



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

UTILIDAD DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA LA DETECCIÓN DE HELICOBACTER PYLORI EN PEDIATRÍA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DR. PABLO ANDRÉS CÁCERES CANO

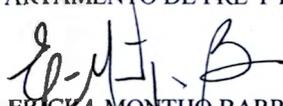
TUTOR DE TESIS:
DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS

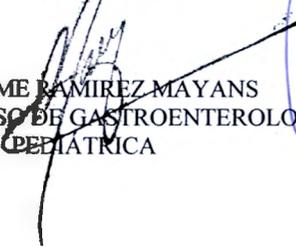


UTILIDAD DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA LA DETECCIÓN DE
HELICOBACTER PYLORI EN PEDIATRÍA


Dr. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA


DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS
TUTOR DE TESIS


DR. JAIME RAMÍREZ MAYANS
PROFESOR TITULAR DE CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA



Agradecimientos

A Dios Todopoderoso, por haberme guiado por este difícil camino, por haberme dado fortaleza, paciencia y determinación para cumplir con un sueño, realizar una subespecialidad en un país extranjero, en una institución de alto prestigio, aunque lejos de mi familia y amigos.

A mi amada esposa Grazia María, por haberme acompañado estos años en México, dándome su apoyo incondicional en todo momento, siendo estos de limitaciones económicas, estrés laboral y académico; así como en los momentos de logros, alegría y finalmente de gloria al culminar mis dos años de subespecialidad; siendo ella el sustento vital para sobrevivir en un país diferente al nuestro.

A mis padres César y Sagra, mis hermanos y suegros Octavio y Margarita, que desde un inicio nos motivaron y respaldaron con la decisión de emprender esta nueva etapa en nuestras vidas, la cual representaba mucho sacrificio para ambas partes. Nos brindaron apoyo emocional, espiritual y económico, que sin ello no hubiera sido posible culminar con nuestros sueños de superación profesional.

A mis maestros de Gastroenterología: Dr. Ramirez, Dr. Cervantes, Dra. Zarate, Dra. Montijo, Dr. Mata que Dios lo guarde en su gloria, Dante y Sergio, al habernos brindado todos los conocimientos, experiencia y sobretodo la dedicación y responsabilidad hacia nuestros nobles pacientes. Crecí como médico y como persona, esa es una enseñanza que no tiene precio, se los agradeceré por siempre.

A mis compañeros de la subespecialidad de Gastroenterología, los cuales ahora considero de mis mejores amigos, por haberme hecho sentir como en casa; me apoyaron y respetaron en todo momento. Me harán mucha falta al regresarme a Honduras.

INDICE



1. Agradecimientos	1
2. Índice	2
3. Nombre de Autores	3
4. Resumen	4
5. Introducción	5
6. Métodos Diagnósticos no Invasivos	8
7. Métodos Invasivos	17
8. Conclusiones	23
9. Bibliografía	24
10. Anexo 1 – Tabla N°1	30
11. Anexo 2 - Tabla N°2	31
12. Anexo 3 - Tabla N°3	32

UTILIDAD DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA LA DETECCIÓN DE
HELICOBACTER PYLORI EN PEDIATRÍA

Autores Principales:

Dr. Pablo Cáceres Cano ¹

Dra. Ericka Montijo Barrios ²

Colaboradores:

Dr. Ignacio Mora Magaña ³

Dr. Dante Bacarreza Nogales ²

Dr. Roberto Cervantes Bustamante ⁴

Dr. Jaime Ramirez Mayans ⁵

¹ Médico Residente al Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría

² Médicos adscritos al Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría

³ Médico adscrito al Departamento de Investigación, Instituto Nacional de Pediatría

⁴ Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría

⁵ Profesor Titular del Curso de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría

*Autor correspondiente. Ericka Montijo Barrios. Instituto Nacional de Pediatría. Teléfono 10840900 Ext .1300.

erickamontijo@yahoo.com

UTILIDAD DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA LA DETECCIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI* EN PEDIATRÍA

Resumen

H. pylori es una bacteria gram-negativa, microaerofílica con forma espiral. Reconocida como causa importante de gastritis, úlcera duodenal y gástrica, adenocarcinoma gástrico, y linfoma MALT a nivel mundial. La prevalencia de *H. pylori* es del 70%-90% en países en desarrollo y del 25%-50% en países desarrollados. Existen múltiples métodos diagnósticos en la detección de *H. pylori*; los cuales incluyen métodos invasivos y no invasivos, actualmente el estudio histológico de las biopsias tomadas por endoscopia (método invasivo) es el estándar de referencia; con una sensibilidad y especificidad del 100%. Las pruebas no invasivas tienen la ventaja de ser procedimientos más aceptados por los pacientes, de menor costo y menor riesgo. Razones por las que se desea conocer la utilidad de los métodos no invasivos para el diagnóstico de *Helicobacter pylori*, en comparación con los métodos invasivos.

Palabras clave: *H. Pylori*, diagnóstico, pediatría

Summary

H. pylori is a gram negative, microaerophilic, spiral bacteria, known worldwide as an important cause of gastritis, peptic ulcer, gastric adenocarcinoma and MALT lymphoma. The prevalence of *H. pylori* in third world countries varies from 70 to 90% and from a 25 to 50% in developed countries. There are multiple diagnostic methods for the detection of *H. pylori* including invasive and noninvasive ones. Currently the histological analysis of the biopsies taken by endoscopy (an invasive method) represents the gold standard with a sensibility and specificity of 100%. Non invasive methods have the advantages of being well accepted by the patients, less expensive and presenting low risks. For these reasons we want to know the utility of non invasive methods in the diagnosis of *H. pylori* in pediatric patients, in comparison to invasive methods.

