

**Universidad Miguel Hernández**  
**Facultad de Medicina**  
**Departamento de Medicina Clínica**

**TESIS DOCTORAL**

**COMPARACIÓN DE TESTS DIAGNÓSTICOS DE  
INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* EN  
PACIENTES CON HEMORRAGIA DIGESTIVA  
ALTA DE ORIGEN PÉPTICO**

**Autora: Pilar Griñó García-Pardo**

**Directores:**

**Sonia Pascual Bartolomé**  
**Miguel Pérez-Mateo Regadera**

**Alicante, 2003**

## **AGRADECIMIENTOS:**

- Gracias a Miguel Pérez-Mateo y a Sonia Pascual, porque sin su ayuda no habría podido realizar esta tesis.
- Quiero agradecer a todo el personal de enfermería y auxiliares del servicio de Digestivo (4º C y 4º B), por la colaboración en la realización de los tests diagnósticos de *H.pylori*, sobre todo los de aliento.
- Gracias a toda la sección de endoscopia por su ánimo y por acordarse de tomar todas las muestras gástricas necesarias.
- Gracias a Pepe Such por ayudarme con los artículos, y sobre todo con la traducción a inglés.
- Gracias a mis compañeros del servicio y en especial a los residentes (Jesús, Cristina, Germán, Luis, Raquel, Juan Carlos, Quique y Paco) por su ayuda, en especial los días de guardia.
- Gracias a los compañeros del servicio de Anatomía Patológica y de Microbiología, ya que en ocasiones he sido muy pesada.
- Por último, gracias a familia y sobre todo a mi madre, por cuidar de mi hija mientras escribía esta tesis.



**DEDICATORIA:**

A mi padre, por su apoyo.  
A mi hija Mariola y a Javier.

## **ABREVIATURAS:**

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

ELISA: Enzimoimmunoanálisis.

HDA: Hemorragia digestiva alta.

HpSA: Antígeno de *Helicobacter pylori* en heces.

*H. pylori*: *Helicobacter pylori*.

IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

Ig: Inmunoglobulina.

MALT: Tejido linfoide asociado a mucosas.

Nm: Nanometro.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

TRU: Test rápido de ureasa.

## **NORMATIVA INTERNA PARA LA PRESENTACIÓN DE TESIS DOCTORALES CON UN CONJUNTO DE PUBLICACIONES**

1. Las tesis deben incluir una introducción general donde se presenten los trabajos y se justifique la unidad temática.
2. Deben incorporar un resumen global de los resultados obtenidos, de la discusión de estos y de las conclusiones finales, en cualquiera de las lenguas oficiales de la Comunidad Valenciana.
3. Se adjuntara a la introducción y resumen global un anexo con los trabajos presentados en su idioma original, pudiendo estos pertenecer a las siguientes categorías:
  - a. Trabajos publicados (reprints) o aceptados para publicar junto con la carta de aceptación del editor, el nombre y afiliación completa de todos los coautores así como la referencia completa del trabajo.
  - b. Trabajos enviados a publicar (preprints) junto con la carta de recepción por parte de la editorial.
  - c. En ningún caso, el número de trabajos enviados a publicar podrá ser superior al de publicados

La encuadernación de la introducción, resumen global y anexo deberá ser con pastas duras, incluyendo el nombre la Universidad Miguel Hernández. En cada ejemplar constara la autorización del Director/es de la misma y la conformidad del Departamento o Instituto correspondiente.

4. En el momento de depositar la tesis, el director deberá facilitar a la Comisión de Doctorado la información siguiente:
  - a. Factor de impacto de las publicaciones que se recogen en la tesis. Al menos una de las publicaciones debe estar incluida en las zonas del SCI, SSCI o índices presenciales catalogados como B o superior por la Comisión de Investigación de la Universidad Miguel Hernández para la evaluación de la actividad investigadora.
  - b. Justificación de la utilización de un trabajo compartido, incluyendo las firmas de los coautores autorizando la presentación del mismo para defensa de Tesis Doctoral. Como máximo se admitirá la presentación de un trabajo compartido que haya sido utilizado previamente en otra tesis doctoral.
  - c. Si el doctorando no figura como primer autor, se deberá justificar su aportación científica al trabajo.

<b><u>INTRODUCCIÓN</u></b> .....	<b>Pág.</b>
	<b>9</b>
<b>1. Etiología de la hemorragia digestiva alta de origen péptico</b> .....	<b>9</b>
<b>2. Métodos diagnósticos de infección por <i>Helicobacter pylori</i>:</b>	
<b>2.1 Invasivos:</b> .....	<b>9</b>
<b>2.1.1 Estudio histológico</b> .....	<b>10</b>
<b>2.1.2 Test de ureasa</b> .....	<b>11</b>
<b>2.1.3 Cultivo</b> .....	<b>12</b>
<b>2.1.4 Otros: Técnicas de biología molecular</b> .....	<b>13</b>
<b>2.2 No invasivos:</b>	
<b>2.2.1 Test de aliento</b> .....	<b>14</b>
<b>2.2.2 Estudio serológico</b> .....	<b>16</b>
<b>2.2.3 Determinación en saliva y en orina</b> .....	<b>17</b>
<b>2.2.4 Determinación del antígeno de <i>Helicobacter pylori</i> en heces</b> .....	<b>17</b>

2.3 Criterios diagnósticos de infección por <i>Helicobacter pylori</i> .....	18
3. Prevalencia de <i>Helicobacter pylori</i> en pacientes con hemorragia digestiva alta de origen péptico.....	19
4. Diagnóstico de <i>Helicobacter pylori</i> en pacientes con hemorragia digestiva alta de origen péptico .....	20
a. Controversias con el test rápido de ureasa.	
b. Utilidad de la determinación del antígeno en heces de <i>Helicobacter pylori</i> .	
<b><u>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u></b> .....	22
<b><u>METODOLOGÍA Y RESULTADOS</u></b> .....	24
1. S Pascual, P Griño, JA Casellas, M Niveiro, J Such, JM Palazón, F Carnicer, M Pérez-Mateo. Etiología de la hemorragia digestiva alta de origen péptico: papel del <i>Helicobacter Pylori</i> y los AINES. Gastroenterol Hepatol. En revisión.....	25
2. Griño P, Pascual S, Such J, Casellas JA, Niveiro M, Andreu M, Sáez J, Griño E, Palazón JM, Carnicer F, Pérez-Mateo M.	

Comparison of diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. Scand J Gastroenterol 2001; 36 (12):1254-1258.....

47

3. **Griño P**, Pascual S, Such J, Casellas JA, Niveiro M, Andreu M, Sáez J, Aparicio JR, Griño E, Compañy L, Laveda R, Pérez-Mateo M. Comparison of stool immunoassay with standard methods for detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding of peptic origin. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:525-529.....

54

**DISCUSIÓN** .....

61

**Pacientes con hemorragia digestiva alta:**

- **Etiología: papel del *Helicobacter pylori* y los AINES.**

.....

61

- ***Helicobacter pylori* y test rápido de ureasa.....**

62

- **Determinación del antígeno de *Helicobacter pylori* en heces .....**

64



<b><u>CONCLUSIONES</u></b> .....	<b>66</b>
<b><u>BIBLIOGRAFÍA</u></b> .....	<b>68</b>



## **INTRODUCCIÓN**

### **1. Hemorragia digestiva alta de origen péptico. Etiología.**

Las lesiones pépticas gastroduodenales son la causa más frecuente de hemorragia digestiva alta (HDA), y son las responsables en más del 50% de los casos<sup>1</sup>. Aunque la hospitalización y cirugía en las úlceras no complicadas ha disminuido en Europa en los últimos 20-30 años, el número de ingresos por hemorragia asociada a úlcera péptica permanece estable<sup>2</sup>. Hay varios factores etiológicos conocidos de dichas lesiones. El principal es la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), que se aísla en más del 95% de las úlceras duodenales y en el 70-80% de las úlceras gástricas<sup>3-5</sup>. La segunda causa sería secundaria a una ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)<sup>6,7</sup>, y en un tercer grupo (<1%), estarían implicadas diversas causas como el síndrome de Zollinger-Ellison o la enfermedad de Crohn<sup>8</sup>.

Es muy importante investigar la responsabilidad real del *H. pylori* en la HDA por lesiones pépticas, puesto que varios estudios han demostrado que la erradicación de la bacteria disminuye la recidiva de la enfermedad ulcerosa y por tanto de sus complicaciones<sup>9-13</sup>. Además, la erradicación disminuye tanto los costes directos como indirectos (hospitalización, días de baja laboral, disminución de complicaciones, etc.) cuando se compara con inhibición de la secreción ácida gástrica únicamente<sup>14</sup>.

### **2. Métodos diagnósticos de infección por *Helicobacter***

#### ***pylori*:**

#### **2.1.1 Invasivos.**

Se incluyen en este apartado todos aquellos tests que requieren la realización de endoscopia y la toma de biopsias. Hoy en día se recomienda la

toma de biopsias siempre que se realice endoscopia<sup>15</sup>. La detección de la infección por *H. pylori* en la muestra de la biopsia está basada en el estudio histológico, test rápido de la ureasa (TRU), cultivo y recientemente mediante análisis molecular de la bacteria mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), tanto en el tejido como en jugo gástrico<sup>16</sup>.

### **2.1.1.1 Estudio histológico.**

Es la única forma de obtener información tanto de la presencia de *H. pylori* en la mucosa como la presencia de gastritis, la detección de metaplasia intestinal y/o la presencia de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT).

El diagnóstico se realiza mediante la visualización de bacilos de morfología helicoidal adheridos al epitelio de la superficie de la mucosa gástrica. La tinción inicial era la de plata de Warthin-Starry, pero ahora es más usada la tinción de Giemsa que tiene una sensibilidad de 90 % cuando se compara con el cultivo<sup>17</sup>. Recientemente se ha propuesto la tinción de Genta, que permite una buena visualización de *H. pylori* y de la mucosa, además de ser barata, fácil de realizar y mostrar un gran contraste<sup>18</sup>.

La densidad de *H. pylori* es variable en las distintas zonas del estómago. En ausencia de metaplasia intestinal, *H. pylori* puede detectarse en toda las regiones gástricas, pero si hay atrofia gástrica, el *H. pylori* no coloniza la mucosa intestinal y se distribuye por el cuerpo medio, a lo largo de la curvatura mayor y en la zona antral alta<sup>19</sup>.

Así, una sola biopsia no es suficiente para el diagnóstico de infección por *H. pylori*. Se deben tomar biopsias de antro y de cuerpo gástrico para optimizar el diagnóstico<sup>20</sup>.

Las ventajas de la histología son: obtiene información de la presencia de *H. pylori* e inflamación y otras características de la mucosa gástrica, es accesible en todos los centros con endoscopia y además permanece en la placa histológica, por lo que es reutilizable. Las limitaciones son que depende de la experiencia del patólogo, no se distingue bien de otras bacterias helicoidales y la distribución parcheada de la bacteria. Todo ello hace necesario tomar como mínimo dos biopsias gástricas<sup>21</sup>.

### **2.1.1.2 Test de ureasa**

El *H. pylori* produce abundante ureasa, la cual hidroliza la urea y la convierte en CO<sub>2</sub> y NH<sub>4</sub>. Esta reacción química se usa como marcador para la detección del organismo en las biopsias gástricas. El NH<sub>4</sub> cambia de pH del medio y esto se detecta mediante un indicador que cambia del color amarillo al rosa. Agregándole una solución tampón de urea se puede acelerar la reacción y la velocidad del test.

