

Inmaculada Lera Omiste

# Métodos diagnósticos de la infección por *Helicobacter Pylori* en Huesca

Departamento  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es  
Gomollón García, Fernando. Ducons García,  
Julio. Santolaria Piedrafita, Santos.

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

# MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN HUESCA

Autor

Inmaculada Lera Omiste

Director/es

Gomollón García, Fernando. Ducons García, Julio. Santolaria Piedrafita,  
Santos.

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2009





UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA

**MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA  
INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*  
EN HUESCA**

TESIS DOCTORAL

INMACULADA LERA OMISTE

HUESCA 2008



UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA

**MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA  
INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*  
EN HUESCA**

TESIS DOCTORAL

Presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por

INMACULADA LERA OMISTE

DIRECTORES:

Dr. FERNANDO GOMOLLÓN GARCÍA

Dr. JULIO DUCÓNS GARCÍA

Dr. SANTOS SANTOLARIA PIEDRAFITA

HUESCA 2008



## AGRADECIMIENTOS

La viabilidad de este proyecto no habría sido posible sin la colaboración de numerosas personas, a las que quiero agradecer su inestimable ayuda:

Al Dr. Fernando Gomollón García, director de esta tesis que con su inteligencia hizo fácil lo que creí arduo, con rigor científico sus sugerencias siempre fueron fuente productiva de inspiración y porque nunca deja de sorprenderme su constante creatividad y calidad humana. Me considero afortunada por haber podido estar bajo su tutoría.

Al Dr. Julio Ducóns García, director de esta tesis y mi Maestro quien, con elegancia, me ha inspirado verdadero interés por la investigación, por su generosidad y firme confianza depositada en mí, porque me ha aportado mucho más de lo que queda reflejado en esta tesis, en palabras de H. Brooks Adams: “Un maestro es para la eternidad, nunca puede decirse donde se interrumpirá su influencia”.

Al Dr. Santos Santolaria, director de esta tesis, por su imprescindible ayuda en la realización de este estudio, sus consejos llenos de franqueza y espíritu crítico y por las facilidades otorgadas para llevar a cabo este ilusionante proyecto.

Al Dr. Miguel Montoro Huguet, digestólogo de la unidad de Gastroenterología del Hospital San Jorge de Huesca, que colaboró en este estudio, de quien aprendí la importancia del trabajo en equipo. La disposición siempre cordial con todos sus colegas me ha servido de ejemplo a seguir.

Al Dr. Ramón Guirao Larrañaga, digestólogo de la unidad de Gastroenterología del Hospital San Jorge de Huesca por su optimismo en los momentos difíciles, sus consejos y participación.

Al Dr. Jesús García Cabezudo, digestólogo de la unidad de Gastroenterología del Hospital San Jorge de Huesca, mi más emotivo recuerdo a su memoria por sus observaciones y cooperación en este estudio.

Al Dr. Miguel Ferrero, microbiólogo, y a todo el personal del Servicio de Microbiología del Hospital San Jorge de Huesca por la realización de los cultivos y la serología.



A los Dres. J. Vera, M. Marigil, M. Abascal y Dra. García-Prats del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Jorge de Huesca por la realización del estudio de las biopsias.

A Begoña Franco, Carmen Galbe, Beatriz Foncillas y Concha Calavera enfermeras de la Unidad de Endoscopias Digestivas del Hospital San Jorge de Huesca a quienes expreso mi gratitud por la ayuda que me han prestado en todo momento, sin sus conocimientos, paciencia y cariño no podría haber realizado este estudio.

A los pacientes que forman parte de este estudio y los acompañantes de enfermos en el Hospital San Jorge y Centros de Salud que colaboraron como controles de forma amable y desinteresada.

A mi familia y amigos que han sido punto de apoyo en muchos momentos, por escuchar mis dificultades incansablemente, y por su extraordinaria ayuda en la parte no científica de este proyecto.

A todos mi más sincero agradecimiento.

Dedicado a:

La memoria de mi padre (e.p.d.) y a mi madre

A Roberto y Eduardo.



# ÍNDICE



---

<b>I. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA</b> .....	1
<b>II. INTRODUCCIÓN</b> .....	11
1. <b>HELICOBACTER PYLORI</b> .....	13
1.1.Microbiología de <i>H. pylori</i> .....	13
1.2.Epidemiología de <i>H. pylori</i> .....	14
1.2.1.Prevalencia de la infección .....	14
1.2.2.Factores de riesgo para la infección .....	16
1.2.3.Mecanismos de transmisión de la infección .....	16
1.3.Mecanismos de patogenicidad de <i>H. pylori</i> .....	18
1.3.1.Mecanismos dependientes de <i>H. pylori</i> .....	19
1.3.1.1.Colonización y persistencia de la bacteria en la mucosa gástrica.	19
1.3.1.1.1.Forma espirilada y flagelar .....	19
1.3.1.1.2.Enzima ureasa .....	19
1.3.1.1.3.Catalasa .....	20
1.3.1.1.4.Adhesinas .....	20
1.3.1.2.Respuesta inmunitaria de la mucosa .....	20
1.3.1.2.1.Papel de las citoquinas .....	20
1.3.1.2.2.Respuesta inmune humoral sistémica .....	21
1.3.1.2.3.Respuesta inmune humoral local .....	21
1.3.1.2.4.Respuesta inmune celular .....	22
1.3.1.3.Toxicidad sobre la mucosa .....	23
1.3.1.3.1.Efectos tóxicos del amonio .....	23
1.3.1.3.2.Efectos sobre la capa de moco .....	23
1.3.1.3.3.Mediadores de la inflamación .....	23
1.3.1.3.4.Citotoxinas .....	24
1.3.1.4.Efectos sobre la fisiología gástrica .....	26
1.3.1.4.1.Secretión ácida, gastrina y somatoestatina .....	26
1.3.1.4.2.Secretión de pepsinógeno .....	27
1.3.2.Mecanismos dependientes del huésped .....	27
1.3.3.Mecanismos dependientes del ambiente .....	29
1.4. Enfermedades asociadas .....	30
1.5.Tratamiento .....	34
1.5.1.Recomendaciones sobre tratamiento .....	35

---

1.5.1.1.Úlcera péptica .....	35
1.5.1.2.Erosiones duodenales y gástricas en personas no tratadas con AAS o AINE .....	35
1.5.1.3.Linfoma gástrico tipo MALT (bajo grado) .....	36
1.5.1.4.Úlcera péptica asociada al tratamiento con AINE .....	36
1.5.1.5.Enfermedad por reflujo gastroesofágico .....	37
1.5.1.6.Lesiones precancerosas gástricas .....	38
1.5.1.7.Afectación extraintestinal .....	39
1.5.1.8.Personas asintomáticas .....	39
1.5.1.9.Dispepsia funcional .....	40
1.5.1.9.1."Prueba y tratamiento" frente a endoscopia inicial .....	41
1.5.1.9.2."Prueba y tratamiento" frente a tratamiento antisecretores .....	42
1.5.1.9.3."Prueba y endoscopia" .....	44
1.5.2.Pautas de tratamiento .....	44
2.DIAGNOSTICO DE LA INFECCIÓN POR <i>HELICOBACTER PYLORI</i> ....	47
2.1.Métodos invasivos .....	49
2.1.1.Identificación histológica .....	49
2.1.1.1.Tinción de plata de Warthin-Starry .....	50
2.1.1.2.Tinción de hematoxilina-eosina .....	50
2.1.1.3.Tinción de Giemsa .....	50
2.1.1.4.Tinción con naranja de acridina .....	51
2.1.1.5.Otras técnicas de tinción .....	51
2.1.1.6.Técnicas de inmunohistoquímica .....	51
2.1.2.Cultivo .....	51
2.1.3.Estudio microscópico directo de la muestra con tinción de Gram .....	55
2.1.4.Prueba rápida de la ureasa .....	56
2.1.5.Cepillado endoscópico y citología .....	58
2.1.6.Técnicas realizadas con aspirado gástrico .....	58
2.1.7.Técnicas moleculares .....	59
2.1.8.Prueba del hilo o "Entero-test" .....	61
2.1.9.Endomicroscopía confocal .....	62
2.2.Métodos no invasivos .....	63
2.2.1.Test del aliento con urea marcada con <sup>13</sup> C o <sup>14</sup> C .....	63

2.2.1.1. Equipo de medida .....	64
2.2.1.2. La dosis de urea .....	66
2.2.1.3. Vaciamiento gástrico .....	67
2.2.1.4. Período de ayuno .....	67
2.2.1.5. Medicación concomitante .....	67
2.2.1.6. La toma de muestras .....	68
2.2.1.7. El valor de corte .....	69
2.2.1.8. Fiabilidad .....	69
2.2.2. Técnicas inmunológicas .....	72
2.2.2.1. Serología .....	72
2.2.2.2. Enzimoinmunoensayo (ELISA) .....	74
2.2.2.3. Inmunoblot .....	76
2.2.2.4. Serología “rápida“ .....	76
2.2.2.5. Otras técnicas serológicas .....	77
2.2.2.6. Detección de anticuerpos frente a <i>H. pylori</i> en saliva .....	78
2.2.2.7. Consideraciones en relación a los métodos serológicos .....	78
2.2.3. Detección de antígenos en heces .....	79
2.2.4. Detección de anticuerpos frente a <i>H. pylori</i> en orina .....	80
2.2.5. Prueba en sangre con urea marcada con $^{13}\text{C}$ .....	81
2.2.6. Prueba en orina con urea marcada con $^{13}\text{C}$ , $^{14}\text{C}$ o $^{15}\text{N}$ .....	81
2.3. Consideraciones en relación a las estrategias diagnósticas de la infección por <i>H. pylori</i> .....	82
2.3.1. Como deben ser las biopsias .....	82
2.3.2. Elección de la técnica diagnóstica .....	84
2.3.2.1. Paciente asintomático con historia previa documentada de úlcera gastroduodenal .....	84
2.3.2.2. Paciente con úlcera duodenal diagnosticada en el curso de una endoscopia .....	85
2.3.2.3. Paciente con úlcera gástrica diagnosticada en el curso de una endoscopia .....	85
2.3.2.4. Confirmación de la erradicación de <i>H. pylori</i> tras tratamiento ...	85
2.3.2.5. Problemas que plantea la hemorragia digestiva alta para el diagnóstico de la infección .....	87