Key words: *H. pylori*, diagnosis, pediatric population

Introducción

El redescubrimiento del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en 1983 se considera uno de los aportes científicos más relevantes en el desarrollo de la gastroenterología de las últimas décadas ⁽¹⁾. El conocimiento de la relación entre esta bacteria y distintas enfermedades gastrointestinales de tipo "péptico", han estimulado un gran esfuerzo en investigación clínica y básica.

H. pylori es una bacteria gram-negativa, microaerofílica en forma de espiral. Es reconocida como la causa más importante de gastritis, úlcera duodenal y gástrica, adenocarcinoma gástrico y linfoma MALT; sin embargo se sabe poco acerca de su rol en la dispepsia funcional. *H. pylori* coloniza la mucosa gástrica y se adhiere a las células epiteliales gástricas. La prevalencia de *H. pylori* es del 70%-90% en países en desarrollo, y del 25%-50% en países desarrollados. El mecanismo de transmisión más probable es el de persona a persona. Se ha reportado transmisión oral-oral y fecal-oral. Las infecciones crónicas por *H. pylori* en el estómago están asociadas como factores de riesgo más importantes para desarrollar enfermedad gastroduodenal. ⁽²⁻¹⁰⁾

En México, la prevalencia de *H. pylori* ha sido reportada en 66% de población asintomática de todas las edades; en niños, la tasa de infección aumenta directamente con la edad, de 24.5% en niños menores de 4 años a 65% en adolescentes. En un estudio realizado en el Norte de México, la tasa de infección en población abierta de 15-19 años es del 50%, mientras que en el sur de México, donde los índices de pobreza son mayores, la prevalencia llega hasta el 86.1%. Las manifestaciones clínicas en pacientes pediátricos son inespecíficas y asociadas con gastritis crónicas, dispepsia no ulcerosa, úlcera gástrica y duodenal. ^(2, 3,12)

La infección por *Helicobacter pylori* es una de las infecciones crónicas bacterianas más comunes en el ser humano a nivel mundial y típicamente adquirida en la

infancia. Usualmente persiste durante toda la vida, hasta que se administre un tratamiento específico. Para la detección de infecciones por *H. pylori*, se han reportado múltiples métodos diagnósticos, sin embargo en la actualidad el estudio histológico de las biopsias por endoscopia, es considerado como el estándar de referencia, entre los métodos diagnósticos invasivos, con una sensibilidad y especificidad del 100% ^(2, 3,12)

Los métodos diagnósticos para la detección de infecciones por *H. pylori* incluyen métodos invasivos y no invasivos. (Ver cuadro 1). Dentro de estos métodos diagnósticos, se deben seleccionar los mismos según el contexto clínico (ver cuadro 2).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NO INVASIVOS

Detección por antígeno fecal de *H. pylori*.

El único método no invasivo que no es dependiente de la edad para su precisión diagnóstica es la detección de antígenos fecales. El test de *Helicobacter pylori* "stool antigen" (HpSA) es conveniente en población pediátrica. ^(5,6)

Meridian Bioscience, Inc. introdujo el concepto de detección de antígenos fecales para el diagnóstico de *H. pylori*, en 1997. El método Primer Platinum para HpSA, después de evaluaciones extensas fue aceptado como un estudio no invasivo preciso para el diagnóstico de *H. pylori*. Conducido por ensayo inmunoenzimático (ELISA) con anticuerpos policlonales para *H. pylori*. Este método fue demostrado eficiente para el diagnóstico de *H. pylori* en adultos, pero su utilidad para evaluar

la erradicación es limitada en algunos estudios. Dos años después, se realizaron las primeras modificaciones, sustituyendo los anticuerpos policlonales por monoclonales, algunos de estas preparaciones comerciales incluyen FemtoLab HpSA (Conex, Munich, Germany) o la amplificación de IDEAA-HpSTAR (Dako, Glostrup, Denmark), que también son basados en determinación por ELISA. Estos test han mejorado la eficacia en detectar la erradicación posterior al tratamiento. Recientemente, se desarrollo un método inmunocromatográfico con anticuerpos monoclonales el ImmunoCard STAT® HpSA (Meridian Diagnostics), que simplifica el procedimiento, así como disminuye el tiempo del estudio, pudiéndose realizar inclusive en el consultorio clínico. ^(10,12)

Guías recientes europeas recomiendan el uso ya sea de la detección de antígenos fecales o del test de aliento de urea para el diagnóstico y confirmación de erradicación cuatro semanas después de finalizado el tratamiento, siempre y cuando este estudio haya sido positivo al inicio del abordaje diagnóstico. ⁽¹⁰⁾

En muchas revisiones de la literatura, reportan una sensibilidad y especificidad del 94% (95% IC: 93–95) y 97% (95% IC: 96–98), respectivamente, al compararse con estudios invasivos. El test Immunocard HpSA (Meridian, Diagnostic, Cincinnati, OH, USA) que utilizó anticuerpos monoclonales, reveló una precisión diagnóstica del 96% en estudios en población pediátrica. La sensibilidad y especificidad es satisfactoria en otras revisiones (91% y 97%, respectivamente). ⁽²⁾

Se sugiere que este estudio (Hp Star) es igual de preciso que el test de aliento con urea marcada, en pacientes pediátricos y adultos. ⁽⁷⁾ Algunos estudios han demostrado que el HpSA fue positivo en 66.7% de los casos de úlcera gástrica y en 80% de úlceras duodenales. ⁽⁹⁾