Algunos test utilizan como medio una solución líquida (más rápida) y otros una sólida<sup>16</sup>. El más usado es el CLOtest (Campylobacter-like Organism, Delta West, Bentley, West Australia). En esta técnica, una o dos muestras de tejido se introducen en un pocillo con agar que contiene urea y un reactivo de pH, que detecta el cambio a pH alcalino. Se debe leer a partir de la primera hora y hasta las 24 horas siguientes a la inoculación. Existe un test más rápido que da el resultado en una hora, utilizando kits con membranas especializadas de urea (PyloriTek, Serim Research, Elkhast, IN y Helicocheck, Institute of Immunology, Co, Ltd, Tochigi, Japan)..

La sensibilidad de ambos es aproximadamente del 90 a 95 por ciento, y la especificidad del 95 al 100 por cien<sup>22</sup>. Por tanto los resultados falsos positivos son muy raros aunque si se tarda más de 24 horas en leerlo, puede darlos al detectar la presencia de ureasa de otras bacterias presentes en el estómago<sup>21</sup>.

Puede dar resultados falsos negativos en pacientes que están tomando inhibidores de la bomba de protones (IBP), H<sub>2</sub>-antagonistas, antibióticos, o algún medicamento que contenga bismuto<sup>22,23</sup>. El uso de IBP trasforma *H. pylori* en una forma bacilar no reactiva<sup>24,16</sup> y el uso de antibióticos reduce el número de bacterias viables<sup>24,25</sup>. Para usar este test hay que suspender esta medicación al menos 14 días antes de la realización de la endoscopia, o usar otro método alternativo. Si se obtienen muestras de tejido del antro y del fundus gástrico aumenta la sensibilidad del test en estos pacientes<sup>26</sup>.

También en pacientes con HDA puede dar resultados falsos positivos, aunque este punto se discutirá posteriormente en el punto 2.

Las ventajas del test de ureasa comparado con histología y cultivo es su menor coste (sin contar el coste de la endoscopia) y la rapidez del diagnóstico de infección por *H. pylori* pudiendo el paciente conocer el diagnóstico antes de abandonar el centro hospitalario<sup>16</sup>.

### **2.1.1.3 Cultivo.**

El *H. pylori* es difícil de cultivar ya que pierde viabilidad cuando se expone al medio ambiente. Por eso las biopsias deben cultivarse rápidamente. *H. pylori* puede recuperarse de biopsias transportadas en medio de Stuart, hasta 24 horas después si está a 4° centígrados, ó 6 horas si está a 15° centígrados.

Si se quiere cultivar después de 24 horas hay que congelar la muestra a  $-70^{\circ}$  centígrados<sup>27</sup>.

Por definición el cultivo tiene un 100% de especificidad para el diagnóstico de *H. pylori* pero la sensibilidad es variable según el centro.

El cultivo es una técnica muy importante porque proporciona la sensibilidad del *H. pylori* a antibióticos, lo cual nos permite individualizar el tratamiento y conocer las resistencias a antibióticos y los fallos de erradicación. Aunque *in vitro* es sensible a muchos antibióticos, no se relaciona siempre con la respuesta terapéutica por varios motivos: a) inactivación del antibiótico por el ácido del estómago, b) no se consigue la concentración adecuada en el lugar de la infección, c) por resistencias locales<sup>16</sup>.

Los antibióticos más utilizados para la erradicación son tetraciclinas, amoxicilina, claritromicina y metronidazol, siendo estos dos últimos los que más resistencias producen<sup>28</sup>.

No se recomienda realizar el cultivo de forma rutinaria. Sólo está indicado en pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento, para conocer la sensibilidad ya que la resistencia a antibióticos es muy elevada en este subgrupo.

#### **2.1.1.4 Otros: Técnicas de biología molecular.**

*H. pylori* puede detectarse *in situ* mediante pruebas de hibridación molecular. Tiene una sensibilidad y una especificidad del 95 % y del 100% respectivamente<sup>29</sup>.

Normalmente se detecta *H. pylori* utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Ésta se puede utilizar en biopsias y jugo gástrico, placa dental y heces, aunque se suele utilizar sólo la biopsia.

La PCR se utiliza para diagnosticar y para tipificar ya que nos informa si el *H. pylori* es tipo I o tipo II. El tipo I expresa fenotipo *cagA* y produce citotoxinas vacuoladas *vacA*. Es más virulento y se asocia con más frecuencia que el tipo II, a úlceras gastroduodenales y cáncer gástrico en algunos estudios<sup>30</sup>. El tipo II fenotípicamente es *cagA* y *vacA* negativo.

Este test no se realiza habitualmente ya que no está disponible en muchos centros. Puede ser útil cuando hay una número pequeño de microorganismos (p.ej. post-tratamiento) o si existe una flora normal abundante, y el cultivo pierde sensibilidad.

## **2.2 No invasivos:**

Estos test son los mejores para pacientes en los que no es necesario realizar endoscopia ni biopsias. Son los utilizados para monitorizar la respuesta al tratamiento, excluyendo aquellos pacientes con úlceras gástricas o complicadas que requieren control endoscópico. También son útiles durante el embarazo o infancia, y en pacientes con riesgos particulares (cardiopatía o anticoagulantes orales).

### **2.2.1 Test de aliento.**

Hay test que se realizan con C<sup>14</sup> que presentan una sensibilidad y especificidad muy alta (97% y 95%) pero tiene bajas dosis de radiación y no se debe usar con niños o mujeres embarazadas<sup>30</sup>. Con C<sup>13</sup> presenta la misma

sensibilidad y especificidad que el previo, pero sin radiación, y por tanto puede usarse en embarazadas y en niños<sup>32</sup>.

Este test se basa en la presencia de la enzima ureasa que tiene el *H. pylori*, mediante la cual la <sup>13</sup>C-Urea se hidroliza y el <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> liberado en la respiración y marcado isotópicamente, es detectado por espectrometría de Masas de Relaciones Isotópicas en Flujo Continuo (CF-IRMS). Se realiza con una comida de prueba con 4.2 g de ácido cítrico disuelto en 200 ml de agua y se toma la muestra basal de aire espirado a los 10 minutos. Inmediatamente se administra 100 mg de <sup>13</sup>C-Urea disuelto en 50 ml de agua y tras 30 minutos se toma la segunda determinación. El resultado se expresa como incremento (delta) sobre la basal. Se considera positivo un exceso de <sup>13</sup>C en la muestra espirada superior a 5 ‰. Se administra ácido cítrico porque ofrece el mejor valor delta a los 30 min. En recientes trabajos se intenta evitar el alimento para que la realización sea más rápida<sup>33</sup>.

Las ventajas que presenta son que no es invasivo, tiene una alta sensibilidad y especificidad, no necesita transporte específico y estudia la totalidad del estómago. Las desventajas son que no informa sobre sensibilidad a antibióticos ni informa del estado de la mucosa, no está disponible en todas las instituciones y puede dar resultados falsos negativos si hay ingesta previa de inhibidores de la bomba de protones (IBP), bismuto o antibióticos. Para evitar estos resultados los pacientes deben dejar los antibióticos al menos cuatro semanas y los IBP al menos 2 semanas antes de la realización del test<sup>34</sup>. No se debe realizar en las 4 horas siguientes a la realización de la endoscopia por el aumento de pO<sub>2</sub> en la mucosa gástrica y tampoco si hay cirugía gástrica previa.



### 2.2.2 Estudio serológico.

Hay varias técnicas, aunque la más usada es mediante enzimoimmunoanálisis (ELISA) que detecta anticuerpos IgG o IgA en sangre frente a *H. pylori*. También se usan aglutinando el antígeno en varias partículas (látex, gelatina), o con formato de inmunocromografía. Todos utilizan diferentes antígenos, algunos parcialmente purificados, otros recombinantes y otros, una mezcla de antígenos purificados.

Es muy importante validar los distintos test en cada población, y hallar el valor predictivo positivo y negativo, ya que éstos varían según la prevalencia de infección<sup>35</sup>.

Algunos pacientes se hacen seronegativos años después de la erradicación del *H. pylori*. Otros no producen muchas Ig G, por tanto no son detectables en sangre y da resultado falso negativo.

Es preferible usar resultados cuantitativos y comparar siempre las muestras post-tratamiento con las pre-tratamiento, y expresarlas como porcentaje de la muestra previa. Así la conversión de un resultado positivo a negativo o una disminución mayor del 50 % indica curación, siempre que el test se realice pasados 6 meses tras el tratamiento<sup>21</sup>.

Hay varios tipos de test disponibles. Los más utilizados son los kits de laboratorio mediante ELISA. En todos la sensibilidad suele ser del 90-100%, mientras que la especificidad es menor (76-96%)<sup>36</sup>.

También están los sero-análisis para marcadores de patogenia, que podrían ser útiles en algunas poblaciones con fuerte relación entre colonización por *cagA* y problemas gastroduodenales graves, por conocer la cepa de

infección (Tipo I o II). Se puede detectar mediante ELISA (HeloriCTX-Eurospital It and Radim 2) o por Western Blot (Helico-blot 2.0).

Recientemente se ha comercializado el test cercano al paciente, técnicamente fácil de hacer (el propio paciente) y se puede usar sangre venosa o capilar. Tienen mucha menos sensibilidad y especificidad que los test basados en ELISA. No se recomienda de rutina<sup>37,38</sup>.

### **2.2.3 Determinación en saliva y en orina.**

Se detectan anticuerpos *H. pylori*. Podría ser útil en niños donde usar saliva es más cómodo que realizar una venopunción. Algunos estudios demuestran bajo valor predictivo positivo (45%), y sensibilidad y especificidad menores que la serología<sup>39,40</sup> mientras otros encuentran unos valores similares<sup>41,43</sup>.

En orina se ha desarrollado mediante ELISA un test que posee una sensibilidad y especificidad del 96 y 79% respectivamente comparado con histología y de 98 y 96%, respectivamente comparado con serología<sup>43</sup>.

### **2.2.4 Determinación del antígeno de *Helicobacter pylori* en heces.**

La primera vez que se describió la presencia de *H. pylori* en heces humanas fue en el año 1992, mediante cultivo<sup>44,45</sup>. Esta técnica era muy difícil de realizar por el sobrecrecimiento de otras bacterias presentes en las heces. Posteriormente se intentó detectar la presencia de DNA bacteriano, mediante el uso de PCR en las heces<sup>46,48</sup>. Presentó muy baja sensibilidad y especificidad debido a la presencia de sustancias que inhibían la reacción.

En 1998 se comunicaron los resultados de un nuevo enzimoimmunoanálisis que detecta el antígeno de *H. pylori* en heces (HpSA), con una sensibilidad y especificidad muy buena en comparación con la PCR<sup>48</sup>. A partir de entonces numerosos estudios prospectivos utilizando HpSA muestran una sensibilidad del 92-96% y una especificidad del 87-94%, tanto en el diagnóstico de infección previo al tratamiento como para comprobar la erradicación<sup>49,50</sup>.

Es un test rápido, la recogida de muestras es sencilla y es técnicamente fácil.

El primer test comercializado fue el Premier Platinum HpSA EIA (Meridian Dignostics Inc. Cincinnati, OH, USA), que utiliza anticuerpos policlonales purificados que se añaden a unos pocillos, donde se instilan las heces seguido de anticuerpos conjugados con peroxidasa y un sustrato.

Múltiples estudios muestran unos valores del 93.6% y del 94.2%, y del 92 % y 92.2 % para sensibilidad y especificidad pre y post-tratamiento respectivamente<sup>51-57</sup>. Estos resultados son válidos para la población pediátrica<sup>58</sup>.