2.3.2.6. Diagnóstico de infección por <i>H. pylori</i> en una persona que está en tratamiento con antsecretorios gástricos o antibióticos .....	89
2.3.2.7. Diagnóstico de infección por <i>H. pylori</i> en pacientes que han sido sometidos a cirugía gástrica .....	91
3. ESTUDIOS COMPARATIVOS DE DIFERENTES MÉTODOS DIAGNÓSTICOS .....	93
<b>III. HIPÓTESIS DE TRABAJO. OBJETIVOS .....</b>	<b>101</b>
<b>IV. MÉTODO .....</b>	<b>107</b>
1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	109
2. PACIENTES .....	109
2.1. Población diana .....	109
2.2. Población de estudio .....	109
2.3. Muestra .....	110
2.4. Grupo control .....	111
3. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS .....	111
3.1. Lugar de trabajo .....	111
3.2. Consentimiento informado .....	112
3.3. Encuesta estructurada .....	112
3.4. Extracción de sangre y premedicación .....	113
3.5. Endoscopia digestiva alta .....	113
3.5.1. Material endoscópico .....	113
3.5.2. Método de desinfección del material endoscópico .....	114
3.5.3. Número y medios de transporte de biopsias .....	114
3.5.4. Diagnósticos endoscópicos .....	115
3.6. Test de Aliento con urea marcada con <sup>13</sup> C .....	115
3.7. Lectura del Test Rápido de la Ureasa .....	117
3.8. Cultivo microbiológico .....	118
3.9. Exámen Histológico .....	118
3.10. Serología .....	119
4. DEFINICIÓN DE LA INFECCIÓN POR <i>H. PYLORI</i> .....	120
5. EVALUACIÓN ESTADÍSTICA .....	121
5.1. Tamaño de la muestra .....	121
5.2. Base de datos y variables .....	121

---

5.3.Análisis estadístico .....	122
6.BIBLIOGRAFÍA .....	123
7.CUESTIONES ÉTICAS Y LEGALES .....	123
<b>V. RESULTADOS .....</b>	<b>125</b>
1.CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS .....	127
1.1.Población .....	127
1.2.Pacientes .....	127
1.3.Controles .....	127
2.TEST DIAGNÓSTICOS DE LA INFECCIÓN <i>H. PYLORI</i> .....	127
2.1.Prevalencia de la infección por <i>H. pylori</i> .....	127
2.1.1.Prevalencia de la infección en relación con los hallazgos de la endoscopia .....	128
2.1.2.Prevalencia de la infección en relación con el diagnóstico clínico .....	128
2.2.Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los test diagnósticos .....	129
2.2.1.Todos los pacientes .....	129
2.2.2.Hallazgos de la endoscopia .....	129
2.2.2.1.Pacientes con endoscopia normal .....	129
2.2.2.2.Pacientes con úlcera péptica .....	129
2.2.2.3.Pacientes con esofagitis .....	130
2.2.3.Diagnóstico clínico .....	130
2.3.Falsos resultados de los test diagnósticos .....	130
2.3.1.Test invasivos .....	131
2.3.1.1.Test de ureasa .....	131
2.3.1.2.Histología .....	131
2.3.1.2.1.Histología de cuerpo gástrico .....	131
2.3.1.2.2.Histología de antro gástrico .....	131
2.3.1.3.Cultivo .....	132
2.3.2.Test no invasivo .....	132
2.3.2.1.Test de aliento .....	132
2.3.2.2.Serología .....	133
3.VALOR DIAGNÓSTICO DEL TEST DE ALIENTO Y/O SEROLOGÍA EN LOS PACIENTES CON DISPEPESIA .....	133

---

3.1.Test de aliento .....	133
3.1.1.Todos los pacientes .....	133
3.1.2.Pacientes menores de 45 años .....	134
3.1.3.Pacientes menores de 50 años .....	134
3.1.4.Pacientes menores de 55 años .....	134
3.2.Serología .....	135
3.2.1.Todos los pacientes .....	135
3.2.2.Pacientes menores de 45 años .....	135
3.2.3.Pacientes menores de 50 años .....	135
3.2.4.Pacientes menores de 55 años .....	136
3.3.Estrategias “test y endoscopia” y “test y tratamiento” en el paciente con dispepsia .....	136
3.3.1.Pacientes menores de 45 años .....	136
3.3.2.Pacientes menores de 50 años .....	137
3.3.3.Pacientes menores de 55 años .....	137
<b>VI. DISCUSIÓN.....</b>	<b>164</b>
1.RESULTADOS DE LAS PRUEBAS .....	167
2.ACTITUDES ANTE EL ENFERMO CON DISPEPSIA .....	172
2.1.Estrategia “prueba y endoscopia” .....	174
2.2.Estrategia “prueba y tratamiento” .....	174
3.Y ¿QUÉ OCURRIRÍA EN NUESTRO MEDIO CON NUESTROS DATOS?	175
4. RESUMEN .....	177
<b>VII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>179</b>
<b>VIII.BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>183</b>

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Enfermedades digestivas asociadas a <i>H. pylori</i> .....	32
Tabla 2: Enfermedades extradigestivas posiblemente relacionadas con <i>H. pylori</i> ..	33
Tabla 3: Indicaciones de tratamiento de la infección por <i>H. pylori</i> .....	34
Tabla 4: Secuencia en la elección de la pauta erradicadora de la infección por <i>H. pylori</i> .....	45
Tabla 5: Métodos diagnósticos para detectar la infección por <i>H. pylori</i> .....	48
Tabla 6: Recomendaciones en relación al número y localización de las biopsias gástricas para el diagnóstico de la infección por <i>H. pylori</i> .....	84
Tabla 7: Estudios que han evaluado la eficacia de las diferentes pruebas diagnósticas de la infección por <i>H. pylori</i> .....	99
Tabla 8: Características demográficas.....	138
Tabla 9: Diagnóstico endoscópico de la población de estudio y de la muestra de pacientes .....	138
Tabla 10: Características clínicas de los pacientes de la muestra .....	139
Tabla 11: Prevalencia de la infección por <i>H. pylori</i> en relación con los diferentes test diagnósticos .....	140
Tabla 12: Prevalencia de la infección por <i>H. pylori</i> en relación con los hallazgos de la endoscopia .....	143
Tabla 13: Sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de los diferentes test diagnósticos cuando se analizan todos los pacientes.	144
Tabla 14: Sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo y negativo de los diferentes test diagnósticos cuando se analizan los pacientes con gastroscopia normal .....	144
Tabla 15: Sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo y negativo de los diferentes test diagnósticos cuando se analizan los pacientes con úlcera péptica .....	145
Tabla 16 Sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo y negativo de los diferentes test diagnósticos cuando se analizan los pacientes con esofagitis .....	145

Tabla 17: Sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo y negativo de los diferentes test diagnósticos cuando se analizan los pacientes con dispepsia funcional .....	146
Tabla 18: Sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo y negativo de los diferentes test diagnósticos cuando se analizan los pacientes con dispepsia orgánica .....	146
Tabla 19: Sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo y negativo de los diferentes test diagnósticos cuando se analizan los pacientes con ERGE sin esofagitis .....	147
Tabla 20: Sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo y negativo de los diferentes test diagnósticos cuando se analizan los pacientes con ERGE con esofagitis .....	147
Tabla 21: Falsos positivos y negativos de los test diagnósticos de la infección por <i>H. pylori</i> . .....	148
Tabla 22: Porcentajes de pacientes infectados con resultados de pruebas falso negativo (FN) en relación con tratamiento concomitante .....	149
Tabla 23: Falsos negativos del test de ureasa. Características clínicas de los pacientes con infección por <i>H. pylori</i> en relación con el resultado del test de ureasa. ....	150
Tabla 24: Falsos negativos de la histología de cuerpo. Características clínicas de los pacientes con infección por <i>H. pylori</i> en relación con el resultado de la histología de cuerpo. ....	151
Tabla 25: Falsos negativos de la histología de antro. Características clínicas de los pacientes con infección por <i>H. pylori</i> en relación con el resultado de la histología de antro. ....	152
Tabla 26: Falsos negativos del cultivo microbiológico. Características clínicas de los pacientes con infección por <i>H. pylori</i> en relación con el resultado del cultivo. ....	153
Tabla 27: Falsos negativos del test del aliento. Características clínicas de los pacientes con infección por <i>H. pylori</i> en relación con el resultado del test del aliento. ....	154
Tabla 28: Características clínicas de los pacientes con resultado falso negativo en el test del aliento. ....	155

---

Tabla 29: Pacientes con resultado falso negativo en el test del aliento. Resultado del resto de los test diagnósticos. ....	155
Tabla 30: Falsos positivos de la serología. Características clínicas de los pacientes sin infección por <i>H. pylori</i> en relación con el resultado de la serología. ....	156
Tabla 31: Sensibilidad y especificidad del test del aliento y de la serología para el diagnóstico de la infección por <i>H. pylori</i> en los pacientes con dispepsia. ....	157
Tabla 32: Hallazgos de la endoscopia en los pacientes con dispepsia en relación con el diagnóstico de la infección por <i>H. pylori</i> por Test del aliento y Serología. ....	158
Tabla 33 Hallazgos de la endoscopia en los pacientes con dispepsia menores o igual a 45_años en relación con el diagnóstico de la infección por <i>H. pylori</i> por Test del aliento y Serología. ....	159
Tabla 34: “Test y endoscopia”: Valor diagnóstico del test del aliento y serología para predecir la existencia de lesiones gastroduodenales en pacientes ≤45 años con dispepsia, sin síntomas de alarma y sin consumo habitual de AINE. ....	159
Tabla 35: Hallazgos de la endoscopia en los pacientes con dispepsia menores o igual a 50 años en relación con el diagnóstico de la infección por <i>H. pylori</i> por test de aliento y serología. ....	160
Tabla 36: “Test y endoscopia”: Valor diagnóstico del test del aliento y serología para predecir la existencia de lesiones gastroduodenales en pacientes ≤ 50 años con dispepsia, sin síntomas de alarma y sin consumo habitual de AINE. ....	160
Tabla 37: Hallazgos de la endoscopia en los pacientes con dispepsia menores o igual a 55 años en relación con el diagnóstico de la infección por <i>H. pylori</i> por Test del aliento y Serología. ....	161
Tabla 38: “Test y endoscopia”: Valor diagnóstico del test del aliento y serología para predecir la existencia de lesiones gastroduodenales en pacientes ≤ 55 años con dispepsia, sin síntomas de alarma y sin consumo habitual de AINE. ....	161

---

Tabla 39: Estrategia “prueba y tratamiento” en pacientes con dispepsia, sin síntomas de alarma y sin consumo habitual de AINE. ....	162
--	-----

---

**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1: Esquema de la prueba de aliento con urea marcada con $^{13}\text{C}$ .....	63
Figura 2: Infección por <i>H. pylori</i> en relación con la edad .....	141
Figura 3: Infección por <i>H. pylori</i> (%) en relación con el sexo .....	142



## ABREVIATURAS

AAS: Ácido acetilsalicílico.