El estudio novedoso (RAPID Hp StAR) es un ensayo inmunocromatográfico usando tecnología de amplificación para la determinación de antígenos de *H. pylori* en heces. El test utiliza dos anticuerpos monoclonales diferentes anti-*H. pylori*. Para la prueba de IDEIA Hp StAR, se combina una solución de muestra fecal, con solución de anticuerpo monoclonal conjugado. Su lectura se realiza mediante espectrofotometría. En el cuadro 3 se exponen las revisiones sistemáticas reportadas en la literatura en las que se incluyen pacientes pediátricos que demuestran la eficacia diagnóstica de esta prueba comparada con los métodos invasivos. ^(14,15)

Ventajas:

Requiere una sola muestra, recolectada en casa, puede ser una muestra pequeña, se puede mantener bajo refrigeración varios días hasta su análisis. Muestra de fácil obtención, y no depende de la edad del paciente, como en otros estudios que se sugiere sean realizados en mayores de 6 años. Puede usarse para determinación de prevalencia de *H. pylori* en estudios epidemiológicos.

Desventajas:

No se debe realizar en pacientes con reciente consumo de inhibidores de bomba de protones, soluciones de bismuto, antibióticos. Se debe esperar un periodo de 6 a 8 semanas luego de terapia de erradicación de *H. pylori*.

Test de aliento con urea marcada

Entre los estudios no invasivos, se reporta en la literatura que el test de aliento presenta mayor eficacia diagnóstica para la detección de *H. Pylori*.

Esta prueba se basa en la hidrólisis enzimática de urea marcada en el estómago por la ureasa, siendo esta una enzima producida en abundancia por *H. Pylori*. En presencia de infección por *H. Pylori*, la urea es hidrolizada hacia amonio y dióxido de carbono (CO₂). Este CO₂ es exhalado y medido por radioactividad. Otras bacterias que producen ureasa en pequeñas cantidades, diferentes de *H. Pylori* no pueden sobrevivir en la mucosa gástrica. Existen dos tipos de test de aliento, el C13 y C14. El primero es más difícil de analizar porque requiere infraestructura sofisticada, como un espectrómetro de masas, experiencia técnica, siendo todo esto más costoso. Mientras que el C14 es una técnica más sencilla, la cual utiliza cápsulas con dosis de 5, 3 o 1 uCi. El equipo es pequeño y portátil. El test de micro dosis de C14 puede resultar un estudio económico y confiable, sobre todo en países o regiones de recursos económicos limitados. (25,27)

En muchos estudios publicados en diferentes países, en los cuales se comparó el C14 con estudios histológicos, el test de aliento presenta una sensibilidad y

especificidad general de 92% (95% IC: 87%-95%) y 93% (95% IC: 79%-99%), respectivamente.

Comparado con el test de ureasa rápida específicamente, el test de aliento el C^{13} presenta una sensibilidad y especificidad, del 98% (95% IC: 93%-99%) y 91% (95% IC: 80%-94%), además con un valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 95% (95% IC: 89%-97%) y 97% (95% IC: 86%-99%), respectivamente ^(23,25-27).

Los resultados antes mencionados son similares a los reportados en dos estudios multicéntricos realizados en Europa ⁽²⁸⁾ y en Estados Unidos ⁽²⁹⁾. Francis Megraud y cols. ⁽²⁸⁾ compararon el test de aliento con C^{13} con otros métodos no invasivos (antígenos en heces, anticuerpos séricos y anticuerpos en orina), tomando como estándar de referencia los estudios histológicos; revelaron un sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, de 96.2 (91.9-98.6), 97.3 (94-99), 96.2 (91.9-98.6) y 97.3 (94-99) respectivamente; y en el estudio norteamericano realizado por Yoram Elitsur y cols. ⁽²⁹⁾, con resultados para sensibilidad, especificidad mayores del 96%; concluyendo ambas evaluaciones en que el test de aliento con C^{13} presenta la mayor eficacia diagnóstica dentro de los estudios no invasivos. Sin embargo en niños menores de 6 años, la literatura es escasa por lo que se requieren de más estudios en esta población.

Actualmente está en estudio la modificación de la dosis de C^{13} , inicialmente se utilizaba dosis de 100 mg, la cual presentaba una precisión diagnóstica cerca del 100%, junto con el seguimiento de pacientes posterior al tratamiento. Existen

revisiones donde demuestran que menores dosis de urea marcada (50 mg y 25mg) son igual de efectivas en el diagnóstico de *H. pylori*, con esto reduciendo la tazas de radiación, y costos del estudio. ⁽²⁴⁾

Ventajas:

Ofrecen la más alta sensibilidad y especificidad de los estudios no invasivos. Actualmente se requiere de menor dosis de C¹³, disminuyendo las tasas de radiación, conservando aun así con menores dosis, una sensibilidad y especificidad elevada. Existe la determinación de C¹⁴, que es de menor costo, sin necesidad de infraestructura compleja para la realización del estudio a comparación que con el C¹³, lo que es más práctico en países en desarrollo, sin embargo su sensibilidad y especificidad es menor.

Desventajas:

El C¹³ requiere de infraestructura sofisticada, costosa y de experiencia técnica para la realización del estudio. A las dosis convencionales de C¹³ (100mg), representa mayor exposición a radiación, por lo que se debe emplear dosis menores de las antes utilizadas. Su especificidad disminuye en pacientes menores de 6 años. No se debe realizar en pacientes con reciente tratamiento de erradicación de *H. pylori*, pueden dar falsos negativos en pacientes que han recibido inhibidores de bomba de protones, bloqueadores H-2. Por esta razón se prefiere suspender estos medicamentos con un mínimo de tiempo de siete días antes de la prueba.