### **2.3 Criterios diagnósticos de infección por *Helicobacter pylori*.**

El único test que nos proporciona el diagnóstico sin necesidad de otro más, es el cultivo, pero dada su dificultad de transporte y de realización, no se realiza de rutina. Un paciente se considera *H. pylori* positivo si tiene al menos dos test positivos. La elección del test no está especificado y depende de la oferta y características de cada centro donde se realice el diagnóstico<sup>16,21</sup>.

### **3. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes con hemorragia digestiva alta de origen péptico.**

La causa más frecuente de HDA es la enfermedad ulcerosa gastroduodenal que es responsable de la mitad de los casos<sup>1,59,60</sup>. Dentro de la etiología de la enfermedad ulcerosa, el *H. pylori* se ha aislado en casi el 100% de las úlceras duodenales y en el 80% de las úlceras gástricas no complicadas<sup>3-5</sup>, pero la prevalencia en caso de HDA no se conoce con exactitud puesto que los resultados de la literatura son muy variables. En el trabajo de Gisbert y cols el porcentaje de pacientes infectados es del 97.5%<sup>61</sup>, similar al descrito en los pacientes sin HDA<sup>3-5</sup>. Sin embargo, en otros trabajos se ha comunicado una prevalencia entre un 20% y un 70% menor, con respecto a la situación sin HDA<sup>9,62-64</sup>.

Es muy importante conocer la etiología y comprobar si existe infección por *H. pylori* en estos pacientes, ya que la erradicación supone una notable disminución de la tasa de recidiva ulcerosa, y por tanto de sus complicaciones como la hemorragia<sup>10-12</sup>. Además, la presencia de *H. pylori* y una úlcera péptica sangrante, es indicación absoluta de erradicación según The European Helicobacter pylori Study Group<sup>65</sup> y la American College of Gastroenterology<sup>66</sup>.

Varios factores pueden explicar esta menor prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes con HDA.

Una causa podría ser la ingesta de AINES, muchas veces a dosis antiagregante o de forma subrepticia en hasta un 12% de los pacientes, lo cual podría explicar algunas HDA con *H. pylori* negativo<sup>67-69</sup>.

Otra causa sería secundario a los test diagnósticos, como se expone en el siguiente punto.

#### **4. Diagnóstico de *Helicobacter pylori* en pacientes con hemorragia digestiva alta de origen péptico.**

##### **a. Controversias con el test rápido de ureasa.**

Se ha descrito una mayor tasa de resultados falsos negativos con algunos test diagnósticos. Es conocido que la presencia de sangre en el estómago, puede alterar el resultado de algunos de ellos<sup>70,71</sup>. Así, el más utilizado en nuestro medio, el TRU, está basado en la capacidad del *H. pylori* para convertir la urea en amoníaco. Este test, es el que más resultados falsos negativos presenta con la presencia de sangre en el estómago<sup>72,73</sup>. Se han implicado varios mecanismos. Por una parte la albúmina vertida con la sangre, que actuaría como tampón y que interfiere en el cambio de pH del reactivo<sup>74</sup>. Otro factor es el insuficiente número o la baja calidad de biopsias obtenidas, ya que el paciente puede estar en situación crítica, o acudir fuera del horario normal de trabajo y las muestras no ser bien procesadas<sup>75</sup>.

Por último, si no hay un número suficiente de bacterias, puede condicionar la ausencia de reactividad en los test diagnósticos; por tanto aquellos pacientes que han ingerido IBP o antibióticos los días previos al ingreso, pueden dar un resultado falso negativo, no sólo en el TRU, sino también en el resto de los test<sup>23-25,76</sup>.

##### **b. Utilidad de la determinación del antígeno en heces de *Helicobacter pylori*.**

El HpSA es una técnica relativamente reciente, que tiene la ventaja de no ser invasiva, es fácil y rápida de realizar y más barata que el test de aliento<sup>52</sup>. En recientes trabajos, muestra una sensibilidad y una especificidad

superior al 90%<sup>48-58</sup> lo cual podría ser de utilidad para el diagnóstico y seguimiento de erradicación de estos pacientes, sin necesidad de someterlos a otras pruebas invasivas o más caras. De momento, la utilidad de este test en pacientes con HDA es controvertida y sólo se han comunicado tres trabajos que prueba el HpSA como test diagnóstico en pacientes con HDA<sup>55,78,79</sup>.

En el trabajo de Peitz et al<sup>78</sup> se estudia el HpSA en 114 pacientes con HDA probada endoscópicamente, y muestra una sensibilidad global de 84% y una especificidad de 90%. Por el contrario, en el trabajo de van Leerdam et al<sup>79</sup> se realiza sobre 36 pacientes con una sensibilidad de 100% y especificidad de 52 %. Por último en el trabajo de López et al<sup>55</sup> realizado en 32 pacientes, la sensibilidad es de 95.6% y la especificidad de 33.3 %.

Estos resultados que prueban el HpSA en pacientes con HDA son bastante dispares y además de existir sólo tres trabajos, algunos están realizados con un pequeño número de pacientes,

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

La existencia de variaciones en la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con HDA de origen péptico, que parecer ser menor que en los pacientes que no se presentan con HDA, podría ser secundaria a varios motivos:

- A los test invasivos utilizados para diagnosticar la infección. Algunos pueden dar resultados falsos negativos en pacientes con HDA debido a dos causas fundamentales: la presencia de sangre en el estómago o la recogida incorrecta de las muestras por dificultades técnicas en el momento de la realización de la endoscopia.
- La ingesta previa de fármacos como los IBP, bismuto o los antibióticos, que daría resultados falsos negativos en test diagnósticos invasivos y no invasivos (sobre todo TRU y test de aliento).
- La ingesta previa de AINES, a veces de forma inconsciente, y que sería la causa de la lesión péptica.

La hipótesis de este trabajo es que la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con HDA de origen péptico es similar a la de los pacientes sin HDA, pero que requiere el uso de varios test diagnósticos de forma conjunta para evitar los resultados falsos negativos. El HpSA es un nuevo test no invasivo, barato y sencillo de realizar y podría ser la alternativa diagnóstica en pacientes con HDA, aunque aún no se conoce su utilidad en estos casos. Además, una correcta historia clínica donde se recoja el uso de antibióticos, IBP y AINES,

permitiría una elección más adecuada de los test diagnósticos según los antecedentes farmacológicos.

De acuerdo con la hipótesis planteada los objetivos del presente trabajo son:

- A. CONOCER LA ETIOLOGÍA EN PACIENTES CON HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA DE ORIGEN PÉPTICO.
- B. PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* Y SU VARIACIÓN SEGÚN LOS ANTECEDENTES FARMACOLÓGICOS (AINES, IBP O ANTIBIÓTICOS).
- C. VALORACIÓN DEL TEST RÁPIDO DE LA UREASA Y DEL RESTO DE LOS TEST MÁS UTILIZADOS (HISTOLOGÍA, TEST DE ALIENTO Y SEROLOGÍA) PARA EL DIAGNÓSTICO DE *HELICOBACTER PYLORI* EN PACIENTES CON HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA DE ORIGEN PÉPTICO.
- D. VALORACIÓN DE LA DETERMINACIÓN DEL ANTÍGENO DE *HELICOBACTER PYLORI* EN HECES EN PACIENTES CON HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA DE ORIGEN PÉPTICO



## **METODOLOGÍA Y RESULTADOS**

En este capítulo se presentan los 3 artículos que constituyen el trabajo de la tesis. Cada uno de ellos va precedido de un resumen así como de una breve descripción de la metodología aplicada y de los principales resultados.

1. S Pascual, **P Griño**, JA Casellas, M Niveiro, J Such, JM Palazón, F Carnicer, M Pérez-Mateo. **Etiología de la hemorragia digestiva alta de origen péptico: papel del Helicobacter Pylori y los AINES.** Gastroenterol Hepatol. En revisión.
2. **Griño P**, Pascual S, Such J, Casellas JA, Niveiro M, Andreu M, Sáez J, Griño E, Palazón JM, Carnicer F, Pérez-Mateo M. **Comparison of diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding.** Scand J Gastroenterol 2001; 36 (12):1254-1258.
3. **Griño P**, Pascual S, Such J, Casellas JA, Niveiro M, Andreu M, Sáez J, Aparicio JR, Griño E, Compañy L, Laveda R, Pérez-Mateo M. **Comparison of stool immunoassay with standard methods for detection of Helicobacter pylori infection in patients with upper gastrointestinal bleeding of peptic origin.** Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:525-529.

1. S Pascual, **P Griño**, J A Casellas, M Niveiro, J Such, JM Palazón, F Carnicer, M Pérez-Mateo. **Etiología de la hemorragia digestiva alta de origen péptico: papel del Helicobacter Pylori y los AINES.** *Gastroenterol Hepatol. En revisión.*

**Introducción:** La hemorragia digestiva alta sigue siendo una complicación grave y frecuente de la enfermedad ulcerosa. Es muy importante en estos pacientes llegar a un diagnóstico etiológico para instaurar un tratamiento adecuado que impida la recidiva de la hemorragia.

**Objetivo:** 1. Investigar la prevalencia de infección por HP y AINEs en pacientes con hemorragia digestiva alta de origen péptico. 2. Compararlo con los resultados de otros estudios publicados. 3. Analizar la estrategia planteada para el diagnóstico de Helicobacter pylori en nuestro trabajo previo.

**Material y métodos:** Se incluyeron 73 pacientes con hemorragia digestiva alta de origen péptico diagnosticada por endoscopia. Se interrogó acerca del consumo de AINEs. Se diagnosticó de infección por Helicobacter si uno de los test era positivo (test de ureasa, histología, test de aliento).

**Resumen:** Se incluyeron en el estudio 73 pacientes, de los cuales el 56% habían tomado AINEs. La infección por Helicobacter pylori se encontró en el 92% de los casos de úlcera duodenal y en el 88% de las úlceras gástricas. Si se excluyen a los pacientes con antecedentes de tratamiento con AINEs el porcentaje pasa a ser del 96.7%.

**Conclusión:** La principal etiología en pacientes con hemorragia digestiva alta de origen péptico es el Helicobacter seguido del consumo de AINEs,

siendo relativamente frecuente la coexistencia. La estrategia propuesta de realizar un test de ureasa y cuando sea negativo hacer el estudio histológico y el test de aliento es válida y permite obtener diagnóstico de infección aún cuando estuvieran tomando tratamientos que dificultaran el diagnóstico.



GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA. Ref: 3950

Fecha: Tue, 6 May 2003 13:53:57 +0200

De: "Berta Pardina" <bpardina@doyma.es>

A: <pascual\_son@gva.es>

Barcelona, 6 de mayo de 2003

Hosp. Gral. Unv. de Alicante  
Aparato Digestivo  
Dra. Sonia Pascual  
Avda. Piontor Baeza s/n  
03010 ALICANTE

Apreciada Dra. Pascual:

Acusamos recibo del original "Etiología de la hemorragia digestiva alta de origen péptico: papel del Helicobacter pylori y los AINES" que ha tenido la gentileza de remitirnos para su publicación en GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA.

A dicho original le ha sido asignado el nº3950 y pasará a ser estudiado por el Comité de Redacción de la Revista.

Para cualquier consulta referente a su trabajo, le rogamos se sirva citar el número asignado.

Agradecidos por su colaboración, reciba un cordial saludo.

GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA

ETIOLOGÍA DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA DE ORIGEN PÉPTICO:  
PAPEL DEL HELICOBACTER PYLORI Y LOS AINES

Sonia Pascual, Pilar Griño, Juan Antonio Casellas<sup>#</sup>, María Niveiro\*, J Such, JM Palazon, F Carnicer, M Pérez-Mateo

Unidad Hepática. Servicio de Medicina Interna. <sup>#</sup> Sección de Endoscopia Digestiva. \*Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital General Universitario de Alicante.

CORRESPONDENCIA

Dra. Sonia Pascual

Unidad Hepática

Hospital General Universitario de Alicante

Avd. Pintor Baeza s/n

Alicante 03010

Teléfono: 965938350

FAX: 965938355

e-mail: pascual\_son@gva.es



## INTRODUCCIÓN

Los avances en el conocimiento de la etiología de la úlcera péptica han tenido como consecuencia una mejoría espectacular en el tratamiento de esta enfermedad que ha pasado de ser una patología con un alto índice de cronicidad, a poder considerar a un paciente curado una vez eliminada la causa que la motivó <sup>1</sup>.

La etiología más frecuente es la infección por *Helicobacter pylori* (HP) que se detecta en alrededor del 95% de las úlceras duodenales y en el 70-80% de las úlceras gástricas no complicadas <sup>2,3</sup>. La segunda causa es la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) <sup>4,5</sup>, y después se encuentra una miscelánea de enfermedades mucho menos frecuentes como el síndrome Zollinger-Ellison o la enfermedad de Crohn. Queda finalmente un pequeño porcentaje en el cual no se puede encontrar una causa conocida y que se continua clasificando como idiopática y en la que el tratamiento se basa en el uso casi exclusivo de los inhibidores de la bomba de protones. Es muy importante realizar un correcto diagnóstico de la etiología de la enfermedad ulcerosa puesto que está demostrado que si la causa es la infección por *H. pylori*, su erradicación reduce considerablemente la posibilidad de recidiva ulcerosa <sup>6,7</sup> sin necesidad de tratamiento de mantenimiento <sup>1</sup>.

A pesar de todos estos avances, la hemorragia digestiva alta (HDA) sigue siendo una complicación grave y todavía relativamente frecuente de esta enfermedad. Afecta a cerca del 25% de los pacientes con úlcera duodenal <sup>8</sup>, y es responsable de más de la mitad de los casos de hemorragia digestiva alta <sup>8-10</sup>. Además su incidencia y mortalidad no parecen haber disminuido <sup>9</sup>. En estos casos cobra mayor importancia el hecho de poder llegar a un diagnóstico etiológico e indicar el tratamiento correcto que evite la recidiva de la hemorragia. Al igual que para la úlcera no complicada, se ha demostrado que la erradicación del HP cuando éste es el responsable de la enfermedad ulcerosa disminuye la tasa de recurrencia de la hemorragia <sup>11-13</sup>. En la HDA por úlcera duodenal la primera causa es la infección por HP <sup>14</sup> y la segunda es la ingesta de AINEs <sup>15,16</sup> aunque se ha sugerido en trabajos previos que en estos pacientes la infección por *Helicobacter* juega un papel menos importante frente a los AINEs. Finalmente, en un grupo de pacientes con HDA y úlcera péptica no es posible identificar el factor etiológico, aunque un estudio exhaustivo de

infección por HP podría clarificar adecuadamente a la mayoría de estos pacientes, como se sugería en un trabajo anterior de nuestro grupo <sup>17</sup>.

El objetivo principal del trabajo actual es investigar la etiología de la HDA en un grupo de pacientes con hemorragia de origen péptico y describir la prevalencia de infección por HP y tratamiento con AINEs y compararlo con los resultados de estudios publicados de otros grupos. Como objetivo secundario analizamos los resultados de la estrategia planteada para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en nuestro trabajo previo <sup>17</sup>, realizando test de ureasa a todos los pacientes y considerando otros test diagnósticos sólo en el caso de que este fuera negativo.



## MATERIAL Y MÉTODO

### *Pacientes:*

Se incluyeron en el estudio 73 pacientes consecutivos con hemorragia digestiva alta de origen péptico. La endoscopia digestiva alta diagnóstica se realizó dentro de las primeras 24 horas del ingreso (Olympus GIF V2) y se incluyeron todos aquellos pacientes que presentaban una lesión péptica potencialmente origen del sangrado excluyendo la esofagitis. Los diagnósticos endoscópicos se clasificaron en úlcera duodenal, úlcera gástrica, lesiones agudas de mucosa gástrica y duodenitis erosiva. Se recogió también la necesidad de tratamiento endoscópico bien por sangrado activo o por estigma de riesgo considerando como tales la presencia vaso visible o coágulo rojo adherido. A todos los pacientes se les interrogó acerca del antecedente de úlcera péptica y del consumo de AINEs (fármaco empleado y dosis diaria). Se recogió también la presencia de otros tratamientos como antibióticos, inhibidores de la bomba de protones y otros fármacos de consumo habitual o esporádicos del paciente que pudieran estar relacionados con la presencia de la hemorragia digestiva. Los pacientes fueron seguidos hasta el alta hospitalaria y se obtuvieron los siguientes datos de la evolución: tratamiento endoscópico, necesidades transfusionales, cirugía por hemorragia no controlada endoscópicamente y éxitus.

### *Métodos diagnósticos de infección por Helicobacter pylori:*

En el momento de la endoscopia se tomaron tres muestras, dos de antro y otra de cuerpo gástrico. Además en pacientes con úlcera gástrica se tomaron biopsias para descartar la existencia de una neoplasia gástrica. Una de las muestra de antro se empleó para la realización del test rápido de ureasa (CLOtest®, Ballard, USA) cuya lectura se llevó a cabo durante las 24 horas considerando positivo cualquier cambio de color del amarillo inicial al rosa o naranja de acuerdo con la instrucciones del fabricante.

Las otras dos muestras se remitieron para estudio histológico. Todas las biopsias fueron teñidas con hematoxilina-eosina y su examen fue realizado por el mismo patólogo experto. Se consideró positiva para diagnóstico de infección por HP cuando se observó la presencia de bacilos adheridos a la superficie del epitelio de la mucosa gástrica. En los casos dudosos se reevaluó la muestra con tinción de Giemsa. A todos los pacientes se les realizó en las primeras 24



horas de ingreso un test de aliento con urea marcada con  $^{13}\text{C}$  que detecta la actividad de la ureasa, empleando un *kit* comercial (TAU-KIT R, Isomed, SL, Madrid, Spain) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las muestra se analizaron mediante un espectrofotómetro de masas. Se consideró positiva cuando el valor de incremento de  $^{13}\text{C}$  de la muestra basal a la tomada a los 30 minutos era superior a 5 unidades delta ( $>5\%$ ). Se diagnosticó de infección por *Helicobacter pylori* cuando cualquiera de las tres pruebas realizadas era positiva.

#### *Criterios de exclusión*

Sólo se consideró como criterio de exclusión la imposibilidad de realizar alguno de los tres test que se mencionan en el apartado anterior. No se excluyeron a los pacientes en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o antibióticos.

#### *Estudio estadístico/consideraciones éticas*

Los resultados de las variables cualitativas se expresan como media y desviación estándar y las variables cualitativas como valores absolutos y porcentajes. El protocolo fue aprobado por el Comité de ética de nuestro hospital y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 73 pacientes, 59 hombres y 14 mujeres con una edad media de 63,27 años (DE 14,94). Cincuenta y dos pacientes tenían una enfermedad asociada, en la mayoría de los casos hipertensión, diabetes y/o cardiopatía. El 40% de los pacientes (n=29) tenían antecedentes de úlcera gástrica o duodenal sin haber recibido nunca tratamiento erradicador y de ellos 27 (el 81%) fueron *Helicobacter pylori* positivo. Del total de pacientes, 41 reconocieron consumo de AINEs, lo que supone un 56% de la serie. Este porcentaje alcanza el 86% cuando se analizan por separado los 7 pacientes en los que no se encontró infección por *Helicobacter pylori* y es del 54% en los pacientes HP positivo. Los AINES consumidos por los pacientes se especifican en la Tabla 1. Sólo 11 pacientes de los 41 que tomaban AINES recibían algún tipo de profilaxis, la mayoría de ellos con ranitidina. La infección por *Helicobacter pylori* se encontró en el 92% de los casos de úlcera duodenal y en el 88% de las úlceras gástricas. Cuando se consideran globalmente todas las lesiones el 90% de los pacientes tenían una infección por *Helicobacter pylori*. Si se excluyen a los pacientes con antecedentes de tratamiento con AINEs el porcentaje pasa a ser del 96.7%.

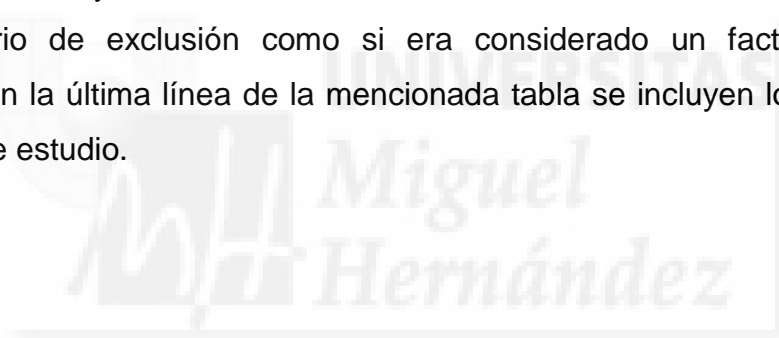
Sólo en un caso no se pudo establecer la causa de la lesión que causó la hemorragia lo que supone que en casi en 100% de los pacientes de nuestra serie se pudo llegar a un diagnóstico etiológico. Además este paciente no había consumido otros fármacos ni presentaba patología asociada. En la Tabla 2 se detalla la distribución de las etiologías en función de la presencia/ausencia de HP y AINES.

El diagnóstico de infección por HP se consiguió con el test de ureasa en 30 de los 65 pacientes, lo que supone que en 46% de los pacientes infectados con HDA se pudo llegar al diagnóstico con un solo test. Para confirmar este punto a todos los pacientes se les realizó además test de aliento que fue positivo en los 30 casos en los que el test de ureasa fue positivo. Encontramos una concordancia entre los resultados del test de aliento y la histología en 57 pacientes de los 73 pacientes de la muestra (en 8 casos ambos test fueron negativos y en 49 positivos). Por lo tanto en 16 pacientes con infección los resultados del test de aliento e histología fueron diferentes. Del total de

pacientes, ocho estaban tomando tratamiento con antibióticos o inhibidores de la bomba de protones, la mayoría de los cuales (n=6) fueron HP positivo.

Respecto a las características de la hemorragia y los hallazgos endoscópicos, el diagnóstico más frecuente fue el de úlcera duodenal que se encontró en 47 pacientes, seguido de úlcera gástrica en 17, úlcera gástrica y duodenal en 2, LAMG en 2 y duodenitis erosiva en 2. En la Figura 1 se puede ver la distribución de las etiologías en los pacientes con úlcera gástrica y duodenal. En 16 casos fue necesario realizar tratamiento endoscópico y ningún paciente requirió cirugía por fallo de control de la hemorragia. Un paciente falleció por complicaciones relacionadas con su patología de base.

En la Tabla 3 se reflejan los estudios publicados hasta la fecha en los que se ha investigado la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con hemorragia digestiva alta, con los test diagnósticos empleados para su detección y la existencia tratamiento con AINEs tanto si se consideraba como criterio de exclusión como si era considerado un factor etiológico asociado. En la última línea de la mencionada tabla se incluyen los resultados del presente estudio.