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

*Cag* PAI: gen *cagA*, que parece formar parte de una región con otros genes denominada Isla de patogenicidad (PAI).

CLO-test: Siglas en inglés, prueba de *Campylobacter like organism*.

CO<sub>2</sub> Dióxido de carbono.

COXIB: Inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2.

Curvas ROC: Curvas de características operativas para el receptor.

<sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C: Isótopos de carbono.

DS: Desviación estándar.

DNA: siglas en inglés de ácido desoxirribonucleico.

EIA: Enzimoimmunoanálisis.

ELISA: Siglas en inglés de inmunoanálisis enzimático que utiliza una enzima marcada inmunorreactiva y un inmunoabsorbente.

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

*H. pylori*: *Helicobacter pylori*.

Hp SA: Siglas en inglés de antígeno *H. pylori* en heces (*H. pylori antigen in stool*).

H<sub>2</sub>: Receptores histamínicos H<sub>2</sub>

IBP: Inhibidor de la bomba de protones.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

IgG, IgA, IgM: Inmunoglobulinas G, A o M.

IL-1: Interleukina 1.

LTC: Leucotrieno.

MALT: Tejido linfoide asociado a mucosas.

N<sub>2</sub>: Nitrógeno.

<sup>15</sup>N: Isótopo de nitrógeno radioactivo.

O<sub>2</sub>: Oxígeno.

PAF: Factor activador de plaquetas.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

RCB: Ranitidina-citrato de bismuto.

RNA: Ácido ribonucleico.

TAU: Test de aliento con urea marcada.

TNF $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa.

TTC: Trifenil tetrazolio.

UBT: Siglas en inglés de test de aliento con urea marcada (*urea breath test*).

UD: Úlcera duodenal.

UG: Úlcera gástrica.

UP: Úlcera péptica.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

# I. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA



Hasta hace 25 años, la existencia de *Helicobacter pylori* no era ni siquiera conocida. Aunque se había descrito la presencia de bacterias en la cavidad gástrica, se consideraba que la supervivencia de bacterias en la luz gástrica, en condiciones fisiológicas, era imposible; dada la acidez del medio.

A mediados de la década de 1970 Steer publicó datos sobre la asociación entre las bacterias espirales y la inflamación de la mucosa gástrica. Sus artículos describen de forma detallada la mayoría de los hallazgos que serían descritos una década más tarde en la infección por *Helicobacter pylori* <sup>1,2</sup>. Reconoció que las bacterias probablemente eran la causa de la gastritis, e intentó cultivar el microorganismo pero fracasó en el intento.

El histopatólogo australiano R. Warren observó que la gastritis antral estaba asociada con una intensa colonización de bacterias espirales en la superficie de la mucosa gástrica <sup>3</sup>. Warren convenció a Barry Marshall, un residente de medicina interna, para que intentara aislar el microorganismo a partir de biopsias de la mucosa gástrica. Tras demostrar su presencia real en la cavidad gástrica, por una fascinante combinación de factores (la obstinación de Warren, el método de Marshall y el azar –el cultivo sólo fue posible porque las placas permanecieron en el frigorífico abandonas durante un fin de semana largo-), en 1982 Marshall lo consiguió con una excelente técnica <sup>4</sup>.

Años después, la importancia en salud pública del descubrimiento de *Helicobacter pylori* y su papel en enfermedades del estómago fue reconocida en el año 2005, al atribuir el Premio Nobel de Fisiología o Medicina a B. Marshall y R. Warren.

*Helicobacter pylori* ha resultado ser la causa fundamental de la gastritis crónica, el factor causal más importante en la úlcera péptica, y un factor carcinógeno esencial en el desarrollo del adenocarcinoma gástrico, además de ser un agente clave en el desarrollo de la mayoría de los linfomas MALT gástricos. Por si esto fuera poco, la infección se ha relacionado, si bien en estos puntos la evidencia es más débil, con enfermedades extradigestivas (vasculares, autoinmunes, dermatológicas entre otras).

Por el contrario, parece que la infección gástrica por *Helicobacter pylori* podría constituir un factor protector para el desarrollo de enfermedad por reflujo gastroesofágico, e indirectamente del adenocarcinoma esofágico que podría complicar la enfermedad por reflujo gastroesofágico <sup>5</sup>.

Este cúmulo de asociaciones resulta de una complejísima interacción entre la bacteria, el huésped, factores ambientales y, parece que de forma esencial, el momento de la infección inicial. Realmente, el número de variaciones posibles es tan extenso, que la misma bacteria se relaciona, por ejemplo, con dos patologías no sólo diferentes, sino epidemiológicamente contrapuestas. Hace ya muchos años, y ha sido confirmado recientemente, que sabemos que en la úlcera duodenal la incidencia a largo plazo de cáncer gástrico es menor que en la población general. Curiosamente, la misma bacteria, *Helicobacter pylori*, es el factor causal más importante en ambas entidades clinicopatológicas. Esta aparente paradoja se puede explicar porque no todos los *Helicobacter* son iguales (hay cepas con agresividad muy diversa, y por tanto con una relación diferente con el sistema inmunológico); no todos los huéspedes son iguales (se ha descrito una mayor probabilidad de carcinoma en relación con determinados polimorfismos del receptor de la interleuquina 1 [IL1]) <sup>6,7</sup>; ni actúan los mismos cofactores al mismo tiempo (es conocida la importancia en la incidencia del cáncer gástrico del tipo de alimentación o del contenido en sal de la misma). Se plantean, además, interesantísimas relaciones entre la infección por *Helicobacter pylori* y otras enfermedades inflamatorias crónicas. El modelo de relación entre *Helicobacter pylori* y el huésped trasciende la mera infección, para plantear múltiples sugerencias de gran interés en el estudio de otras enfermedades inflamatorias crónicas que comparten con la úlcera péptica diversas características clínicas (cronicidad, tendencia a la recidiva, identificación de factores fisiopatológicos necesarios pero no suficientes, que en el caso de la úlcera péptica sería la secreción ácida gástrica, etc.) <sup>8</sup>.

Pero la irrupción de la bacteria en la ciencia médica no sólo ha tenido repercusiones en el estudio de la etiología, epidemiología o fisiopatología de las enfermedades citadas. Además, ha tenido una extraordinaria relevancia clínica. La úlcera péptica ha pasado a ser, en muchos casos, una enfermedad infecciosa. La curación de la infección resulta en la mejoría clínica (en la mayoría de los casos con la

desaparición de los síntomas), en evitar las complicaciones de la enfermedad, en eliminar prácticamente la mortalidad, en una substancial mejora de la calidad de vida de los pacientes, e incluso en ganancia en años de vida <sup>9,10</sup>. Todo ello puede conseguirse con un sencillo tratamiento que dura entre 7 y 10 días; evitando los costosos y constantes tratamientos con antiseoretos gástricos y, especialmente, la cirugía, que era necesaria en un 20% de los pacientes aproximadamente, y hoy es casi una reliquia.

El impacto de la infección en la clínica no se ha limitado a la enfermedad ulcerosa: las estrategias de tratamiento de las enfermedades gástricas han cambiado hasta tal punto que la infección se ha considerado a menudo como un indicador indirecto de patología tan fiable, que su diagnóstico y tratamiento se ha convertido en muchos algoritmos de manejo en el punto clave. A estas estrategias se llega por una triple circunstancia:

\*La mayoría de los enfermos orgánicos tienen infección por el germen.

\*La exploración que se requiere para un diagnóstico preciso es cara y molesta (endoscopia).

\*Se han desarrollado técnicas muy sencillas, baratas, eficaces y no invasivas, que permiten conocer el estatus del paciente en lo que respecta a la infección por *Helicobacter pylori*.

No obstante, cualquier estrategia clínica que se centre sólo en la infección debe asumir que los métodos que se utilizan en el diagnóstico de la infección son suficientemente eficientes clínicamente (sensibles, específicos, baratos, no invasivos y aceptables por el paciente) como para que puedan substituir a técnicas con mayor resolución diagnóstica, al menos en lo que al diagnóstico definitivo se refiere, como la endoscopia. Nuestra investigación se va a dirigir a este aspecto, por lo que lo desarrollamos en más profundidad.

El médico de familia es en la actualidad la principal puerta de entrada del paciente en el Sistema Sanitario Público y ejerce la función de filtro para casi toda la asistencia especializada. La Atención Primaria representa el primer contacto de los individuos, la familia y la comunidad con el sistema nacional de salud; lleva lo más

cerca posible la atención de salud al lugar donde residen y trabajan las personas y constituye el primer elemento de un proceso permanente de asistencia sanitaria <sup>11</sup>.