Diagnóstico por serología

Como la infección por *H. pylori* es crónica y usualmente no resuelve espontáneamente, la respuesta inmune sistémica causa elevación de anticuerpos para dicho microorganismo, los cuales disminuyen lentamente luego del tratamiento efectivo. Por esta razón la determinación serológica podría ser una prueba sencilla y sugerible para el diagnóstico de *H. pylori*, en pacientes con test de ureasa rápida negativa, siempre y cuando los pacientes no hayan recibido tratamiento previo para *H. pylori*.

Actualmente están disponibles varios test serológicos, de bajo costo y con resultados en corto tiempo, basados en determinación de ELISA, con la determinación de anticuerpos para IgG para *H. pylori*. Valores predictivos negativos de todos los ensayos serológicos han sido del 100% y el número de falsos positivos fueron menores con algunos test serológicos como con el Stat-Simple Pylori test. ⁽¹⁶⁾

Existen diferentes métodos serológicos como: FlexSure HP, QuickVue, AccuStat, y Stat-Simple Pylori. La sensibilidad y especificidad de estas pruebas serológicas varían en las diferentes publicaciones de un 67% a 90% y 75% a 91%, respectivamente.

Los estudios para anticuerpos IgG contra *H. pylori* son considerados como alternativas diagnósticas no invasivas, aunque no deben de estar precedidas de tratamiento antibiótico, y no son útiles para seguimiento posterior al tratamiento, ya que los anticuerpos permanecen elevados por varios meses.

En estudios epidemiológicos, la determinación serológica para *H. pylori* puede ofrecer alta sensibilidad y especificidad. La determinación de anticuerpos IgG e IgA contra *H. pylori* puede ser utilizada para la prevalencia de infecciones agudas y crónicas. La presencia de anticuerpos IgA puede tener una significancia clínica en pacientes sintomáticos para el diagnóstico de infección. ⁽¹⁶⁾ Existen test serológicos con resultados obtenidos en pocos minutos, como BM-test (BM, Boehringer Mannheim, East Essex, UK), QuickVue (QV, Quidel, CA, USA), Pyloriset Screen (PS, Orion Diagnostica, Espoo, Finland), Unigold (UG, Trinity Biotech, NY, USA).

En varias revisiones se demuestra una sensibilidad y especificidad general de 80-85% y 75-80%, respectivamente. ⁽¹⁸⁻²¹⁾ En el cuadro 3 se reporta un meta-análisis comparando la eficacia diagnóstica de las diferentes pruebas de detección de anticuerpos séricos existentes. ⁽²²⁾

Ventajas:

Son útiles en estudios epidemiológicos, con alta sensibilidad y especificidad. Es una prueba sencilla, de bajo costo, y con resultados en corto tiempo.

Desventajas:

No son útiles para el seguimiento posterior al tratamiento de erradicación de *H. pylori*, ya que los anticuerpos permanecen elevados por varios meses, no pudiendo diferenciar una infección activa, de una pasada. Presentan baja sensibilidad y especificidad en pacientes menores de 6 años.

Detección de anticuerpos en orina

Existen pocas publicaciones sobre el método de detección de anticuerpos en orina para el diagnóstico de *H. pylori* en pacientes pediátricos. En un estudio realizado en Japón con la prueba orina-Hp ELISA (URINELISA, Otsuka Pharmaceuticals Co, Ltd Tokio, Japan), reportaron valores de sensibilidad, especificidad, y precisión diagnóstica de 94.4%, 96.9%, 96% respectivamente; concluyendo que este método ofrece una eficacia diagnóstica adecuada para el diagnóstico de *H. pylori*, el estudio fue realizado comparando la prueba con el test de aliento y con antígenos fecales, utilizando una muestra pequeña de pacientes pediátricos. Por lo que las conclusiones deben ser tomadas con reserva ⁽³⁰⁾ En la mayoría de estudios; algunos reportados en un estudio multicéntrico realizado en Europa, concluyen que la eficacia diagnóstica es menor que la reportada en los demás métodos no invasivos, con resultados de sensibilidad, especificidad, precisión, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 63.2 (54.7-71.0), 97.3 (94.0-99.0), 82.9 (78.4-86.8), 94.4 (88.0-97.9), 78.4 (72.7-83.4) respectivamente. ⁽²⁸⁾

En otras publicaciones, se sugiere que según los resultados de la utilidad diagnóstica de este método, pudiera ser utilizado como alternativa de los anticuerpos séricos, y de preferencia para estudios epidemiológicos. ^(31, 32)

Anticuerpos en saliva

Con este método se realizan determinaciones de IgG en saliva mediante las técnicas de Western Blot y ELISA. Hay pocos estudios en pacientes pediátricos y no hay revisiones recientes sobre su utilidad diagnóstica. Los resultados

reportados en artículos de revisión evidencian datos inconsistentes, además con baja sensibilidad y especificidad, sobre todo en niños menores de 5 años; recomendando su uso más para estudios epidemiológicos en pediatría. ⁽³³⁾ En algunas revisiones se comparan estas técnicas con determinaciones en suero, con sensibilidad y especificidad para ELISA en saliva de 64% y 87% respectivamente, y para Western blot en saliva una sensibilidad y especificidad de 81% y 91% respectivamente; aunque no fueron comparadas con métodos invasivos. ⁽³⁴⁾

Ventajas

La muestra es de muy fácil recolección, no invasiva, rápida y de fácil transporte. Puede tener importancia en estudios epidemiológicos.