## DISCUSIÓN

El descubrimiento de la infección por *Helicobacter pylori* como principal causante de la enfermedad ulcerosa ha sido probablemente uno de los avances más determinantes tanto para el conocimiento de su fisiopatología como para su manejo clínico. De hecho desde que fue descrito por Warren y Marshall hace más de 20 años <sup>32</sup> ha supuesto una auténtica revolución en el tratamiento y pronóstico de esta enfermedad. Sin embargo en la enfermedad ulcerosa complicada no está tan claramente demostrada esta relación o por lo menos no con la misma frecuencia con que se ha descrito para la úlcera no complicada. Tanto en la perforación por úlcera gastroduodenal <sup>33</sup> como en la HDA los estudios realizados apuntan una menor incidencia de infección por HP aunque en este último supuesto los resultados son contradictorios y la prevalencia de la infección varía desde el 50% <sup>19,20</sup> hasta más del 90% <sup>3,30,31</sup>. En un estudio previo realizado por nuestro grupo en pacientes con HDA el porcentaje de infectados fue del 87.2% <sup>17</sup>, superponible al obtenido en el trabajo actual que es del 90%.

Tal y como sugieren Gisbert y cols <sup>30</sup> las causas de estas discrepancias entre los diferentes estudios podrían estar en relación con varios factores siendo el principal de ellos la elección adecuada de los test diagnósticos. En el primer Consenso de Maastricht celebrado el año 1997 se sugería que se deberían considerar siempre al menos dos test positivos para dar un diagnóstico de infección <sup>34</sup>. Este concepto parece haber sido modificado en el último consenso <sup>1</sup> en el que se admitía la administración de tratamiento con sólo un test de aliento positivo. Por ello el énfasis se pone actualmente en la necesidad de evitar falsos negativos más que falsos positivos. Por lo tanto, el empleo de test adicionales al TRU (si es negativo) no es para confirmar la infección sino para evitar el alto porcentaje de falsos negativos en pacientes sangrantes <sup>17,18,27,31</sup>. A pesar de la información que se ha comunicado recientemente acerca de la baja sensibilidad del test de ureasa en pacientes con HDA se ha incluido en los métodos de nuestro trabajo por su alta especificidad (100%) <sup>17,18</sup>. De la misma manera el empleo de una combinación de al menos 2 test adicionales si el TRU es negativo es necesario por el porcentaje de falsos negativos que los distintos test presentan, sobre todo si el paciente ha tomado previamente inhibidores de la bomba de protones y/o

antibióticos. Esto es algo a tener en cuenta puesto que es un hecho frecuente en la clínica diaria y que se debe tener en consideración a la hora de hacer recomendaciones para el diagnóstico de infección. En nuestro estudio, de los 8 pacientes que tomaban antibiótico/inhibidores de la bomba de protones en 6 se demostró infección por HP a pesar de los tratamientos lo que nos lleva a recomendar la estrategia propuesta.

Otro factor que puede influir en los resultados es el consumo previo de AINEs. Los AINEs juegan un papel de gran importancia en la HDA por úlcera tanto gástrica como duodenal <sup>29-31</sup>. En las series de pacientes incluidos en trabajos previos la prevalencia de tratamiento con AINEs es variable aunque en la mayoría oscila entre un 40-60%. Tanto en nuestro trabajo previo como en el actual el porcentaje es del 56% y el fármaco más consumido ha sido la aspirina tanto a dosis normales como antiagregante.

Sin embargo cuando se excluye a estos pacientes el porcentaje de infección por *Helicobacter* aumenta considerablemente tal y como ocurre en nuestra serie si se analizan los resultados en los pacientes sin tratamiento previo con AINEs donde la infección alcanza el 96.7% del total y como demostraron en los estudios realizados por Tu <sup>31</sup> y por Gisbert <sup>3</sup> alcanzando cifras del 96% y 97% respectivamente.

Parece claro que los dos factores juegan un importante papel y además coexisten con relativa frecuencia. Aproximadamente el 48% de pacientes de nuestra serie. Por ello se debe investigar siempre la presencia de ambos, aunque ya se conozca ya la existencia de uno de ellos.

Se ha descrito una prevalencia distinta en úlcera gástrica y duodenal de los dos principales agentes responsables (AINEs y HP). Parece que en la úlcera duodenal es más frecuente la presencia de HP que en la úlcera gástrica, hecho confirmado también en pacientes con HDA. Sin embargo esta diferencia es poco importante tal y como se puede apreciar en los resultados de éste y otros estudios donde la prevalencia de HP es también muy elevada en úlcera gástrica (88% en esta serie).

De hecho en una revisión publicada recientemente se afirma que los factores más importantes asociados a la ausencia de infección por HP en pacientes con HDA son el consumo de AINEs y inhibidores de la bomba de protones, la localización gástrica de la úlcera y los test diagnósticos empleados.

Podemos concluir afirmando que la principal etiología en pacientes con HDA tanto en úlcera gástrica como duodenal es la infección por HP y en segundo lugar el consumo de AINEs, siendo relativamente frecuente la coexistencia. Por lo tanto ambos deben ser contemplados y estudiados en cada paciente. Por otra parte la estrategia propuesta de realizar un test de ureasa y sólo en caso de que sea negativo hacer el estudio histológico y el test de aliento (para evitar falsos negativos) nos parece válida por cuanto permite llegar a un diagnóstico de infección en un porcentaje alto de pacientes aún cuando estuvieran tomando tratamientos que dificultaran el diagnóstico.



## RESUMEN

*Introducción:* La hemorragia digestiva alta sigue siendo una complicación grave y frecuente de la enfermedad ulcerosa. Es muy importante en estos pacientes llegar a un diagnóstico etiológico para instaurar un tratamiento adecuado que impida la recidiva de la hemorragia.

*Objetivo:* 1. Investigar la prevalencia de infección por HP y AINEs en pacientes con hemorragia digestiva alta de origen péptico. 2. Compararlo con los resultados de otros estudios publicados. 3. Analizar la estrategia planteada para el diagnóstico de *Helicobacter pylori* en nuestro trabajo previo.

*Material y métodos:* Se incluyeron 73 pacientes con hemorragia digestiva alta de origen péptico diagnosticada por endoscopia. Se interrogó acerca del consumo de AINEs. Se diagnosticó de infección por *Helicobacter* si uno de los test era positivo (test de ureasa, histología, test de aliento).

*Resumen:* Se incluyeron en el estudio 73 pacientes, de los cuales el 56% habían tomado AINEs. La infección por *Helicobacter pylori* se encontró en el 92% de los casos de úlcera duodenal y en el 88% de las úlceras gástricas. Si se excluyen a los pacientes con antecedentes de tratamiento con AINEs el porcentaje pasa a ser del 96.7%.

*Conclusión:* La principal etiología en pacientes con hemorragia digestiva alta de origen péptico es el *Helicobacter* seguido del consumo de AINEs, siendo relativamente frecuente la coexistencia. La estrategia propuesta de realizar un test de ureasa y cuando sea negativo hacer el estudio histológico y el test de aliento es válida y permite obtener diagnóstico de infección aún cuando estuvieran tomando tratamientos que dificultaran el diagnóstico.

## PALABRAS CLAVE

*Helicobacter pylori*, Antiinflamatorios no esteroideos, Hemorragia Digestiva Alta.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain, C, Hungin APS, 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;16:167-180.
2. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HPM. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:59-69.
3. Gisbert JP, Blanco M, Mateos JM, Fernández-Salazar L, Fernández-Bermejo M, et al. *H pylori*-negative duodenal ulcer prevalence and causes in 774 patients. *Dig Dis Sci* 1999;4:2295-2302.
4. Soll AH, Weinstein WM, Kurata JH, McCarthy D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1991;114:307-19.
5. Graham DY. The relationship between non-steroidal anti-inflammatory drug use and peptic ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:171-2.
6. Graham DY, Lew GM, Klein PD, Evans DG, Evans DJ, Saeed ZA, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann Intern Med* 1992;116:705-708.
7. Rauws Ea, Tygat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990;2:1233-1235.
8. Mignon M, Penston JG, Deltenre M, Rusziniewski P, Dobrill G. Natural history of duodenal ulcer disease: are we at tuning point?. *Gastroenterol Int* 1994;7:95-113.
9. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994;331:717-726.
10. Rollhauser C, Fleischer DE. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: an update. *Endoscopy* 1997;29:91-195.
11. Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC, Lew GM, Saeed ZA. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:939-942.
12. Jaspersen D. *Helicobacter pylori* eradication: the best long-term prophylaxis for ulcer bleeding recurrence?. *Endoscopy* 1995;27:622-625.



13. Labenz J, Borsch G. Highly significant chance of the clinical course of relapsing and complicated peptic ulcer disease after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1785-1788.
14. Laine LA. *Helicobacter pylori* and complicated ulcer disease. *Am J Med* 1996;100(suppl 5A):52S-59S.
15. Sommerville K, Faulkner G, Langman M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bleeding peptic ulcer. *Lancet* 1986;i:462-464.
16. Holvoet J, Terriere L, Van Heen W, Verbist L, Fierens E, Hautekeete ML. Relation of upper gastrointestinal bleeding to non-steroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: a case-control study. *Gut* 1991;32:730-734.
17. Griño P, Pascual, S, Such J, Casellas JA, Niveiro M, Andreu M, et al. Comparison of diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1254-1258.
18. Lee JM, Breslin, NP, Fallon, C, O`Morain CA. Rapid urease test lack sensitivity in *Helicobacter pylori* diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1166-1170.
19. Piloto A, Leandro G, Di Mario F, Franchesci M, Bozzola L, Valerio G. Role of *Helicobacter pylori* infection on upper gastrointestinal bleeding in the elderly. *Dig Dis Sci* 1997;42:586-589.
20. Wildner-Chirtensen M, Touborg LA, Lindebjerg J, Schffalitz OB. Diagnosis of *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcer patients, evaluation of urea-based test. *Digestion* 2002;66:9-13.
21. Sondergard L, Lassen A, Schaffalitzky OB. Prevalence of *Helicobacter pylori* and ASA/NSAID use in patients with bleeding peptic ulcer. *Gut* 1996;110:165A.
22. Castillo-Rojas G, Ballesteros MA, Ponce de Leon S, Morales-Espinosa R, Cravioto A, et al. Bleeding peptic ulcer and presence of *Helicobacter pylori* by various test: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1113-1118.
23. Okan A, Tankurt E, Aslan BU, Akpınar H, Simsek I, Gonen O. Relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug and

- Helicobacter pylori infection in bleeding or uncomplicated ulcers: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:18-25.
24. Hosking SW, Yung MY, Chung SC, Li AKC. Differing prevalence of Helicobacter pylori in bleeding and nonbleeding ulcers. *Gastroenterology* 1992;102:85A
  25. López D, Naranjo A, Muñoz J, Rodríguez F, Gálvez C, Chicano M, et al. Eficacia de la determinación fecal de Helicobacter pylori mediante la técnica HpSa en enfermos con hemorragia digestiva alta. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:5-8.
  26. Labenz J, Köhl H, Wolters S, Modjtahedi B, Tillenburg B, Peitz U, et al. Helicobacter pylori, NSAIDs and the risk of peptic ulcer bleeding. A prospective case-control study with matched pairs. *Gastroenterology* 1996;110:165A.
  27. Romero M, Vargas J, Utrilla D, Rufo MC, Otero MA, Chavez M et al. Estudio prospectivo sobre la influencia de la hemorragia por ulcus gastroduodenal en los métodos diagnósticos de infección por Helicobacter pylori. *Gastroenterol Hepatol* 1998;21:267-317.
  28. Henrizsson AE, Edman AC, Held M, Wadström A. Helicobacter pylori and acute bleeding peptic ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:769-771.
  29. García-Díaz E, Castro-Fernández M, Romero-Gómez M, Vargas-Romero J. Valor de la serología (IgG-ELISA) como método diagnóstico alternativo de infección por Helicobacter pylori en pacientes con hemorragia digestiva por úlcera gastroduodenal. *Rev Esp Enf Dig* 2002;94:725-730.
  30. Gisbert JP, Gonzalez L, de Pedro A, Valbuena M, Prieto B, Llorca I, et al. Helicobacter pylori and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:717-724.
  31. Tu T, Lee C, Wu C, Chen T, Chan C, Huang S et al. Comparison of invasive and non-invasive test for detecting Helicobacter pylori infection in bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1999;49:302-306.
  32. Warren JR, Marshall JB. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;i:1273-1275.