La coordinación entre niveles, Atención Primaria y Atención Hospitalaria, debe solventar de forma eficiente las necesidades del ciudadano. Partiendo de esta idea, no podemos incomodar al usuario llevándole de un servicio a otro por problemas que podrían solucionarse fácilmente en un mismo lugar o compartiendo información entre profesionales.

El manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en Atención Primaria presenta características diferenciales: la avalancha de información como consecuencia de la rápida evolución del conocimiento científico y la respuesta en Atención Primaria, las diferencias entre Atención Primaria y Especializada en la aplicación del tratamiento, la accesibilidad a las pruebas diagnósticas, la atención integral del paciente por parte del médico de familia y el consumo de recursos económicos y sanitarios.

El disponer de muchos tests no es sinónimo de que el diagnóstico de la infección sea fácil, en realidad es sinónimo de lo contrario. Si se han desarrollado tantas técnicas es porque en cada caso hay ventajas y desventajas, a continuación son analizadas.

#### -IDENTIFICACIÓN HISTOLÓGICA:

La mayor ventaja de las técnicas histológicas es que la biopsia ya se realizaba rutinariamente al evaluar pacientes digestivos, y el patólogo sólo debe buscar el germen en las muestras (ayudado por la presencia de inflamación) o hacer nuevas tinciones. Su desventaja es que es un procedimiento costoso (especialmente porque requiere tiempo del observador y se utilizan tinciones especiales), y que exige, además, la realización de una endoscopia previa. Una desventaja menor es que el resultado no está disponible de forma inmediata en la clínica.

Desde el punto de vista específico de Atención Primaria, este método está limitado por varias razones, todas ellas importantes:



◆ Para su realización precisa una endoscopia previa que puede ser difícilmente accesible desde el ámbito de Atención Primaria.

◆ La interpretación del informe de Anatomía Patológica puede crear problemas de decisión al médico de Atención Primaria, por lo que en ocasiones acabará derivando al paciente hacia el gastroenterólogo ante la duda en la interpretación de los resultados (por ejemplo el resultado básico por el que ha pedido la exploración es *Helicobacter* sí, *Helicobacter* no; pero si en el informe se menciona una gastritis atrófica, además de la existencia de *Helicobácter*, es probable que el paciente plantee la duda de la necesidad del seguimiento, etc.)

◆ No puede realizarse en el propio ámbito de la Atención Primaria, lo cual implica desplazamiento del paciente, y una relativa pérdida de confianza en la capacidad resolutoria del nivel primario.

◆ La limitación de los costes es uno de los máximos objetivos de la gestión sanitaria en el ámbito de Atención Primaria, esto puede motivar la limitación de solicitud de endoscopias por su elevado precio.

#### –CULTIVO:

Es una técnica de referencia en investigación y en determinadas circunstancias clínicas para demostrar o no las resistencias bacterianas, lo que puede ser clave para el diseño de los tratamientos. Es una técnica engorrosa, cara, lenta y la sensibilidad es subóptima en muchos laboratorios.

En la mayoría de los centros la biopsia se toma tras una endoscopia; también puede obtenerse la muestra mediante el enterotest (técnica que se explica más adelante), aunque su práctica no se ha extendido.

Desde el punto de vista del médico de Atención Primaria, el cultivo plantea las mismas dificultades logísticas y de interpretación que pueden plantear las técnicas histológicas.

–TEST RÁPIDO DE LA UREASA:

Prueba sencilla, barata y rápida (el resultado puede obtenerse en la mayoría de las veces en menos de 30 minutos, por lo que el paciente puede ser informado de la presencia de infección de forma casi inmediata). Requiere de una endoscopia para la obtención de la muestra. Es un test que puede resultar muy útil para la práctica hospitalaria pero difícilmente accesible desde Atención Primaria.

–PRUEBAS SEROLÓGICAS:

La serología con muestras de suero requiere varios días para tener el resultado y exige una punción. Su fiabilidad, en cuanto a la especificidad, ha sido cuestionada, probablemente porque aunque el porcentaje de infecciones que se curan espontáneamente es bajo, existen curaciones de la infección sin tratamiento por varios motivos teóricos:

- a) en ocasiones el sistema inmunológico del organismo elimina la infección;
- b) con el envejecimiento es frecuente la aparición de gastritis atrófica, y con la atrofia desaparece el hábitat adecuado para *Helicobacter* y éste puede desaparecer de la mucosa <sup>12</sup>;
- c) son muy frecuentes los tratamientos antibióticos por cualquier otro motivo (como por ejemplo infecciones respiratorias), y algunos de estos tratamientos provocan la erradicación del *Helicobácter*.

La serología de sangre total capilar permite obtener el resultado en un plazo de pocos minutos, lo que puede ser de gran ayuda en la clínica. Sin embargo, su fiabilidad se ha cuestionado en varios estudios <sup>13, 14</sup>. Se han comercializado diversos tests por variadas empresas en ámbitos geográficos diferentes. Cuando los tests elaborados en un área geográfica son utilizados en otra los resultados son a veces decepcionantes (la variabilidad inmunológica del *Helicobacter* puede estar detrás de este fenómeno) <sup>15</sup>.

Las pruebas serológicas han sido validadas en poblaciones hospitalarias, pero en diversos estudios cuando se ha intentado reproducir los buenos resultados en Atención Primaria, se ha producido un notable fracaso, por ejemplo en Inglaterra <sup>16</sup>. A este respecto, cabe señalar que en nuestro país hay estudios realizados en Atención Primaria que obtienen resultados decepcionantes <sup>17</sup>. Esto demuestra que los test han de

validarse en los diversos ámbitos. Inicialmente parece difícil entender el porqué de esta variabilidad de resultados en los diferentes medios, sin embargo hay que tener en cuenta que las poblaciones atendidas varían en edad, y sobre todo en la prevalencia esperada en patología (en el Libro Blanco de la Dispepsia en España se estimó que el 22,7% de la población consultante presentaba criterios de dispepsia funcional, suponiendo un 14,1% de las consultas de Atención Primaria y hasta un 35,5% de las respectivas consultas en Atención Especializada) <sup>18</sup>.

–PRUEBA DEL ALIENTO:

La prueba con <sup>14</sup>C exige instalaciones con capacidad de manipulación de sustancias radioactivas.

La prueba con <sup>13</sup>C reúne una serie de ventajas: es fácil de realizar, aplicable en cualquier medio, no invasivo y muy fiable. Sin embargo, exige enviar la muestra a un centro de referencia, lo que obliga a esperar el resultado algunos días. La fiabilidad de la prueba del aliento que supera el 90% en todos los estudios no se ha comprobado en el ámbito de la Atención Primaria. De hecho las recomendaciones europeas para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* sugieren la necesidad de realizar estudios en este ámbito concreto.

Otro problema que plantea es que su eficacia podría estar disminuida en las poblaciones de edad avanzada; se trata de una prueba dependiente de la actividad ureasa, y por tanto de que exista un número de colonias suficientemente grande de la bacteria en la mucosa gástrica. Si el inóculo bacteriano disminuye con la edad (a consecuencia de la progresiva atrofia gástrica), sería razonable pensar que esta prueba podría tener un rendimiento menor en los ancianos. Por ello sería deseable disponer de estudios realizados en el ámbito de la Atención Primaria con la prueba del aliento y que esos estudios no excluyeran poblaciones por edad y estuvieran bien controlados con pruebas de referencia.

-ANTÍGENO DE *H. PYLORI* EN HECES:

Puede considerarse un método fiable para el diagnóstico de la infección. Es un test simple y fácilmente aplicable a la práctica clínica, con la dificultad que representa

la necesidad de manipular heces. La sensibilidad y especificidad de esta prueba ha sido evaluada en varios estudios y los resultados obtenidos, aunque han sido buenos, no han logrado superar a los del test del aliento <sup>19, 20</sup>. Por todo ello está recomendada como la alternativa más adecuada al test del aliento en el diagnóstico de *Helicobacter pylori* <sup>21</sup>.

En resumen, reconocida la extraordinaria importancia de la infección por *Helicobacter pylori* para la salud pública, resulta claro que es preciso escoger entre los diversos métodos diagnósticos disponibles aquellos más eficientes. Es más, siendo una infección tan frecuente, parece evidente que cualquier aproximación, con cierta probabilidad de éxito al problema, debe realizarse desde el ámbito de la Atención Primaria. Por ello, y continuando una línea de investigación en la que nuestro grupo ha trabajado durante los últimos años, nos ha parecido de gran interés evaluar los diversos métodos diagnósticos en el “mundo real”, acercándonos lo más posible a las condiciones del “día a día” de los clínicos de nuestro entorno.

## **II. INTRODUCCIÓN**



## **1. HELICOBACTER PYLORI.**

### **1.1. MICROBIOLOGÍA DE *HELICOBACTER PYLORI*.**

Marshall y Warren lograron aislar de la mucosa gástrica de pacientes con gastritis crónica y úlcera péptica una bacteria curvada con aspecto similar al de las campilobacterias<sup>4</sup>. Inicialmente, este agente se denominó *Campylobacter pyloridis* de acuerdo con sus características morfológicas y su localización: bacterias similares al género *Campylobacter* presentes en la mucosa del antro pilórico<sup>22</sup>.

En 1989, *Campylobacter pylori* y un microorganismo similar, *Campylobacter mustelae*, aislado de la mucosa gástrica de los hurones, fueron incluidos por Goodwin y cols.<sup>23</sup> en un nuevo género denominado *Helicobacter*. Se pueden encontrar en los humanos y otros mamíferos diferentes especies del género *Helicobacter*.

*Helicobacter pylori* se describe como un bacilo gram-negativo en forma de S o de bastón curvado (con una anchura de 0,5-0,9  $\mu\text{m}$  y una longitud de 2-4  $\mu\text{m}$ ) y con una a tres espirales. Se han observado, en cultivo o in vivo, otras formas de *H. pylori*, como cocoide, en forma de V o de U y también de forma recta; en los cultivos en medios sólidos predomina la forma de bastón. Al microscopio óptico, *H. pylori* muestra entre 5 y 7 flagelos polares. Estos bacilos son en su mayoría móviles, catalasa y oxidasa positivos, capaces de hidrolizar con rapidez la urea y necesitan una atmósfera microaeróbica para crecer.