Desventajas

Presenta resultados inconsistentes en diferentes países; baja eficacia diagnóstica en menores de 5 años y no diferencia entre una infección activa de una pasada, con poca utilidad en pacientes con tratamiento de erradicación de *H. pylori*.

MÉTODOS INVASIVOS

Test de Ureasa rápida

Varios test de ureasa han sido descritos, para el diagnóstico de infección de *H. pylori*, incluyendo el test en gel (ClotestT, HUTtestT, HpfastT), test de membrana (PyloriteckT) y test líquidos (HelicocheKt). La sensibilidad y especificidad de estos métodos son por lo general por arriba del 90%, pero con tiempo de lectura variables. Existen otros más nuevos, como el Pronto Dry, que ofrece resultados

más rápidos, almacenamiento a temperatura ambiente por dos años, y de uso sencillo. Este estudio (Pronto Dry) tiene una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, y valor predictivo negativo y precisión diagnóstica de 98%, 100%, 100%, 98% y 99%, respectivamente. La sensibilidad y especificidad comparada al cultivo es de 98% y 97% respectivamente. ^(37,40)

Revisiones de la literatura mencionan que la sensibilidad de los test de ureasa (CLO-test), presentan sensibilidad del 99.4% y especificidad del 100%. ^(38, 41,46)

Se sugiere que la lectura de estos estudios sea a las 24 horas, para optimizar la sensibilidad. Se han encontrado estudios que indican que la sensibilidad disminuye hasta un 82%, si los resultados son interpretados en la primera hora. ⁽³⁸⁾

Los métodos invasivos, especialmente el test rápido de la ureasa, muestran una pérdida de sensibilidad en los casos de úlcera gastroduodenal complicada con hemorragia digestiva considerándose diversas circunstancias, tales como la presencia de sangre en la cavidad gástrica, que podría inducir un aclaramiento transitorio de la densidad bacteriana en la mucosa por un efecto bactericida del suero o que la seroalbúmina del suero sanguíneo provocaría un efecto tampón sobre el indicador de pH empleado en el test de ureasa que impediría el viraje de coloración, ⁽³⁵⁾ o bien el uso frecuente de IBP en estos pacientes que también reduciría la carga bacteriana de la mucosa o condicionarían la migración de las bacterias al cuerpo gástrico.

Estudio histológico

Las tinciones que se realizan para el diagnóstico de *H. pylori*, son hematoxilina y eosina, Warthin-Starry, tinción de plata y Giemsa.

Aproximadamente 30-100% de niños con gastritis nodular, 90% con úlcera duodenal, y cerca del 25% con úlceras gástricas, están infectados por *H. pylori*. Los hallazgos histopatológicos asociados muestran leve infiltración por polimorfonucleares, más monocitos y folículos linfoides microscópicamente, y gastritis nodular como hallazgo macroscópico.

En diversos estudios los hallazgos histológicos fueron utilizados para clasificar el compromiso por *H. Pylori*, definiéndose como normal, leve, moderado, y marcado, de acuerdo al sistema de Sydney, establecido inicialmente en Australia en 1990, y actualizado en 1994 en Texas. El grado de inflamación fue dividido en 1) infiltración por monocitos, 2) infiltración por neutrófilos, 3) atrofia glandular, y 4) metaplasia intestinal. ⁽⁴²⁾

Un estudio realizado en Europa (Holanda), comparó entre los métodos invasivos, encontrando, una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, para cada estudio: cultivo 91.4%, 96.3%, 94.2%, 94.4%, respectivamente; estudio histológico 90.3%, 97.8%, 96.4%, 93.8%, respectivamente; CLOtest 94.9%, 96.7%, 95.0%, 96.6%, respectivamente.

Con la combinación de los tres estudios basados en biopsia, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo fue de 98.3%, 99.7%, 99.6% y 98.8%, respectivamente. ⁽⁴³⁾

Determinación de genotipos de *H. pylori* mediante PCR

En varias revisiones que estudian la determinación de PCR en biopsias gastroduodenales, se han reportado una asociación significativa entre los genotipos de *H. pylori* vac A s1a, cag A, y cag E, y úlcera duodenal y gástrica; así como también los genotipos ice A1 y bab A2, con cáncer gástrico, demostrado recientemente en un estudio en pacientes de Turquía con dispepsia. ^(27,35)

Estudios hechos en Brasil, China, y Europa, confirman lo antes mencionado, mostrando clara asociación entre los genes cag A, vac A m1, con gastritis crónica, aumento de riesgo para metaplasia intestinal, y úlcera péptica. Otros estudios han demostrado que la virulencia de los genes de *H. pylori*, jhp 0870 y jhp 0562, ha sido involucrada en la patogénesis de la úlcera péptica en niños. La positividad de jhp 0870 fue del 80.0% en 15 úlceras versus 36.7% en el un grupo control de 30 biopsias con gastritis, y para jhp 0562 80.0% versus 33.3%. ⁽²⁷⁾

Recientemente, ensayos basados en PCR, han sido desarrollados para la detección del DNA de *H. pylori*, usando varios objetivos genéticos a partir de las biopsias. Los objetivos de estos métodos incluyen el gen urease A (ureA), el gen 26-kDa SSA, y la mutasa fosfosamina (glmM)

De estos genes, el 26-kDa, demostró ser el más apropiado para la detección de *H. pylori* a partir de las biopsias. ⁽³³⁾

En un estudio comparativo de PCR, y otros métodos diagnósticos de *H. pylori*; la amplificación de HSP60 y urea fue la más específica (100%), seguida de histología, test de ureasa rápida, ureC, y 16S rRNA, con especificidad de 92, 85, 71, y 28%, respectivamente. La sensibilidad también fue mayor para HSP60