33. Reinbach DH, Cruickshank G, McColl KEL. Acute perforated duodenal ulcer is not associated with *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1993;34:1344-1347.
34. European *Helicobacter pylori* study group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report. *Gut* 1997;41(Suppl 2):Sç
35. 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;38:1-9.



Tabla 1. AINEs

FARMACO	n (41)*
AAS<150mg/24horas	7
AAS>150mg/24horas	21
PIROXICAM	6
TENOXICAM	1
DICLOFENACO	2
KETOCOROLATO	2
MELOXICAM	1
NAPROXENO	1

\*Valores absolutos



Tabla 2. Etiología de la HDA en función de la presencia o ausencia de infección por HP y AINEs.

	n (%)
HP-/AINEs-	1 (1.4)
HP+/AINEs-	31 (42.5)
HP-/AINEs+	6 (8.2)
HP+/AINEs+	35 (47.9)



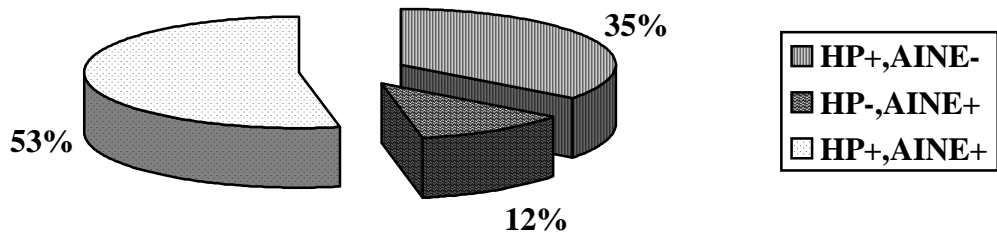
Tabla 3. Estudios publicados en los que se describe la incidencia de infección por HP en HDA.

AUTOR	DIAGNOSTICO	N	Hp	TEST	AINES
Piloto 1997 <sup>19</sup>	UG,UD,LAMGD	73	45%UG, 51%UD	AP, TRU	57%UG,50%UD
Wildner 2002 <sup>20</sup>	UG,UD	95	53%	TRU, AP, TAU	-
Sondergard 1996 (A) <sup>21</sup>	UG,UD	88	60% UD	TAU	60%UD 76%UG
Castillo 2002 <sup>22</sup>	UG,UD	30	65%	AP, TRU, PCR,,SER	27%
Okan 2003 <sup>23</sup>	UG,UD	96	66%		79%
Hosking 1992 (A) <sup>24</sup>	UG,UD	16	66%	TRU	-
López Peñas 2001 <sup>25</sup>	UG,UD,LAMGD	30	71,8%	TRU, AP, TAU, SER, AG	56%
Lee 2000 <sup>18</sup>	UD	55	72%	AP, CUL, TRU	40%
Labenz 1996 (A) <sup>26</sup>	UG,UD	59	78%	TRU, CUL, AP,	56%
Romero 1998 <sup>27</sup>	UG,UD	55	78%	TRU, AP,	-
Henriksson 1995 <sup>28</sup>	UG,UD	70	81%UG 85%UD	SER	61%
Griño 2001 <sup>17</sup>	UG,UD,LAMGD	78	87,2%	AP, TAU, TRU, SER, AG	56%
García-Díaz 2002 <sup>29</sup>	UG,UD	21	89,7%	TRU,AP, CUL, TAU, SER	48%
Gisbert 2001 <sup>30</sup>	UD	92	92%	AP, TAU	34%
Tu 1999 <sup>31</sup>	UG,UD,	80	96%	TRU, AP, SER TAU, CUL	Exclusion
Gisbert 1999 <sup>3</sup>	UD	11	97,3%	AP, TAU	Exclusion
<b>Pascual 2003</b>	<b>UG,UD,LAMGD</b>	<b>73</b>	<b>90%</b>	<b>AP,TRU,TAU</b>	<b>56%</b>

UG: úlcera gástrica, UD: úlcera duodenal, LAMGD: lesiones agudas de la mucosa gastroduodenal, AP: histología, TRU: test rápido de ureasa, TAU: test de aliento, SER: serología, AG: antígeno en heces, PCR: del helicobacter pylori, CUL: cultivo

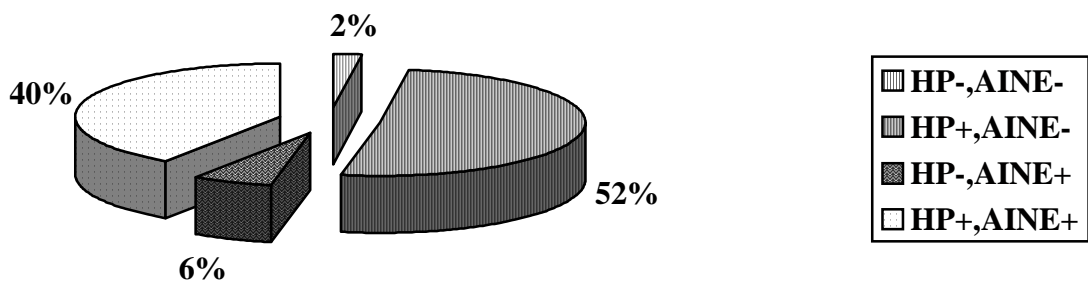
Figura 1. Distribución de etiologías en la úlcera gastroduodenal

ULCERA GÁSTRICA\*



\* Ningún paciente con úlcera gástrica presentó HP-, AINE-

ULCERA DUODENAL



2. **Griño P**, Pascual S, Such J, Casellas JA, Niveiro M, Andreu M, Sáez J, Griño E, Palazón JM, Carnicer F, Pérez-Mateo M. **Comparison of diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding.** Scand J Gastroenterol 2001; 36 (12):1254-1258.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia real de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y la exactitud de los distintos test diagnósticos más usados, en pacientes con hemorragia digestiva alta (HDA) de origen péptico.

**Material y métodos:** Se estudiaron 78 pacientes con diagnóstico endoscópico de hemorragia digestiva alta de origen péptico, excluyendo esofagitis. Se investigó la presencia de *H. pylori* mediante estudio histológico (antro y cuerpo), test rápido de ureasa (TRU), serología y test de aliento. Se consideró infección por *H. pylori* cuando la histología era positiva, y si era negativa, la positividad de la serología y del test de aliento de forma conjunta. La exactitud del TRU se comparó con los resultados de los otros tests.

**Resultados:** Las lesiones que causaron HDA fueron: 56 úlcera duodenal, 13 úlcera gástrica, 7 úlcera canal pilórico, 13 lesiones agudas de la mucosa gástrica y 16 duodenitis. El 56.4% (44 pacientes) tomaban antiinflamatorios no esteroideos (AINE) previamente.

Presentaban infección por *H. pylori* 68 pacientes (87.2%).

El TRU presenta 35 resultados falsos negativos, con una sensibilidad del 48.5% y una especificidad del 100%. El test de aliento, la serología y la histología presentan una sensibilidad de 91%, 89.5% y 86.3%, con una especificidad de 77.8%, 80% y 100% respectivamente.



El consumo previo de inhibidores de la bomba de protones y de antibióticos indujo resultados falsos negativos en el TRU y en el test de aliento, sin alterar la serología o histología.

**Conclusiones:** La prevalencia de infección por *H. pylori* en HDA de origen péptico, es muy elevada. En estos casos, el TRU no es un buen método diagnóstico por su baja sensibilidad. Si el TRU es negativo se necesita la combinación de dos o más test adicionales para el diagnóstico. Si el TRU es positivo se confirma el diagnóstico y no necesita más test adicionales.













3. **Griñó P, Pascual S, Such J, Casellas JA, Niveiro M, Andreu M, Sáez J, Aparicio JR, Griñó E, Compañy L, Laveda R, Pérez-Mateo M.** **Comparison of stool immunoassay with standard methods for detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding of peptic origin.** *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:252-259.

**Objetivo:** Determinar la exactitud de la determinación de infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) mediante la determinación del antígeno en heces (HpSA), en pacientes con hemorragia digestiva alta (HDA) de origen péptico, comparándolo con estudio histológico, serología, test rápido de ureasa (TRU), y test de aliento.

**Material y métodos:** Se estudiaron 68 pacientes con diagnóstico endoscópico de hemorragia digestiva alta de origen péptico, excluyendo esofagitis. Se consideró infección por *H. pylori* cuando la histología era positiva, y si era negativa, la positividad de al menos dos de los demás tests (serología, test de aliento, TRU) La exactitud del HpSA se comparó con los resultados obtenidos con los otros tests.

**Resultados:** Las lesiones que causaron HDA fueron: 49 úlcera duodenal, 11 úlcera gástrica, 7 úlcera canal pilórico, 13 lesiones agudas de la mucosa gástrica y 16 duodenitis. 41 pacientes tomaban antiinflamatorios no esteroideos (AINE) previamente.

Presentaban infección por *H. pylori* 59 pacientes (86.7%).

La sensibilidad/especificidad (%) de los tests diagnósticos fueron 47./100 para el TRU, 93/87.5 el test de aliento, 86.4/77.7 la serología, 89.4/100 la histología y 96.6/33.3 el HpSA.

**Conclusiones:** la detección infección por *H. pylori* en pacientes con HDA de origen péptico, mediante el test del antígeno en heces (HpSA) tiene una buena sensibilidad (96.6%) pero baja especificidad (33.3%), lo cual probablemente, hace su uso inadecuado en estos pacientes.















## **DISCUSIÓN.**

Los pacientes con HDA suponen un número importante de ingresos en un servicio de aparato digestivo. La causa más frecuente de HDA es la enfermedad ulcerosa gastroduodenal que es responsable de la mitad de los casos<sup>1,59,60</sup>. El *H. pylori* se ha aislado en casi el 100% de las úlceras duodenales y en el 80% de las úlceras gástricas no complicadas, pero la prevalencia en caso de HDA no se conoce con exactitud puesto que los resultados de la literatura son muy variables y hay oscilaciones del 20% al 70% con respecto a la situación sin HDA<sup>9,60,64</sup>. Es muy importante conocer la etiología y comprobar la infección por *H. pylori*, ya que la erradicación supone una notable disminución de la tasa de recidiva hemorrágica<sup>12</sup>.

- **Etiología: papel del *Helicobacter pylori* y los AINE**

El primer objetivo de este estudio fue conocer la etiología de la HDA de origen péptico en nuestro medio. La prevalencia de infección por *H. pylori* en los tres trabajos ha sido alrededor del 87% (90, 87.2 y 86.7% respectivamente), que es ligeramente inferior al encontrado en nuestro medio en pacientes con úlcera gastroduodenal no sangrante<sup>68</sup>.

