicada.

Debe tenerse en cuenta que el test rápido de ureasa posee una elevada tasa de resultados falsos negativos en presencia de hemorragia activa¹⁷. Por tanto, ante un resultado negativo sería necesario confirmar la ausencia de infección mediante métodos indirectos.

¿Qué método diagnóstico se debe utilizar para confirmar la erradicación?

La respuesta a esta cuestión depende de la enfermedad de base. Así, en la úlcera duodenal o en la dispepsia (en el supuesto de que consideremos que esté indicada la erradicación) la prueba del aliento es el método de elección. Sin embargo, en el caso de la úlcera gástrica y el linfoma MALT (tejido linfoide asociado a mucosas) se debe realizar una endoscopia y se emplearán, por tanto, los métodos diagnósticos basados en la biopsia. ¿Debe confirmarse el éxito erradicador en todos los casos? La respuesta es claramente afirmativa en el caso de úlceras complicadas (puesto que si no se logra la erradicación habría que administrar tratamiento de mantenimiento con antisecretores), de úlcera gástrica (ya que la endoscopia de control resulta obligada para confirmar la cicatrización y descartar malignidad) y de linfoma MALT. Sin embargo, se ha sugerido que la confirmación de la erradicación no sería imprescindible en la úlcera duodenal no complicada y en el caso del paciente con dispepsia, en el que se resuelven los síntomas. Esta propuesta debe ser objeto de reflexión dado que todavía no se dispone de tratamientos con una eficacia del 100% y la persistencia de infección implica un riesgo considerable de recidiva y de complicaciones ulcerosas.

¿Qué actitud debe adoptarse ante un paciente con úlcera duodenal con persistencia o recidiva de los síntomas un tiempo después de confirmada la erradicación?

En este caso no es preciso realizar una nueva endoscopia. Basta con efectuar una

prueba del aliento y plantear un nuevo tratamiento erradicador si se confirma la persistencia de infección.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Gisbert JP. Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. Rev Clin Esp. 2000;200:370-2.
- Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. Guidelines for clinical trials in *Helicobacter pylori* infection. Gut. 1997;41 Suppl 2:S1-9.
- Breslin NP, O'Morain CA. Noninvasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a review. *Helicobacter*. 1997;2:111-7.
- Cohen H, Laine L. Endoscopic methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther. 1997;11 Suppl 1:3-9.
- De Boer WA. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Review of diagnostic techniques and recommendations for their use in different clinical settings. Scand J Gastroenterol Suppl. 1997;223:35-42.
- Glupczynski Y. Microbiological and serological diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: an overview. Br Med Bull. 1998;54:175-86.
- Logan RP. Urea breath tests in the management of *Helicobacter pylori* infection. Gut. 1998;43 Suppl 1:S47-50.
- Leong RW, Lee CC, Ling TK, Leung WK, Sung JJ. Evaluation of the string test for the detection of *Helicobacter pylori*. World J Gastroenterol. 2003;9:309-11.
- Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. Ann Intern Med. 1998;129:547-50.
- Gisbert JP, Pajares JM. Serología "rápida" para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*: ¿puede recomendarse su empleo sistemático en la práctica clínica? Med Clin (Barc). 2002;118:196-7.
- Sainz R, Borda F, Domínguez E, Gisbert JP. Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. Rev Esp Enferm Dig. 1999;91:777-84.
- Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol. 1998;93:2330-8.
- Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol. 1998;13:1-12.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:167-80.
- Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. A systematic review. *Helicobacter*. 2004;9:347-68.
- Leodolter A, Peitz U, Ebert MP, Agha-Amiri K, Malfertheiner P. Comparison of two enzyme immunoassays for the assessment of *Helicobacter pylori* status in stool specimens after eradication therapy. Am J Gastroenterol. 2002;97:1682-6.
- Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* and bleeding peptic ulcer: what is the prevalence of the infection in patients with this complication? Scand J Gastroenterol. 2003;38:2-9.

Bibliografía recomendada

Sainz R, Borda F, Domínguez E, Gisbert JP. Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. Rev Esp Enferm Dig. 1999;91:777-84.

En este documento se resumen las conclusiones de la Conferencia Española de Consenso sobre la infección por H. pylori. En él se revisan los procedimientos de que se dispone para establecer el diagnóstico de infección por H. pylori y se expone la estrategia que se debe seguir en función de la condición clínica subyacente.

Gisbert JP, Pajares JM. Serología "rápida" para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*: ¿puede recomendarse su empleo sistemático en la práctica clínica? Med Clin (Barc). 2002;118:196-7.

Se trata de una revisión detallada de los estudios que evalúan la serología "rápida". La conclusión es que, aunque el procedimiento comporta una mayor rapidez y facilidad de empleo, en general los resultados son subóptimos, por lo que es cuestionable el uso generalizado de este método.

Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. Ann Intern Med. 1998;129:547-50.

En este interesante estudio se evalúa la influencia de los inhibidores de la bomba de protones sobre la fiabilidad diagnóstica de la prueba del aliento, y demuestra que el tratamiento con estos fármacos debe suspenderse al menos 2 semanas antes de realizar el mencionado test.

Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. A systematic review. *Helicobacter*. 2004;9:347-68.

Esta revisión sistemática de la literatura médica concluye que el test de antígeno en heces puede considerarse definitivamente como un método fiable para el diagnóstico de la infección por H. pylori en pacientes no tratados. Sin embargo, algunos estudios obtienen resultados subóptimos cuando evalúan la técnica tras el tratamiento. El test monoclonal es más exacto que el policlonal, tanto para el diagnóstico previo como posterior al tratamiento.