(100%) seguido de histología, test de ureasa, ureC, y 16S rRNA, con los valores de 95% seguido por 63% para la ureasa. ⁽³⁴⁾

Los resultados de ensayos de PCR para la detección del gen de *H. pylori*, urease A, en población pediátrica, muestra buena relación con los resultados obtenidos con los test de ureasa rápida y estudio histológico. La sensibilidad del PCR para el diagnóstico de *H. pylori*, comparado con los otros estudios antes mencionados es de 100% y una especificidad del 94.6%, sugiriendo que el estudio de PCR es de alta precisión diagnóstica para la infección de *H. pylori*. ⁽³⁶⁾

Ventajas de métodos invasivos

Los métodos invasivos reportan los porcentajes más altos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para el diagnóstico de *H. pylori*, por lo que a nivel mundial se siguen considerando como el estándar de referencia. Durante el estudio endoscópico, además de tomar biopsias, se pueden diagnosticar complicaciones gastrointestinales como gastritis, úlceras pépticas y en ocasiones detectar lesiones sospechosas de neoplasia en población adulta y así ofrecer tratamiento oportuno a estas complicaciones.

Desventajas

El procedimiento endoscópico con toma de biopsias para el diagnóstico de *H. pylori* debe ser realizado en centro especializados por médicos endoscopistas, conlleva riesgos anestésicos, alto costo económico y menor aceptación por el paciente y sus familiares. No pueden ser utilizados en estudios epidemiológicos.

Estudios novedosos

Se han diseñado determinaciones en sangre periférica de DNA de *H. pylori*, encontrando que el análisis de por PCR, es mas rápido y con mayor sensibilidad para la detección de bacteremia que el cultivo en sangre. ⁽⁴⁴⁾

Otros estudios novedosos, son la determinación de niveles séricos de pepsinogeno I (sPGI) y pepsinogeno II (sPGII), que reflejan la cantidad de pepsinogenos producidos en el estomago e indirectamente las alteraciones morfológicas de la mucosa gástrica. Los niveles de sPGII, representan un buen marcador de inflamación gástrica, en antro y cuerpo, y de infección por *H. pylori*. Además una disminución de los niveles de sPGII después de erradicación de *H. pylori* sugiere una terapia exitosa. Los niveles séricos de sPGI correlacionan proporcionalmente con la infiltración de células inflamatorias solo en el antro. ⁽⁴⁵⁾

Nuevos estudios endoscópicos como la endoscopia de aumento, ha diseñado un prototipo de endocitoscopio desarrollado por Olympus que fue usado para la visualización in vivo de *Helicobacter pylori* en biopsias gástricas infectadas experimentalmente, con bacteria en movimiento observada con una magnificación de 1100, dando esperanza de una detección directa de la bacteria durante la endoscopia.

Conclusiones

Los métodos invasivos siguen siendo hoy día el estándar de referencia para el diagnóstico de *H. pylori*, la toma de biopsia y la identificación del microorganismo en tejido deben ser los indicadores para iniciar tratamiento, y para demostrar la erradicación.

Los métodos no invasivos son menos costosos y más fáciles de realizar, pero no deben ser los determinantes de iniciar tratamiento.

Aún faltan más estudios que puedan comprobar la utilidad de estos métodos en población infantil, así mismo creemos que es necesaria la realización de una revisión sistemática en donde se incluyan todos los métodos no invasivos y que se comparen con el estándar de referencia.

Bibliografía

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1(8.390): 1.311-1.315.
2. Harris P, Godoy A, Guiraldes E. Dolor abdominal, dispepsia y gastritis en pediatría. Rol del *Helicobacter pylori*. *Rev chil pediatr* 2001;72:81-91
3. Veres G, Pehlivanoglu E. Helicobacter pylori infection in pediatrics. *Helicobacter* 2007;12: 38-44
4. Sabbi T, De Angelis P, Colistro F, et al. Efficacy of noninvasive tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 238-241
5. Portorreal A, Strehl R, Kawakami E. Spontaneous elimination of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of asymptomatic school children by enzyme-linked immunosorbent assay polyclonal antigen in stool. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:143–146
6. Frenck R, Hanan Mohamed H, Sherif M, et al. Sensitivity and specificity of various tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* in Egyptian children. *Pediatrics* 2006; 118: e1195-e1202
7. Schwarzer A, Lottspeich C, Rüssmann H, et al. Evaluation of a novel rapid one-step monoclonal chromatographic immunoassay for detection of

- Helicobacter pylori* in stool from children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:475–480
8. Koletzko S et al. Evaluation of a novel monoclonal enzyme immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* antigen in stool from children. *Gut* 2003;52:804-806
 9. Fahrial A, Aziz A, Abdullah M, et al. Accuracy of *Helicobacter pylori* stool antigen for the detection of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients. *World J Gastroenterol* 2005;11:386-388
 10. Demiray E, Yılmaz Ö, Şarkış C, et al. Comparison of invasive methods and two different stool antigen tests for diagnosis of *H. pylori* infection in patients with gastric bleeding. *World J Gastroenterol* 2006;12:4206-4210
 11. Pina M, Negrini R, Tadeu V, et al. Novel monoclonal antibody-based *Helicobacter pylori* Stool antigen test. *Helicobacter* 2004;9:228-232
 12. Nares J, Jaramillo Y, Martínez V, et al. Immunochromatographic monoclonal test for detection of *Helicobacter pylori* antigen in stool is useful in children from high-prevalence developing country. *Helicobacter* 2007;12:354–358
 13. Rafeey M, Nikvash S. Detection of *Helicobacter pylori* antigen in stool samples for diagnosis of infection in children. *Eastern Mediterr Health J* 2007;13:1067-1072
 14. Gisbert J, Pajares J. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen determination: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2829-2838