Tal y como sugieren Gisbert y cols<sup>69</sup> las causas de estas discrepancias en las prevalencias entre los diferentes estudios, podrían estar en relación con varios factores, siendo el principal de ellos la elección adecuada de los test diagnósticos. En el primer Consenso de Maastricht celebrado el año 1997 se sugería que se deberían considerar siempre al menos dos test positivos para dar un diagnóstico de infección<sup>65</sup>. Este concepto parece haber sido modificado en el último consenso en el que se admitía la administración de tratamiento con sólo un test de aliento positivo<sup>80</sup>. Por ello el énfasis se pone actualmente en

la necesidad de evitar falsos negativos más que falsos positivos. Este concepto se discutirá más ampliamente en el siguiente punto.

Otro factor que puede influir en los resultados es el consumo previo de AINE. Los AINE juegan un papel de gran importancia en la HDA por úlcera tanto gástrica como duodenal <sup>60,69,71</sup>. En las series de pacientes incluidos en trabajos previos la prevalencia de tratamiento con AINE es variable aunque en la mayoría oscila entre un 40-60%. En los presentes trabajos el porcentaje es del 56% y el fármaco más consumido ha sido la aspirina tanto a dosis normales como antiagregante. Se han publicado estudios que muestran, mediante el test de la actividad de la ciclooxigenasa plaquetar, que hasta un 12% de pacientes desconocen u ocultan que han ingerido AINE<sup>67</sup>, lo cual explicaría algunas HDA de origen no filiado con *H. pylori* negativo y sin ingesta previa (consciente) de AINE.

Sin embargo cuando se excluye a estos pacientes el porcentaje de infección por *Helicobacter* aumenta considerablemente tal y como ocurre en nuestra serie si se analizan los resultados en los pacientes sin tratamiento previo con AINE donde la infección alcanza el 96.7% del total y como demostraron en los estudios realizados por Tu <sup>71</sup> y por Gisbert <sup>69</sup> alcanzando cifras del 96% y 97% respectivamente.

- ***Helicobacter pylori* y test rápido de ureasa (TRU)**

Otra posible explicación es un elevado tanto por ciento de resultados falsos negativos con los test diagnósticos más utilizados. Es conocido que la presencia de sangre en el estómago, puede alterar el resultado de algunos de ellos<sup>16</sup>. Así, el más utilizado en nuestro medio el TRU, está basado en la

capacidad del *H. pylori* para convertir la urea en amoníaco. Este test, es el que más resultados falsos negativos presenta con la presencia de sangre en el estómago. Se han implicado varios mecanismos. Por una parte la albúmina vertida con la sangre, que actuaría como tampón y que interfiere en el cambio de pH del reactivo<sup>74</sup>. Otro factor es el insuficiente número o la baja calidad de biopsias obtenidas, ya que el paciente puede estar en situación crítica, o acudir fuera del horario normal de trabajo y las muestras no ser bien procesadas<sup>75</sup>.

Si no hay un número suficiente de bacterias, puede condicionar la ausencia de reactividad en los test diagnósticos; por tanto aquellos pacientes que han ingerido IBP o antibióticos los días previos al ingreso, pueden dar un resultado falso negativo, no sólo en el TRU, sino también en el resto de los test<sup>24,76,77</sup>. En el presente trabajo se ha incluido deliberadamente a estos pacientes, ya que interesaba conocer los resultados en condiciones reales, tal y como acuden los pacientes a los centros, y así poder usar el test más rentable. De las pruebas realizadas, se deduce que el antecedente de ingesta de antibióticos o IBP, induce resultados falsos negativos sobre todo en el TRU y menos en el test de aliento, sin alterar el resultado de la serología o histología, como ya está descrito<sup>24,76,77</sup>.

Al analizar en el presente trabajo la eficiencia de cada prueba, se observa que la sensibilidad del TRU fue del 48.5%, con una tasa de falsos negativos de 35/68. Estos resultados son similares a los obtenidos por algunos autores<sup>59,72,73</sup> lo cual lleva a la conclusión de que no es un buen método diagnóstico de infección si se utiliza sólo, en pacientes con HDA. Sin embargo, presenta una especificidad del 100%, por lo que un resultado positivo no



necesitaría confirmación por otro test. Si el resultado fuera negativo necesitaría confirmación con al menos dos test más.

El test de aliento y la serología tienen una sensibilidad mayor del 88%, por lo que cualquiera se puede utilizar como test diagnóstico, aunque por su baja especificidad, es mejor combinarlos entre sí. La histología no se analiza por ser utilizada como *gold estándar*, aunque siempre se ha acompañado de al menos otro test positivo.

- **Determinación del antígeno de *Helicobacter pylori* en heces (HpSA)**

El siguiente objetivo fue validar el HpSA en pacientes con HDA de origen péptico, y compararlo con otros tests más usados habitualmente como son la histología, serología, TRU y test de aliento.

El HpSA es una técnica relativamente reciente, que tiene la ventaja de no ser invasiva, es fácil y rápida de realizar y más barata que el test de aliento<sup>52</sup>. En recientes trabajos, muestra una sensibilidad y una especificidad > 90%<sup>51-58</sup> lo cual podría ser de utilidad para el diagnóstico y seguimiento de erradicación de estos pacientes, sin necesidad de someterlos a otras pruebas invasivas o más caras. Estos resultados no pueden extenderse a los pacientes con HDA ya que es conocido, como se ha explicado anteriormente, que la presencia de sangre en el estómago puede alterar el resultado de algunos tests<sup>72-74</sup>.

De momento, sólo se han comunicado tres trabajos que prueban el HpSA como test diagnóstico en pacientes con HDA<sup>55,78,79</sup>.

En el trabajo de Peitz et al<sup>78</sup> se estudia el HpSA en 114 pacientes con HDA probada endoscópicamente, y muestra una sensibilidad global de 84% y

una especificidad de 90%. Por el contrario, el trabajo de van Leerdam et al<sup>79</sup> se realiza sobre 36 pacientes y tiene una sensibilidad de 100% y una especificidad de 52 %. Por último en el trabajo de López et al<sup>55</sup> realizado en 32 pacientes, la sensibilidad es de 95.6% y la especificidad de 33.3 %.

Nuestros resultados muestran una sensibilidad del 96.6%, con una especificidad del 33%, similar al obtenido por López et al<sup>55</sup> al y van Leerdam et al<sup>79</sup>. Debemos remarcar que el número de pacientes sin infección por *H. pylori* en nuestra serie es muy pequeña (n=9), lo cual es reflejo de la alta prevalencia de infección en pacientes con HDA, por eso no podemos generalizar estos resultados, necesitando estudios con una población mayor.

Una explicación posible para la baja especificidad sería la presencia de sangre en las heces, que podría estar dando resultados falsos positivos, ya que el 90 % de nuestros pacientes tenían melenas al ingreso, y se recogió la primera muestra de heces tras el ingreso. Otra posible explicación es que el punto de corte espectrofotométrico que utilizamos para positividad (>120 nm) tal y como recomienda la casa comercial y que se ha validado en España<sup>50, 54,56</sup>, sea muy bajo en estos pacientes, y se requiera el punto de corte a partir de 300 nm, como sugieren el grupo de Ohkura<sup>57</sup>.

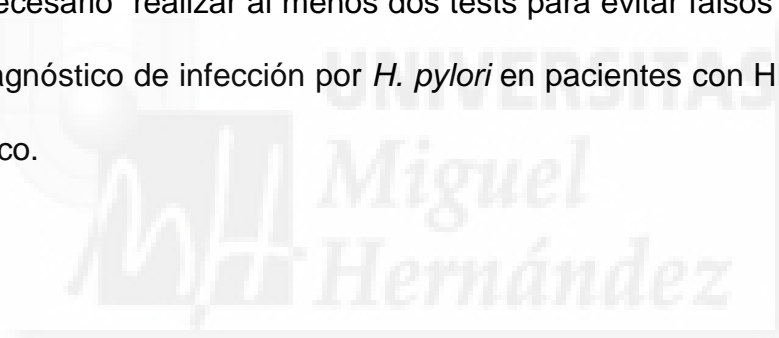
La prueba presenta sin embargo, una sensibilidad muy alta: de 59 pacientes que presentaban infección, dio positivo en 57. Por tanto es útil como complemento a pruebas más específicas como el TRU o el test de aliento.

Un dato interesante es que no varían los resultados en aquellos pacientes con ingesta previa de IBP o antibióticos, lo cual sería de utilidad diagnóstica en este grupo de pacientes en combinación con otro test que tampoco se modifica (histología, serología).

## **CONCLUSIONES**

1. La principal etiología en pacientes con HDA, tanto en úlcera gástrica como duodenal es la infección por *H.pylori* y en segundo lugar el consumo de AINEs, siendo relativamente frecuente la coexistencia. Por lo tanto ambos deben ser contemplados y estudiados en cada paciente.
2. Con una adecuada protocolización del estudio de la etiología de la HDA (historia clínica y pruebas complementarias) el porcentaje de pacientes sin diagnóstico etiológico es muy reducido.
3. Se confirma la alta prevalencia de infección por *H. pylori* en lesiones pépticas sangrantes, incluso en pacientes con ingesta previa de AINE
4. La utilización del TRU en caso de HDA no es un buen método diagnóstico por su baja sensibilidad. Sin embargo posee una especificidad del 100%.
5. Por lo tanto como estrategia diagnóstica en pacientes con HDA de origen péptico, sería razonable realizar 3 biopsias gástricas en: dos de antro (una para TRU) y una de cuerpo. Si el TRU es positivo, confirma la infección y se pueden desechar las dos muestras restantes. Si es negativo, deberían procesarse para estudio histopatológico y sería aconsejable realizar adicionalmente test de aliento o serología.

6. La utilización del HpSA en caso de HDA tiene muy buena sensibilidad (96.6%) pero muy baja especificidad (33.3%) , lo cual haría a este test inadecuado para el diagnóstico si se utiliza solo. Habría que confirmar estos resultados en trabajos posteriores con más pacientes con HDA péptica y sin infección por *H. pylori*.
  
7. El test de aliento, el estudio histológico y el estudio serológico tienen buena sensibilidad y especificidad en pacientes con HDA de origen péptico.
  
8. Es necesario realizar al menos dos tests para evitar falsos negativos en el diagnóstico de infección por *H. pylori* en pacientes con HDA de origen péptico.



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Mignon M, Penston JG, Deltenre M, Ruszniewski P, Dobrill G. Natural history of duodenal ulcer disease: are we at a turning point?. *Gastroenterol Int* 1994; 7: 95-113.
2. Jaspersen D. *Helicobacter pylori* eradication: the best long-term prophylaxis for ulcer bleeding recurrence. *Endoscopy* 1995; 27: 622-625.
3. Tytgat GNJ, Rauws EAJ. *Campylobacter pylori* and its role in peptic ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 183-196.
4. Kuipers EJ, Thijs JC, Festan HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:59-69.
5. O'Connor HJ. Eradication of *Helicobacter pylori*: therapies and clinical implications. *Postgrad Med J* 1992; 68:549-555.
6. Soll AH, Weinstein WM, Kurata JH, McCarty D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1991; 114 : 307-319.
7. Grahan DY. The relationship between non-steroidal anti-inflammatory drug use and peptic ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:171-172.
8. Maton PN, Gardner JD, Jensen RB. Recent advances in the management of gastric acid hypersecretion in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterol Clin N Am* 1989;18:847-864.
9. Neil GA and the ad hoc Committe on FDA-Related Matters. Do ulcers burn out or burn on? Managing duodenal ulcer diathesis in the *Helicobacter Pylori* era. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:387-393.