Esta bacteria posee una gran afinidad por las células de la mucosa gástrica, probablemente como consecuencia de su capacidad para fijarse a un receptor específico que se ha relacionado con los receptores de tipo Lewis de los grupos sanguíneos<sup>24</sup>. Coloniza solamente la superficie de la mucosa gástrica sin invadir los tejidos. No se encuentra en las células mucinosas o en áreas de metaplasia intestinal.

*H. pylori* crece bien en medios de agar sangre enriquecidos y selectivos (por ej. Agar de Skirrow), en medio microaerofílico, a una temperatura ideal (37°), con pH óptimo entre 6,9 y 8, las colonias tardan en aparecer entre 3 y 5 días. En el medio de

cultivo suele aparecer móvil, si pasan días puede producirse un paso de forma bacilar a forma cocoide, cambio que se ha sugerido puede ser reversible<sup>25</sup>. Las colonias son circulares, con una apariencia convexa y translúcida y con un diámetro de 1-2 mm. En la mayoría de los casos las colonias están rodeadas por una zona de ligera hemólisis.

El genoma de *H. Pylori* está incluido en un solo cromosoma circular y posee 1.590 genes. La enorme diversidad genética de este microorganismo indica que *H. Pylori* es una “especie antigua” y también es un reflejo de la enorme población bacteriana, que consiste en muchas cepas creciendo durante millones de generaciones bacterianas en un nicho relativamente aislado como es el estómago humano. La variabilidad en el orden de los genes es una característica única de *H. Pylori* en comparación con otras bacterias gram-negativas bien estudiadas<sup>26,27</sup>.

Entre los factores de virulencia de *H. Pylori* dos proteínas difieren en su expresión entre los aislamientos de este microorganismo. La citotoxina vacuolizante VacA se ha asociado con cuadros más graves de la enfermedad. La toxina está codificada por el gen *vacA* que está presente en todos los aislamientos, produzcan o no la toxina. La proteína CagA se relaciona con diferencias del proceso de enfermedad que se produce, cuando se trata de una cepa *cagA* + o *cagA*-<sup>28</sup>. La citotoxina CagA está codificada por el gen *cagA*, que parece formar parte de una región con otros genes denominada Isla de patogenicidad (PAI)<sup>29,30</sup>.

## **1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE *HELICOBACTER PYLORI*.**

La colonización del epitelio gástrico por *H. pylori* puede considerarse como una de las infecciones bacterianas crónicas más frecuentes en el hombre y, aunque es muy difícil disponer de cifras exactas, se cree que puede afectar a más de la mitad de la población mundial.

### **1.2.1. PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN.**

La prevalencia de la infección es distinta en los diferentes países y este hecho se ha relacionado con el nivel de desarrollo socioeconómico. Además, una vez



establecida, la infección crónica por *Helicobacter* persiste durante años y la curación espontánea no es frecuente<sup>31</sup>.

La prevalencia de la infección por *H. pylori* aumenta con la edad en todas las poblaciones estudiadas. Sin embargo, la afección de la población infantil es muy distinta entre los países desarrollados y subdesarrollados. En estos últimos gran parte de la población infantil se encuentra infectada antes de los 10 años de edad y la prevalencia continúa aumentando a lo largo de la vida. Una distribución semejante se observa cuando se estudian poblaciones de bajo nivel socioeconómico en países desarrollados. Sin embargo, en los países desarrollados la prevalencia de la infección en personas menores de 40 años es baja, para ir aumentando desde ese momento hasta los 60 años. Una vez alcanzado este punto la prevalencia tiende a disminuir<sup>32</sup>.

Se ha demostrado que los porcentajes de seropositividad en la vida adulta están en relación con las condiciones de vida durante la infancia. Los bajos niveles de infección observados entre los niños de los países desarrollados deben contemplarse como un fenómeno relativamente reciente, consecuencia de la mejoría en las condiciones de vida y similar a lo ocurrido con otras enfermedades infecciosas<sup>33</sup>.

Entre los ancianos, sobre todo en los países con bajo nivel de desarrollo socioeconómico, la prevalencia de la infección por *H. pylori* no aumenta más a partir de los 40 años de edad<sup>34</sup>. Ello podría ser resultado de las lesiones preneoplásicas que aparecen como consecuencia directa de la infección por *H. pylori*. Dado que este microorganismo solo sobrevive en contacto con el epitelio gástrico, la sustitución de la mucosa gástrica por epitelio intestinal metaplásico (lesión preneoplásica) podría provocar una disminución de la infección<sup>35</sup>.

En nuestro país existen variaciones regionales como en otras poblaciones mundiales. La curva de infección en relación a la edad en nuestro país se sitúa en una porción intermedia a las descritas para los países desarrollados y los países subdesarrollados. La prevalencia global de la infección en áreas urbanas se sitúa en torno al 50-55%<sup>36</sup>, con una prevalencia similar a países subdesarrollados en las

personas de más de 50 años, y parecida a la de los países desarrollados en los menores de 30 años.

### 1.2.2. FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN.

Existen diversos trabajos dirigidos a investigar los factores que se asocian a un incremento en el riesgo de infección por *H. pylori* y, en general, han demostrado que la prevalencia de la infección es idéntica entre ambos sexos<sup>32, 37</sup>. Existe una relación inversa con la renta y el nivel de educación<sup>32</sup>.

La densidad poblacional, así como el hábito tabáquico, se asocian a una mayor prevalencia de la infección, aunque esta última asociación podría ser espúrea debido a la distinta distribución de este hábito entre las diversas capas socioeconómicas<sup>38</sup>.

Mediante estudios bien diseñados se ha demostrado que existe una mayor prevalencia de la infección en individuos de diversos grupos étnicos, una vez descartados otros factores como el nivel socioeconómico, la edad y el país de nacimiento. A pesar de que estas diferencias podrían explicarse por un efecto cohorte relacionado con el nivel socioeconómico y por no haber considerado el estatus de los antecesores directos, no puede descartarse la existencia de factores hereditarios<sup>39</sup>. En esta línea, datos recientes obtenidos al analizar la prevalencia de la infección en gemelos suecos monocigóticos y dicigóticos criados separadamente sugieren condicionantes genéticos<sup>40</sup>.

### 1.2.3. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN.

Aunque el reservorio de esta bacteria no es aún bien conocido, se sospecha que pudieran ser aguas contaminadas por este microorganismo y/o alimentos contaminados por las mismas, como han demostrado trabajos realizados en Sudamérica estudiando diversos tipos de suministros acuosos<sup>41</sup>.

Se sabe que la infección se produce por vía oral. Se cree que el contagio directo persona a persona es el mecanismo más frecuente de transmisión de la infección. Esta afirmación se sustenta en datos indirectos derivados de varios estudios que demuestran la concentración de la infección en instituciones residenciales y entre los miembros de la misma familia <sup>42</sup>.

La vía por la que se transmite el germen de una persona a otra no está bien definida. Se ha demostrado la posibilidad de una transmisión directa mediante endoscopios o sondas de pH contaminadas, entre pacientes sucesivos <sup>43</sup>. Asimismo, según algunos estudios <sup>44</sup> la prevalencia de la infección entre el personal sanitario de los servicios de endoscopia digestiva sería superior a la existente en otros servicios hospitalarios.

Se han propuesto dos vías de transmisión fundamentales. La vía “fecal-oral” en la que *H. pylori* adherido a la mucosa gástrica como consecuencia del rápido recambio celular de la misma es eliminado a la luz gástrica. El contenido gástrico pasa al intestino, alcanzando el colon y expulsándose con las heces al medio ambiente. De esta forma se contaminan aguas y alimentos y a través de los mismos se cierra el círculo infeccioso.

Existen muchos argumentos a favor de una transmisión fecal-oral de la infección. Así, no sólo se ha podido detectar *H. pylori* en las heces de pacientes con gastritis mediante técnicas moleculares, sino que también han podido cultivarse formas viables de muestras procedentes de heces <sup>45</sup>. La detección de *H. pylori* en muestras de aguas residuales, el paralelismo con la curva de prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis A y ciertos estudios epidemiológicos apoyan el papel del agua como vehículo transmisor de la infección <sup>46</sup>.

La otra vía es la “oral-oral”, en que *H. pylori* presente en el jugo gástrico, y como consecuencia del reflujo gastroesofágico, alcanzaría la cavidad oral contaminando la saliva y a través de la misma transmitirse a otras personas, pudiendo actuar como vehículo de transmisión las manos, fómites, gotitas de Pflüge, vómitos y diversos instrumentos como son los endoscopios. Aunque mediante PCR se ha

recuperado DNA de *H. pylori* de la saliva y de la placa dental, el microorganismo ha podido ser cultivado en muy pocas ocasiones a partir de la boca<sup>47,48</sup>. Se ha encontrado una elevada homología de DNA entre las cepas aisladas en la cavidad oral y el estómago demostrada en los trabajos de Shames<sup>49</sup>.

### **1.3. MECANISMOS DE PATOGENICIDAD DE *H. PYLORI*.**

Aunque el reservorio de esta bacteria no es aún bien conocido, se sabe que la infección se produce por vía oral. De tal modo que cuando un inóculo de *H. pylori* alcanza la cavidad gástrica, atraviesa la capa de moco y se sitúa en íntimo contacto con las células epiteliales de la mucosa gástrica, desencadenando una reacción inflamatoria a dicho nivel denominada gastritis aguda que se caracteriza fundamentalmente por un infiltrado de polimorfonucleares y que se traduce clínicamente por una sintomatología difícil de diagnosticar consistente en un síndrome dispéptico caracterizado por náuseas, pesadez gástrica, molestias epigástricas, eructos, etc., que suele prolongarse aproximadamente durante 5-7 días. Este cuadro clínico ya fue descrito a principios del siglo XX por Olsen.