15. Gisbert J, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic test in patients with bleeding peptic ulcer: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:848–863
16. Hahn M, Brian M, Corless C. Noninvasive tests as a substitute for histology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastrointestinal Endoscopy* 2000;52: 20-26
17. Locatelli A, Roberto W, Rufino C, et al. Detection of anti-*Helicobacter pylori* antibodies in serum and duodenal fluid in peptic gastroduodenal disease. *World J Gastroenterol* 2004;10:2997-3000
18. Yong X, Yang Y, Hua R, et al. An evaluation of a serologic test with a current infection marker of *Helicobacter pylori* before and after eradication therapy in Chinese. *Helicobacter* 2008;13:49-55
19. Mendoza S, Perez G, Bosques F, et al. Utility of diagnostic tests for detection of *Helicobacter pylori* in children in northeastern Mexico. *Pediatrics International* 2007;49, 869–874
20. Jiang Z, Huang A, Tao X, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and diseases associated with *Helicobacter pylori* by *Helicobacter pylori* outer membrane proteins. *World J Gastroenterol* 2004;10:3464-3469
21. Lim L, Yeoh K, Ho B, et al. Validation of four *Helicobacter pylori* rapid blood tests in a multi-ethnic Asian population. *World J Gastroenterol* 2005;11:6681-6683

22. Leal Y, Flores L, Garcia Cortes L. Antibody-based detection test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2008; 3: e3751
23. Rasool S, Abid S, Jafri W. Validity and cost comparison of 14 carbon urea breath test for diagnosis of *H. Pylori* in dyspeptic patients. *World J Gastroenterol* 2007 February 14;13: 925-929
24. Yang Y, Sheu B, Lee S, et al. More economic 25 mg ¹³C-urea breath test can be effective in detecting primary *Helicobacter pylori* infection in children. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007;22:335–339
25. Ozturk E, Yesilova Z, Ilgan S, et al. A new, practical, low-dose 14C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: clinical validation and comparison with the standard method. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1457–1462
26. Jones R, Darboe M, Doherty C, et al. Evaluation of 13C-Urea Breath Test and Fecal Antigen Immunoassay to Detect *Helicobacter pylori* Infection in Gambian Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:650-652
27. Cirak M, Akyön Y, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2007;12:4–9
28. Mégraud F. Comparison of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multicenter European study. *J Pediatr*. 2005 Feb;146(2):198-203
29. Elitsur Y, Tolia V, Gilger M. Urea Breath Test in Children: The United States Prospective, Multicenter Study. *Helicobacter* 2009; 14:134-140

30. Okuda M, Nakazawa T, Booka M. Evaluation of a urine test for *Helicobacter pylori* in Japanese children. *J Pediatrics*. 2004;144:196-199
31. Muhsen K, Athamna A, Athamna M. Evaluation of a urine-based enzyme-linked immunosorbent assay test for the detection of *Helicobacter pylori* infection among 3 to 5 year-old Israeli Arab healthy children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43:398-401
32. Kato S, Tachikawa T, Ozawa K. Urine-based enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatrics*. 2001; 107: E 87
33. Kabir S. Review article: clinic-based testing for *Helicobacter pylori* infection by enzyme immunoassay of faeces, urine and saliva. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1345-1354
34. Ballam L, Mendall M, Asante M. Western blotting is useful in the salivary diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Pathol* 2000;53:314-317
35. Smith S, Oyedeji K, Arigbabu A, et al. Comparison of three PCR methods for detection of *Helicobacter pylori* DNA and detection of cagA gene in gastric biopsy specimens. *World J Gastroenterol* 2004;10:1958-1960
36. Singh V, Mishra S, Rao G, et al. Evaluation of nested PCR in detection of *Helicobacter pylori* targeting a highly conserved gene: HSP60. *Helicobacter* 2008;13:30-34
37. Saribasak H, Salih B, Yamaoka Y, et al. Analysis of *Helicobacter pylori* genotypes and correlation with clinical outcome in Turkey. *J Clin Microbiol* 2004;42:1648-1651

38. Vinette K, Gibney K, Proujansky R, et al. Comparison of PCR and clinical laboratory tests for diagnosing *H. pylori* infection in pediatric patients. *BMC Microbiology* 2004;4:1-7
39. Morio O, Rioux-Lecercq N, Pagenault M, et al. Prospective evaluation of a new rapid urease test (Pronto DryT) for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:569-573
40. Wong B, Wong W, Wang W, et al. An evaluation of invasive and non-invasive tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Chinese. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 505-511
41. Castro M, Sánchez D, García E, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection using urease rapid test inpatients with bleeding duodenal ulcer: influence of endoscopic signs and simultaneous corporal and antral biopsies. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:599-605
42. Yakoob J, Jafri W, Abid S, et al. Role of rapid urease test and histopathology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in a developing country. *BMC Gastroenterology* 2005;5:1-4
43. Sarı Y, Sander E, Erkan E, et al. Endoscopic diagnoses and CLO test results in 9239 cases, prevalence of *Helicobacter pylori* in Istanbul, Turkey. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007;22:1706–1711
44. Koh H, Noh T, Baek S, et al. Nodular gastritis and pathologic findings in children and young adults with *Helicobacter pylori* infection. *Yonsei Med J* 2007;48:240-246