10. Wilhemsen I. Quality of life and *Helicobacter pylori* eradication. Scand J Gastroenterol 1996; 31 (suppl 221):18-20.
11. Labenz J, Börsch G. Role of H. Pylori eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse. Digestion 1994; 55:19-23.
12. Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgis A, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. Gastrointest Endosc 1995;41:1-4
13. Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC et al. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol 1993;28:938-42.
14. Wilhemsen I, Berstad A. Quality of life and relapse of duodenal ulcer before and after eradication of *Helicobacter pylori*. Scand J Gastroenterol 1994; 29: 874-879.
15. Carpenter HA, Talley NJ. Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. Gastroenterology 1995; 108:917-24.
16. Vaira D, Holton J, Menegatti M, Ricci C, Gatta L, Geminiani A and Miglioli M. Invasive and non-invasive tests for *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14 : 13-22.
17. Laine L, Lewin DN, Naritoku W, et al. prospective comparison of H & E, Giemsa, and Genta stains for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. Gastrointest Endosc 1997; 45: 463-7.
18. Hala MT, El-Zimaity, Wu J, Graham Y. Modified Genta triple stain for identifying *Helicobacter pylori* . J. Clin Path 199; 52: 693-4.

19. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnoses of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:342.
20. Satoh K, Kimura K, Taniguchi Y et al. Biopsy sites suitable for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and assessment of the extent of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 569-73.
21. Working party of the European *Helicobacter pylori* study group. Guidelines for clinical trials in *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 41 (Suppl 2): S1-S9.
22. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2330.
23. Lerang F, Moum B, Mowinckel P et al. Accuracy of seven different tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the impact of H<sub>2</sub>-receptor antagonists on test results. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 364-9.
24. Kalantar J, Xia HHX, Wyany JM et al. Determination of optimal biopsy sites for detection of *H. pylori* in patients treated or not treated with antibiotics and anti-secretory drugs. *Gastroenterology* 1997; 112: A 165 (abstract).
25. Rollan A, Giancaspero R, Arrese M, et al. Accuracy of invasive and non-invasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection after antibiotic treatment. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1268-74.
26. Weston AP, Campbell DR, Hassanein RES et al. Prospective multivariate evaluation of CLOtest performance. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1310.

27. Soltesz V, Zeeberg B, Wadstrom T. Optimal survival of *Helicobacter pylori* under various transport conditions. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1453-6.
28. Megraud, F. Rationale for the choice of antibiotics for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7 Suppl 1: S49.
29. Park CS, Kim J. Rapid and easy detection of *Helicobacter* by in situ hybridisation. *J Korean Med Sci* 1999;14:15-20.
30. Gunn MC, Stephens JC, Stewart JA et al. The significance of *cagA* and *vacA* subtypes of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of inflammation and peptic ulceration. *J Clin Pathol* 1998;51:761-4.
31. Peura DA, Pamblanco DJ, Dye KR et al. Microdose <sup>14</sup>C-urea breath test offers diagnosis of *Helicobacter pylori* in 10 minutes. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:233-8.
32. Bazzoli F, Cecchini L, Corvaglia L et al. Validation of the <sup>13</sup>C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 646-50.
33. Hamlet A, Stage L, Lonroth H et al. A novel tablet based <sup>13</sup>C urea breath test for *Helicobacter pylori* with enhanced performance during acid suppression therapy. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 367-74.
34. Laine L, Estrada R, Trujillo M et al. Effect of Proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1998; 129:547.
35. Wilcox MH, Dent TH, Hunter JO et al. Accuracy of serology for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection- A comparison of eight kits. *J Clin Pathol* 1996;49:373.



36. Feldman RA, Deeks JJ, Evans SJ. Multi-laboratory comparison of eight commercially available *Helicobacter pylori* serology kits. *Helicobacter pylori Serology Study Group*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 428-33.
37. Stone MA, Mayberry JF, Wicks AC et al. Near patient testing for *Helicobacter pylori*: a detailed evaluation of the Cortecs Helisal Rapid Boob Test. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:257-60.
38. Kroser JA, Faigel DO, Furth EE et al. comparison of rapid office-based serology with formal laboratory-based ELISA testing for diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis. *Dig Dis Sci* 1998;43:103-8.
39. Loeb MB, Riddell RH, James C et al. Evaluation of salivary antibodies to detect infection with *Helicobacter pylori*. *Can J Gastroenterol* 1997; 11: 437-40.
40. Christie JM, McNulty CA, Shepherd NA et al. Is saliva serology useful for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996; 39: 27-30.
41. Fallone CA, Elizov M, Cleland P et al. Detection of *Helicobacter pylori* infection by saliva IgG testing. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1145-9.
42. Lizza F. The study Group SIGE H. *pylori*, Italy. Evaluation of a commercial serological kit for the detection of salivary immunoglobulin G to *Helicobacter pylori*, a multicenter study. *Eur J Gastroenterology* 2000; 12: 1-5.
43. Kato M, Asaka M, Saito M et al. Clinical usefulness of urine-based enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of antibody to *Helicobacter pylori*: A collaborative study in nine medical institutions in Japan. *Helicobacter* 2000;5:109.

44. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK et al. Isolation of *H. pylori* from human faeces. Lancet 1992;340(8829):1194-5.
45. Kelly SM, Pitcher MC, Farmery SM, Gibson GR. Isolation of *H. pylori* from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. Gastroenterology 1994;107:1671-4.
46. Van Zwet A.A., Thijs J.C., Kooistra-smid A.M., et al. Use of PCR with feces for detection of *H. pylori* infections in patients. J Clin Microbiol 1994;32:1346-1348.
47. Janfu Li, Tuanzhu HA, Donald A. Ferguson et al. Newly developed PCR assay of *H. pylori* in gastric biopsy, saliva and feces. Dig Dis Sci 1996;41:2142-2149.
48. Mkristathis A, Pasching E, Schütze K et al. Detection of Helicobacter pylori in Stool Specimens by PCR and Antigen Enzyme Immunoassay. J Clin Microbiol 1998;36:2772-2774.
49. Vakil N., Affi A., Robinson J. et al. Prospective blinded trial of a fecal antigen test for the detection of *H. pylori* infection. Am J Gastroenterol 2000;95:1699-1701.
50. Romero M., Vargas J., Grande L. Et al. Utilidad de la detección de antígenos de *H. pylori* en heces en el diagnóstico de infección y en el control de la erradicación tras el tratamiento. Med Clin (Barc)2000;114:571-573.
51. Vaira D, Malfertheiner P, Mégraud F et al. Diagnosis of Helicobacter pylori infection with a new non-invasive antigen-based assay. Lancet 1999; 354: 30-33.

52. Ishihara S, Kaji T, Kawamura MA et al. Diagnostic accuracy of a new non-invasive enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in stools after eradication therapy. *Alimentar Pharmacol Ther* 2000; 14: 611-614.
53. Vaira D, Malfertheiner P, Mégraud F et al. Noninvasive Antigen-Based Assay for Assessing *Helicobacter pylori* eradication: a European Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 925-929.
54. Gutierrez A, Celdran M.T, Bonilla F et al. Uso del test de antígeno de *Helicobacter pylori* (Hp) en heces para la detección de infección por Hp. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 533.
55. López D., Naranjo A., Muñoz J. et al. Eficacia de la determinación fecal de *Helicobacter pylori* mediante la técnica HpSA en enfermos con hemorragia diagéslica alta. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24:5-8
56. X. Calvet, F. Feu, M. Forné et al. Evaluación de un nuevo enzimoimmunoanálisis para la detección de la infección por *H. pylori* en muestras fecales. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22:270-272.
57. R. Ohkura, H. Miwa, T. Murai et al. Usefulness of a novel enzyme immunoassay for the detection of *H. pylori* in feces. *Scand J Gastroenterol* 2000;65(1): 49-53.
58. Oderda G, Rapa A, Ronchi B et al. High accuracy of the *Helicobacter pylori* stool antigen test for detection of the infection in children. A multicentre Italian study. *Br Med J* 2000;320:347-8.
59. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994; 331:717-727.

60. SØndergard L, Lassen A, Schffalitzky de Muckadell OB. Prevalence of *Helicobacter pylori* and ASA/NSAID use in patients with bleeding peptic ulcer. Gut 1996; 39(Supl 2):28.
61. Gisbert JP, Boixeda , Aller R et al. *Helicobacter pylori* y hemorragia digestiva por úlcera duodenal. Prevalencia de la infección, eficacia de tres terapias triples y papel de la erradicación en la prevención de la recidiva hemorrágica. Med Clín (Barc) 1999; 112:161-165.
62. Lee CL, Tu TC, Yang RN, et al. Does bood in the stomach influence the diagnosis of *H. pylori* infection in patients with bleeding peptic ulcer. Gut 1997;41 (supl 1): 76 (abstract).
63. Hosking SW, Yung MY, Chung SC, Li AKC. Differing prevalence of *Helicobacter pylori* in bleeding and non-bleeding ulcers (abstract). Gastroenterology 1992; 102: 85.
64. Lee JM, Breslin NP, Fallon C, O`Morain CA. Rapid urease tests lack sensitivity in *Helicobacter pylori* diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. Am J Gastroenterol 2000; 95:1166-1170.
65. Current European Concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus report. European *Helicobacter Pylory* Study Group. Gut 1997; 41: 8-13.
66. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 1998;93:2330.
67. Lanas A, Serrano P, Bajador E et al. Evidence of aspirin use in both upper and lower gastrointestinal perforation. Gastroenterology 1997; 112:683-689.

68. Gisbert JP, Blanco M, Mateos JM, et al. H. pylori-negative duodenal ulcer prevalence and causes in 774 patients. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2295-2302.
69. Gisbert JP, González L, de Pedro A et al. Helicobacter pylori and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 717-24.
70. Colin R, Czernichow P, Baty V, Touzé I, Brazier F, Bretagne JF et al. Low sensitivity of invasive tests for the detection of Helicobacter pylori infection in patients with bleeding ulcer. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:31-35.
71. Tu TC, Lee CL, Wu CH, Chen TK, Chan CC Huang SH, Lee SC. Comparison of invasive and noninvasive tests for detecting Helicobacter pylori infection in bleeding peptic ulcer. *Gastrointestl Endosc* 1999;49:302-306.
72. Archimandritis A, Tzivras M, Sougioultcis S et al. High rates of false negative rapid urease test (CLO) in patients with upper gastrointestinal bleeding (UBG). *Gut* 1997; 41 (Supl 1): 76 (abstract).
73. Archimandritis A, Tzivras M, Sougioultcis S et al. Rapid urease test is less sensitive than histology in diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(4):369-73.
74. Leung WK, M.B.Ch.B, M.R.C.P. et al. False-negative biopsy urease test in bleeding ulcers caused by the buffering effects of blood. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1914-18.

75. Laine L, Chun D, Stein C et al. The influence of size or number of biopsies in rapid urease test results: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 49-53.
76. Rollan A, Giancaspero R, Arrese M, et al. Accuracy of invasive and non-invasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection after antibiotic treatment. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1268-74.
77. Chey WD, Spybrook M, Carpenter S et al. Prolonged effect of omeprazole on the 14-C urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:89.
78. Peitz U, Leodolter A, Kahl S, Agha-Amiri K, Wex T, Wolle K, Gunther T, Steinbrink B, Malfertheiner P. Antigen stool test for assessment of *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1075-1084.
79. van Leerdam ME, van del Ende A, ten Kate FJ, Rauws EA, Tytgat GN. Lack of accuracy of the noninvasive *Helicobacter pylori* stool antigen test in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2003;98:798-801.
80. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain, C, Hungin APS, 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;16:167-180.