Tras esta infección aguda, un pequeño porcentaje de pacientes evoluciona a la curación espontánea quedando, sin embargo, en el resto de los enfermos la bacteria acantonada en la superficie mucosa, dando lugar a una gastritis crónica superficial activa, que se caracteriza por la existencia de un componente inflamatorio agudo constituido por polimorfonucleares y un componente inflamatorio crónico (caracterizado por la presencia de linfocitos y células plasmáticas con atrofia más o menos acusadas de las glándulas gástricas). En la mayoría de los pacientes con este cuadro histológico, que puede persistir toda la vida, no se detectan síntomas clínicos; no obstante, dependiendo del tipo de cepa de *H. pylori* infectante, de factores propios del huésped y de factores ambientales, un porcentaje de pacientes que se sitúa en torno al 15 % desarrollarán una patología específica asociada a esta infección. Los mecanismos íntimos por los cuales esta bacteria participa en la patogenia de todas estas alteraciones no son bien conocidos<sup>25</sup>.

### 1.3.1. MECANISMOS DEPENDIENTES DE *H. PYLORI*.

#### 1.3.1.1. Colonización y persistencia de la bacteria en la mucosa gástrica.

Existen una serie de factores para que la bacteria se instale en la mucosa gástrica, se adapte a ella y persista por periodos prolongados de tiempo. Los más conocidos son: la motilidad de la propia bacteria, su producción de ureasa y catalasa y las adhesinas que posee<sup>50,51</sup>.

1.3.1.1.1. La morfología especial de la bacteria; con su **forma espiralada y flagelar**, le confiere una especial habilidad para penetrar con facilidad a través del moco gástrico. Esta progresión a través de las mucinas del moco gástrico podría estar facilitada por la acción de fosfolipasas A y C, lipasas y proteasas que el mismo germen produce y que contribuyen a romper las glucoproteínas de la estructura del moco. Además, es posible que esta motilidad le pueda conferir ciertas ventajas a la hora de desplazarse desde un medio hostil provocado por la proximidad de una reacción celular o la existencia de macrófagos, a otro de menor densidad celular y por lo tanto con menor toxicidad para su estructura<sup>50,51</sup>.

1.3.1.1.2. La **enzima ureasa** es producida por todas las cepas de *Helicobacter* y es una proteína extremadamente activa, compuesta por dos subunidades y con un peso molecular de 600 kD<sup>52</sup>. Esta enzima degrada la urea formando amonio, con lo cual el entorno de la bacteria se convierte en relativamente alcalino. Ello permite a la bacteria sobrevivir en pH 1,5-2 por periodos cercanos o superiores a las 2 horas siempre y cuando disponga de cantidades suficientes de urea<sup>53</sup>. Una vez establecida en la superficie de la mucosa, la bacteria continúa produciendo grandes cantidades de ureasa y ello sugiere que esta enzima es constitutiva en la bacteria y que posiblemente es imprescindible para mantener su supervivencia.

La ureasa es capaz, por sí misma, de estimular la quimiotaxis de monocitos y neutrófilos, activar a los macrófagos e inducir una respuesta humoral. Por otro lado, el amonio resultante de la hidrólisis de la urea es un potente tóxico para las células

eucariotas <sup>54</sup>. Sin embargo, la inhibición de la ureasa en modelos experimentales mediante la administración de fluforamida o ácido acetohidroxámico no evita el desarrollo de *Helicobacter* ni la formación de úlceras <sup>55</sup>.

1.3.1.1.3. Otra enzima presente en la bacteria es la *catalasa*, que actúa protegiéndola de la agresión por parte de los metabolitos de oxígeno, especialmente del peróxido de hidrógeno. Se cree que este efecto es importante en algunas bacterias como mecanismo de resistencia a la destrucción provocada por los neutrófilos, que son una fuente importante de radicales de oxígeno. El *Helicobacter* no solo posee una elevada actividad catalasa, sino que esta catalasa no es inhibida por altas concentraciones de peróxido de hidrógeno <sup>56</sup>, algo común en otras especies como micobacterias <sup>57</sup>.

1.3.1.1.4. El *Helicobacter* tiene una especial afinidad para adherirse al epitelio de la mucosa gástrica, lo cual sugiere la existencia de *adhesinas* específicas. Aunque su naturaleza no ha sido identificada, se han propuesto varios candidatos para esta función en estudios in vitro, entre ellos hemaglutininas fibrilares, ciertos glucolípidos como la fosfatidiletanolamina o algunas lamininas <sup>50,58</sup>.

### 1.3.1.2. Respuesta inmunitaria de la mucosa.

La respuesta inmunitaria local a la infección por *H. pylori* se caracteriza por la infiltración por células plasmáticas, neutrófilos, linfocitos y monocitos, así como por el desarrollo de folículos linfoides en la mucosa gástrica. La respuesta inflamatoria puede estar condicionada por factores específicos de cada cepa de la bacteria y por su densidad en la mucosa. Sin embargo, a pesar de la intensa actividad inmunitaria local, la infección progresa a la cronicidad en la mayoría de los pacientes. Desconocemos si este fallo en eliminar la infección está relacionado con factores de la propia bacteria, con carencias del huésped o con ambos factores <sup>50</sup>.

#### 1.3.1.2.1. *Papel de las citoquinas en el inicio de la respuesta inflamatoria.*

Las citoquinas tienen una importancia fundamental en la regulación de la defensa inmunológica. En infecciones crónicas, como la gastritis asociada a *H. pylori*, la

inducción persistente de citoquinas y la consiguiente respuesta inflamatoria puede ser un importante factor fisiopatológico en la inducción del daño tisular <sup>59</sup>. Así, se ha visto que la producción de interleuquina 8 (IL-8), interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6) y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en la mucosa gástrica infectada está aumentada con respecto a la mucosa gástrica normal <sup>60</sup>. La IL-8 es producida por las células epiteliales en respuesta a la infección por *H. pylori* (ya sea por estímulo directo o mediado por TNF- $\alpha$  u otras citoquinas), siendo un importante factor activador y quimioatrayente de neutrófilos <sup>61, 62</sup>.

#### 1.3.1.2.2. **Respuesta inmune humoral sistémica.**

La infección por *H. pylori* origina una respuesta inmune sistémica, induciéndose anticuerpos específicos en el suero, principalmente de tipo IgG e IgA. Raramente se observa IgM, presumiblemente debido a la naturaleza crónica de esta infección <sup>63</sup>. Muy pocos de los antígenos de *H. pylori* son reconocidos por todos los sueros positivos.

En individuos infectados no tratados, los niveles séricos de IgG e IgA específicos permanecen elevados. Tras la desaparición de la bacteria los niveles de anticuerpos específicos típicamente disminuyen en seis meses hasta aproximadamente la mitad del valor previo <sup>64</sup>. Sin embargo bajos niveles de anticuerpos específicos pueden persistir durante años incluso después de la curación de la infección.

#### 1.3.1.2.3. **Respuesta inmune humoral local.**

Aunque *H. pylori* no es un microorganismo intracelular, el material antigénico, incluyendo la ureasa, está constantemente desprendiéndose de la superficie bacteriana <sup>65</sup>. Estos antígenos penetran en la lámina propia gástrica mediante un proceso que aún no se conoce con certeza y algunas veces incluso puede penetrar el organismo entero en las uniones dañadas <sup>66</sup>.

El isotipo y la especificidad de la respuesta local de anticuerpos reflejan la cantidad y tipo de antígeno que está penetrando. Las inmunoglobulinas IgA son el isotipo predominante. Mediante técnicas basadas en el método de la inmunoperoxidasa se ha demostrado la existencia de bacterias recubiertas de IgA en secciones de biopsias gástricas, especialmente en casos de gastritis crónica activa, y la mayoría a nivel

superficial. Sin embargo, las bacterias localizadas cerca de la base de las criptas gástricas tienden a estar sin recubrir, lo que sugiere que esta localización puede representar un lugar relativamente protector ante la IgA secretada <sup>67</sup>.

En general, la densidad de células plasmáticas secretoras de una clase específica de anticuerpo en biopsias gástricas se correlaciona con la producción de anticuerpos locales, lo que indica que el infiltrado de células plasmáticas característico de la gastritis crónica contribuye a la respuesta humoral local a los antígenos de *H. pylori* <sup>63</sup>.

#### 1.3.1.2.4. *Respuesta inmune celular.*

El examen histopatológico de la mucosa revela una pronunciada asociación entre la presencia bacteriana y la intensidad de los infiltrados celulares <sup>68</sup>.

La actividad de la gastritis crónica asociada a *H. pylori* se caracteriza por una marcada acumulación de neutrófilos polimorfonucleares en la mucosa <sup>69</sup>. Constituye la primera línea de defensa inmune no específica, una vez que el individuo se infecta y son atraídos quimiotacticamente por proteínas de *H. pylori*, Leukotrieno-4 (LTC<sub>4</sub>), IL-8, C5a y factor activador de plaquetas (PAF) entre otros <sup>59</sup>.

La infección por *H. pylori* se caracteriza asimismo por un gran infiltrado de células mononucleares en la lámina propia de la mucosa gástrica. Existe una correlación directa entre la prevalencia de folículos linfoides e infiltración linfoplasmocelular y el grado de colonización por *H. pylori* <sup>70</sup>. Los folículos están compuestos de un centro rico en células B, rodeados de células T CD4<sup>+</sup>, mientras que el fenotipo predominante en la lámina propia y en la localización intraepitelial es el CD8<sup>+</sup> <sup>59</sup>. En adultos se ha observado una asociación entre el desarrollo de linfomas tipo MALT y la infección <sup>71</sup>.

Por último, *H. pylori* puede aumentar directamente la actividad asesina natural de linfocitos de sangre periférica, probablemente a través de la estimulación de la producción de interferón <sup>72</sup>.