45. Laheij R, De Boer W, Jansen J, et al. Diagnostic performance of biopsy-based methods for determination of *Helicobacter pylori* infection without a reference standard. *Journal of Clinical Epidemiology* 2000;53: 742–746
46. Huang Y, Fan X, Tang Z, et al. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in peripheral blood from patients with peptic ulcer or gastritis. *APMIS* 2006;114:851–6
47. Di Mario F, Cavallaro L, Moussa A, et al. Usefulness of serum pepsinogens in *Helicobacter pylori* chronic gastritis: relationship with inflammation, activity, and density of the bacterium. *Dig Dis Sci* 2006;51:1791–1795
48. Zúñiga J, Bosques F, Perez G-Pérez, et al. Diagnostic utility of invasive tests and serology for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in different clinical presentations. *Archives of Medical Research* 2006;37:123–128



Anexos

Cuadro N° 1

Métodos diagnósticos para la detección de *Helicobacter pylori*

Estudios no invasivos	Estudios invasivos (requieren toma de biopsia)
Determinación de antígenos fecales	Test rápido de Ureasa
Test de aliento con urea marcada con C ¹³ y C ¹⁴	Detección de <i>H. pylori</i> por histología
Determinación de anticuerpos en sangre	Detección de <i>H. pylori</i> por cultivo
Determinación de anticuerpos en orina	Determinación de PCR
Determinación de anticuerpos en saliva	

Cuadro N° 2

Caso clínico	Prueba diagnóstica
Historia nueva o recurrente de enfermedad	Prueba serológica con Ac, test de aliento, detección de antígenos en heces
Enfermedad ulcerosa péptica complicada	Endoscopia digestiva alta con biopsias para prueba de ureasa y/o estudio histológico
Paciente sometido a endoscopia digestiva alta	Biopsias para prueba de ureas o estudio histológico
Pacientes en los que el tratamiento erradicador a fallado	Cultivo para probar susceptibilidad del microorganismos a los antibióticos
Para comprobar la erradicación	Esperar cuatro a seis semanas antes de realizar una prueba de aliento, antígenos fecales o nueva endoscopia para toma de biopsia (test de ureasa)

Autor (año)	Objetivos	Población	Numero de estudios (total de pacientes)	Resultados	Conclusiones
Gisbert JP y cols. (2006)	Revisión sistemática de la eficacia diagnóstica de la detección de antígenos en heces para el diagnóstico de <i>Helicobacter pylori</i>	Niños y adultos	26 <u>incluidos</u> 22 (2499 pacientes se les realizó antígeno monoclonal en evacuaciones para diagnóstico de <i>H. pylori</i> antes de tratamiento) 12 (957 pacientes se les realizó antígeno monoclonal para verificar erradicación postratamiento)	22 estudios evaluando antígeno monoclonal para diagnóstico proporcional: Sensibilidad 95% (IC 93-95) Especificidad 97% (IC 96-98) 12 estudios evaluando antígeno monoclonal para diagnóstico de erradicación postratamiento: Sensibilidad 93% (IC 89-96) Especificidad 96% (IC 94-97)	El antígeno monoclonal es un método no invasivo preciso para el diagnóstico de <i>H. pylori</i> en pacientes sin tratamiento. Esta prueba es precisa en el momento de confirmar la erradicación de <i>H. pylori</i> postratamiento. El test con antígenos monoclonales presenta mayor sensibilidad que el test con antígenos policlonales, especialmente en el seguimiento postratamiento.
Gisbert JP (2001)	Revisión sistemática de la experiencia del test de antígenos en heces para el diagnóstico de <i>H. pylori</i>	Niños y adultos	43 (4769) 44 estudios (4769) para diagnóstico de <i>H. pylori</i> 25 (2078) para verificar erradicación postratamiento	43 estudios evaluando antígeno en heces para el diagnóstico proporcional: Sensibilidad 92.4% (IC 91-93) Especificidad 91.9% (IC 91-92) Valor predictivo positivo 92.1% (IC 91-93) Valor predictivo negativo 90.5% (IC 90-91) 25 estudios para verificar erradicación postratamiento (> 4 semanas) proporcional: Sensibilidad 88.3% (IC 87-90) Especificidad 92% (IC 91-93) Valor predictivo positivo 75.1% (IC 73-77) Valor predictivo negativo 94.8 (IC 94-96)	El antígeno para detección de <i>H. pylori</i> en evacuaciones es una prueba rápida, fácil de realizar y puede ser considerado como un método no invasivo preciso en el diagnóstico de pacientes no tratados. El usar este método para confirmar erradicación postratamiento requiere de más estudios
Leal, YA (2008)	Revisión sistemática y meta-análisis para evaluar el desempeño de los diferentes test de detección de anticuerpos séricos disponibles para el diagnóstico de <i>H. pylori</i> en niños	Niños	38 artículos, 68 estudios (9455)	Para el test Western Blot reporta: Sensibilidad 91.3% (IC 88.9-93.3), Especificidad 89% (IC 85.7-91.9) Para el test de ELISA-IgG reporta: Sensibilidad 79.25 (IC 77.3-81), Especificidad 92.4% (IC 89.5-93.3) Para el test ELISA comercial reporta: Desempeño variable con heterogeneidad de $p < 0.000$ Para el test ELISA "with whole-cell antigen" reporta: Sensibilidad 94% (IC 90.2-96.7), Especificidad 96.4% (IC 94.2-97.9)	Las pruebas de Western Blot y de ELISA "with whole-cell antigen" resultan las más confiables para el diagnóstico de <i>H. pylori</i> en niños.

*Revisiones sistemáticas que incluyen poblaciones infantiles publicadas en la literatura

Cuadro N# 3