### 1.3.1. 3. Toxicidad sobre la mucosa.

#### 1.3.1.3.1. ***Efectos tóxicos del amonio.***

El amonio formado a partir de la actividad ureasa del *Helicobacter* desempeña un papel importante en la activación de los neutrófilos y consiguientemente en el daño tisular de la mucosa gástrica <sup>73</sup>. Además se ha demostrado que la administración oral de amonio al 0,01% en ratas (una concentración parecida a la que tienen los pacientes colonizados por *Helicobacter* en el jugo gástrico) induce un incremento de la proliferación epitelial especialmente en el antro, y que esta proliferación conduce a la aparición de cambios atróficos de la mucosa <sup>74</sup>.

#### 1.3.1.3.2. ***Efectos sobre la capa de moco.***

Los posibles efectos deletéreos de *H. pylori* sobre la capa de moco son motivo de controversia. Existen evidencias de cierta degradación in vitro del moco incubado con cultivos de *Helicobacter* <sup>75</sup>. Sin embargo, la relevancia de este efecto in vivo parece menos clara. Algunos estudios han sugerido que la capa de moco de la superficie gástrica sería más delgada en pacientes infectados por la bacteria <sup>76</sup> y se ha descrito una disminución en las propiedades hidrófobas del moco <sup>77</sup>. De cualquier forma, no hay evidencias concluyentes de que la destrucción del moco sea un factor determinante en la ulcerogénesis <sup>78</sup>.

#### 1.3.1.3.3. ***Mediadores de la inflamación.***

Como ya se ha mencionado, existen algunas evidencias de que *H. pylori* produce y libera factores quimiotácticos que atraen y activan los leucocitos y otras células inflamatorias, lo cual debe ser un elemento primordial en el desarrollo de inflamación de la mucosa <sup>79, 80</sup>.

Como toda bacteria, *Helicobacter* libera endotoxinas y péptidos formilados que pueden iniciar el proceso de inflamación. La endotoxina puede estimular la liberación por parte de los macrófagos de diversas citoquinas, como la IL-1 y el TNF- $\alpha$ , lo cual contribuye al proceso inflamatorio. Algunos péptidos formilados, como la f-metionil-leucil-fenilalanina, son quimiotácticos para los granulocitos y estimulan la liberación

de radicales libres de oxígeno y proteasas, mientras que otros pueden activar los mastocitos y estimular la liberación de citoquinas y otros factores proinflamatorios <sup>81</sup>.

Harris y cols. <sup>82</sup>, en un trabajo en el que incuban monocitos humanos con ureasa de *H. pylori*, comprueban que ésta induce la expresión de receptores para la IL-2, aumenta la expresión de antígenos HLA-DR, así como estimula la producción de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$  en las células mononucleares <sup>7</sup>.

La bacteria es capaz de sintetizar y liberar cantidades importantes de factor activador de las plaquetas (PAF), un factor con potentes acciones quimiotácticas para los neutrófilos y los eosinófilos y otras acciones inmunomoduladoras. Además, el PAF es un conocido agente proulcerogénico en la mucosa gástrica a través de su acción sobre la adherencia y activación de los neutrófilos <sup>83</sup>.

Todos estos factores, además de sus efectos sobre la adhesión de los neutrófilos, pueden propiciar la síntesis de radicales superóxido por parte de estos mismos neutrófilos y la liberación de enzimas proteolíticas que pueden digerir el tejido conectivo. Todo ello podría explicar en parte los cambios degenerativos de la mucosa gástrica inducidos por *Helicobacter* <sup>50</sup>.

#### 1.3.1.3.4. *Citotoxinas.*

Se han descrito dos posibles tipos de citotoxinas producidas por *Helicobacter*, una de efectos vacuolizantes y otra de naturaleza citoletal.

La proteína VacA, también denominada “toxina vacuolizante” tiene una secuencia homóloga a las proteínas transportadoras de iones de la mucosa gástrica (H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATPasa) y es una proteína termolábil de 82 a 87 kDa <sup>84</sup>. Se ha clonado el gen (*vacA*) que codifica esta proteína, que está presente en todas las cepas; sin embargo, menos de la mitad expresan la citotoxina, hecho que parece estar en relación con la existencia de diferentes alelos. Atherton y cols. <sup>85</sup> han identificado diferencias genéticas entre el alelo *vacA* de las cepas productoras (s1) y no productoras de la toxina in vitro (s2) y han comprobado que las cepas *vacA* tipo s1a están asociadas con

mayor inflamación gástrica y úlcera duodenal, mientras que las s2 se asocian con menor inflamación y menor prevalencia de úlcera. Las cepas que expresan la citotoxina VacA se caracterizan porque inducen la formación de vacuolas en las células epiteliales. Esta citotoxina induce una respuesta inmunológica, pudiéndose realizar la detección de anticuerpos anti-VacA en suero <sup>30</sup>.

También se ha clonado el gen *cagA* relacionado con una proteína de mayor tamaño, cuya función es desconocida pero que genera una respuesta humoral específica. El islote de patogenicidad *cag* es un segmento de ADN que comprende alrededor de 30 genes, que pudo ser adquirido por *H. pylori* a partir de una fuente exógena. El gen *cagA* está localizado en uno de sus extremos y ha sido identificado como un marcador del islote de patogenicidad. Este gen codifica una proteína de 120 kDa, denominada citotoxina CagA la cual parece liberarse dentro de la célula epitelial gástrica. Esta citotoxina es capaz de generar una respuesta inmunológica en el individuo infectado, generando anticuerpos circulantes, lo cual ha permitido el desarrollo de tests serológicos para el diagnóstico de las cepas portadoras del gen *cagA*. La infección por cepas de *H. pylori* que expresan la citotoxina CagA se ha asociado con mayor riesgo para la aparición de úlcera péptica, estando presentes en más del 80% de los pacientes con úlcera péptica frente a menos de la mitad de los pacientes sin úlcera <sup>30, 86, 87</sup>.

Mediante el tipaje de estos dos genes y sus proteínas, las cepas de *Helicobacter* se han clasificado en dos grupos: las cepas tipo I expresan ambas proteínas (CagA+ / VacA+) presentes en el 56% de los casos, y las tipo II que no producen ninguna proteína (CagA- / VacA-) presentes en el 16% de los casos. Existen fenotipos intermedios que expresan una u otra proteína <sup>88</sup>. Las cepas tipo I parecen estar asociadas con mayor frecuencia a úlcera péptica y cáncer y las tipo II solo a inflamación leve <sup>89</sup>. Sin embargo, hoy en día esta clasificación es motivo de controversia.

Otros estudios señalan la existencia de un tercer gen denominado IceA relacionado con la adhesión de la bacteria al epitelio y del que existen dos variaciones alélicas. La tipo I asociada con úlcera péptica y la secuencia señal vacA s1 <sup>90</sup>.

### 1.3.1.4. Efectos sobre la fisiología gástrica.

La investigación en este área es todavía limitada y es difícil determinar si las alteraciones funcionales descritas tienen algún papel patogénico en el desarrollo de lesiones gástricas asociadas a infección por *H. pylori* o si, por el contrario, representan una simple consecuencia de la inflamación de la mucosa inducida por el germen <sup>8, 91</sup>.

#### 1.3.1.4.1. **Secreción ácida, gastrina y somatostatina.**

La infección aguda por *Helicobacter* suele asociarse a la presencia de hipoclorhidria, fenómeno que ya fue observado en 1979 en los voluntarios sanos que fueron contaminados con *Helicobacter* a través de una sonda de aspiración gástrica y que llevó al descubrimiento de la bacteria y su potencial patógeno para el estómago <sup>92</sup>. Se cree que este efecto de reducción de la secreción ácida en el transcurso de la infección aguda podría deberse a una proteína producida por el microorganismo <sup>93</sup>.

En la infección crónica, por el contrario, la acidez gástrica basal y las cifras basales de gastrina no difieren de las halladas en individuos normales. Sin embargo, esta infección induce un incremento en los niveles de gastrina post-pandrial <sup>94</sup>. Se desconoce el mecanismo por el cual el microorganismo produce hipergastrinemia, aunque es posible que sean sustancias liberadas por la propia mucosa inflamada las causantes de esta hipergastrinemia.

Se ha propuesto que esta hipergastrinemia relativa podría ser la causante de la hipersecreción en pacientes con úlcera duodenal. Este efecto sobre la gastrina vendría apoyado por el hallazgo de un incremento de las células G antrales productoras de gastrina en los pacientes con *Helicobacter* y el hecho de que la hipergastrinemia post-pandrial desaparece al erradicar el germen <sup>95</sup>.

Se ha descrito que la infección por *Helicobacter* reduce las concentraciones de somatostatina inmunorreactiva en el estómago humano, un efecto parcialmente mediado por el amonio, y disminuye también la densidad de células D productoras de esta hormona, fenómenos ambos que revierten tras la erradicación del germen <sup>96</sup>. Sin

embargo, el significado de este hallazgo o su relación con las otras alteraciones de la secreción ácida o de gastrina no se ha establecido.

Beales y cols.<sup>97</sup> han observado que la hipergastrinemia y la disminución de la somatostatina inducidas por la infección crónica por *H. pylori*, podrían estar mediadas por diversas citoquinas como son el TNF- $\alpha$  y la IL-8.

Los efectos de la fisiología gástrica no ocurren en todos los pacientes de la misma forma y, además, hay variabilidad en el tiempo del comportamiento de la infección<sup>98</sup>.

#### 1.3.1.4.2. *Secreción de pepsinógenos.*

Dos estudios han demostrado que *H. pylori* puede estimular la síntesis de pepsinógenos. Uno corresponde a un estudio in vitro realizado en células gástricas aisladas de conejo<sup>99</sup> y el otro a un estudio in vivo en cámara gástrica de cerdo<sup>100</sup>. Además, en pacientes infectados por *Helicobacter* se han descrito incrementos en los niveles séricos de pepsinógeno que han revertido tras la eliminación de la bacteria<sup>101</sup>. Ello podría corresponder a un efecto directo de la bacteria o de sus factores liberadores sobre las células principales de la mucosa oxíntica, o simplemente a un fenómeno asociado a la inflamación crónica de esta mucosa<sup>102</sup>.

### 1.3.2. MECANISMOS DEPENDIENTES DEL HUESPED.

Con el descubrimiento del *Helicobacter pylori* en 1983 adquirieron especial relevancia los factores ambientales en la etiopatogenia de la úlcera. Sin embargo, siguen sin explicación muchos aspectos como mediante que mecanismos fisiopatológicos desencadena la presencia de úlcera o por qué sólo el 15-20 % de los pacientes infectados por *H. pylori* presentan una úlcera péptica y un porcentaje mucho menor desarrolla una gastritis atrófica o un cáncer gástrico.

La relación biológica entre *Helicobacter* y el huésped es muy compleja, manteniéndose habitualmente durante muchos años en un estado en el cual una bacteria con gran actividad replicativa (algo infrecuente en las infecciones crónicas) sobrevive en el medio gástrico a pesar de una respuesta inmunológica e inflamatoria del huésped, siempre presente en mayor o menor grado, pero que elimina pocas veces la infección, ya que la tasa de seroconversión espontánea es muy baja. El control del sistema inmunológico del sujeto (down-regulation) es un fenómeno muy interesante e inexplicado, y algunos autores han sugerido que un cierto grado de inflamación será probablemente biológicamente beneficioso para el germen<sup>25</sup>.

Aunque se está avanzando en el conocimiento de esta bacteria, que presenta una gran heterogeneidad, y se han encontrado diferencias genotípicas y fenotípicas que podrían determinar una mayor o menor virulencia, la mayoría de los autores reconocen que las características del paciente y principalmente su respuesta inmune, pueden marcar la evolución de la infección hacia la curación, hacia la cronificación (gastritis crónica) o hacia la presentación de complicaciones como son la úlcera péptica o la gastritis atrófica y el cáncer gástrico<sup>103</sup>.

Factores inmunogenéticos del huésped también pueden ser determinantes en la patogénesis de la infección por *H. pylori*. Así, se ha demostrado una asociación entre pacientes infectados por *H. pylori* con úlcera duodenal o gástrica y determinados polimorfismos del HLA-DQA1<sup>104</sup>. También es conocido el hecho de que existe una gran variabilidad interindividual en la producción de moléculas tan importantes en la respuesta inmune como son las citoquinas. Algunas de estas variaciones están relacionadas con la existencia de polimorfismos en determinadas regiones de los genes que regulan la transcripción de estas citoquinas, habiéndose relacionado algunos de estos polimorfismos con diferencias de producción de dichas citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-1 (IL-1), pueden determinar (al menos en parte) la respuesta a la infección por *H. pylori* y su evolución clínica<sup>104</sup>. Se han realizado estudios que relacionan los genes IL-1B e IL-1RN con la enfermedad ulcerosa péptica<sup>105</sup> y un elevado riesgo de desarrollar cáncer gástrico<sup>6, 107</sup>. Además, la existencia de determinados antígenos del grupo sanguíneo Lewis podría facilitar la adhesión del *Helicobacter* al epitelio gástrico al actuar como receptores<sup>108</sup>.

### 1.3.3. MECANISMOS DEPENDIENTES DEL AMBIENTE.

La epidemiología demuestra que la correlación entre la infección por *Helicobacter* y las diversas patologías no es en absoluto uniforme. Por ejemplo, el adenocarcinoma gástrico es infrecuente en India donde la tasa de infección es muy alta, o presenta una tasa muy diferente en regiones geográficamente distintas de un mismo país como Colombia o Costa Rica con tasas de infección similares. Asimismo, las tasas de úlcera gástrica frente a las de úlcera duodenal varían según los países, independientemente de las tasas de infección. El fenotipo de gastritis asociado a la infección es muy variable en los diversos países. Curiosamente, la correlación temporal y geográfica sigue el orden de mayor a menor: úlcera duodenal, úlcera gástrica y adenocarcinoma gástrico, que también sugieren el resto de los estudios clínicos y epidemiológicos. Todos estos datos son consistentes con un modelo multifactorial en el que, además de la infección, influyen otros factores exógenos como pueden ser el tabaquismo, los AINE, la sal, los nitratos, la proporción de verduras en la dieta, la vitamina C, la vitamina A u otros factores no conocidos <sup>25</sup>. Estos factores influyen de forma diferente en cada patología, y su influencia relativa con respecto a la de la infección parece menos importante en la úlcera duodenal y la gastritis difusa antral; y son, incluso, más importantes en la gastritis multifocal (con presencia de atrofia gástrica), la úlcera gástrica y el adenocarcinoma gástrico <sup>109</sup>.

Entre los factores ambientales que pueden haber cambiado la relación *H. pylori*-huésped está el cepillado de dientes: el cambio de la microbiota bucal puede ocasionar cambios en los nitratos y en el microambiente gástrico <sup>110</sup>.

El momento de la infección puede influir decisivamente puesto que cuanto más precoz es, más tiempo estará la mucosa gástrica expuesta a la infección y los cambios inflamatorios y regenerativos que ésta determina, lo que en el proceso de múltiples pasos que constituye la carcinogénesis puede ser especialmente importante.

### 1.4. ENFERMEDADES ASOCIADAS.

La infección por *Helicobacter pylori* es probablemente la infección más frecuente en el hombre, calculándose que aproximadamente el 50% de la población mundial está infectada por esta bacteria. No obstante, tan solo el 15% de las personas infectadas desarrolla una enfermedad en relación con esta infección <sup>111</sup>.

La ingente cantidad de información que apoya que la enfermedad ulcerosa péptica tiene en la mayoría de los casos un origen infeccioso ha dado un giro total a la aproximación terapéutica de la enfermedad. Hasta hace tan solo dos décadas prácticamente la totalidad de las úlceras pépticas eran consideradas como idiopáticas y su tratamiento era uniforme con antiácidos y fármacos antisecretores. Hoy día se acepta que este microorganismo está relacionado con la gastritis crónica activa, la úlcera péptica (tanto gástrica como duodenal), el adenocarcinoma gástrico y el linfoma gástrico tipo MALT (tejido linfoide asociado a mucosas). Se ha postulado también su relación con la dispepsia funcional y algunas enfermedades extradigestivas.

Todos los pacientes infectados por *H. Pylori* presentan una gastritis histológica, la cual está presente también en el 95% de los pacientes con úlcera duodenal y en el 80% de los pacientes con úlcera gástrica <sup>112</sup>. Se calcula que el 15% de los pacientes con una gastritis desarrollan una enfermedad ulcerosa a lo largo de su vida.

A través de diversos estudios epidemiológicos se conoce que prácticamente el 100% de las úlceras duodenales y el 70-80% de las úlceras gástricas están asociadas a *H. Pylori*, aunque estudios recientes en países occidentales rebajan considerablemente estas cifras. En el caso de la úlcera gástrica, si se excluye aquellas producidas por la ingesta de AINE, el porcentaje es también cercano al 100% <sup>112</sup>. Numerosas publicaciones han demostrado que la eliminación de esta bacteria se sigue de una más rápida cicatrización de la úlcera péptica que cuando se utiliza solo terapia antisecretora gástrica. Así mismo, la erradicación da lugar a una importante disminución del número de recurrencias ulcerosas (generalmente inferior al 5 %) y de complicaciones, modificándose la historia natural de la enfermedad ulcerosa péptica. La eliminación de la bacteria también se acompaña de la curación de la gastritis y de



una drástica mejoría en la calidad de vida del paciente. Este último dato es importante si se tiene en cuenta que el 25% de los pacientes ulcerosos son incapaces de desarrollar una actividad laboral y social normal, obligándoles a veces a permanecer encamados durante períodos de tiempo variables <sup>113</sup>. Por último, la erradicación de la infección por *H. Pylori* en estos pacientes representa una importante disminución en los costes económicos cuando se compara con los tratamientos “clásicos” antisecretores gástricos <sup>111</sup>.

La infección por *H. Pylori* incrementa 9 veces el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma gástrico, como han demostrado diversos metaanálisis <sup>114</sup>, con una prevalencia variable entre el 21-80% según las series. En 1994, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer clasificó a *H. Pylori* como agente carcinogénico del tipo-1, es decir con relación demostrada en dicho cáncer en humanos <sup>115</sup>.

Por otro lado, la prevalencia de *H. Pylori* es superior al 90% en los linfomas gástricos tipo MALT de bajo grado y su erradicación se acompaña de la regresión del tumor en estadios precoces <sup>116</sup>.

La dispepsia se ha definido como “dolor o malestar abdominal persistente o recurrente, localizado en el hemiabdomen superior” <sup>18, 117</sup>. En la mayoría de los pacientes dispépticos no se logra identificar alteraciones estructurales o bioquímicas que expliquen los síntomas a pesar de practicarse diversas pruebas diagnósticas, clasificando a los pacientes dentro de la dispepsia “funcional” <sup>117, 118</sup>. Según los Criterios de Roma II la dispepsia funcional se produce al menos 12 semanas (no consecutivas) en los últimos 12 meses, en ausencia de enfermedades orgánicas que puedan explicar los síntomas (se incluye la realización de endoscopia) y no debe mejorar exclusivamente con la defecación ni asociarse a cambios en la frecuencia o consistencia de las deposiciones. Los estudios epidemiológicos de prevalencia de la infección por *H. Pylori* en los pacientes con dispepsia funcional proporcionan resultados contradictorios, pues mientras unos demuestran una mayor prevalencia de la

infección en los pacientes dispépticos, otros objetivan una tasa de infección similar a la de los controles asintomáticos <sup>118, 119, 120, 121, 122</sup>. Los ensayos clínicos han proporcionado resultados equívocos en parte, probablemente, por defectos de diseño.

Varios estudios han intentado relacionar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la infección por *H. Pylori*. Varanasi y col. han demostrado que la infección de *H. pylori* es menos prevalente entre pacientes con esofagitis por reflujo y, por lo tanto, puede haber un efecto protector contra el reflujo gastroesofágico, sobre todo entre los pacientes con úlcera duodenal <sup>123</sup>. Estos resultados concuerdan con los de Labenz, según el cual, un subgrupo de pacientes con úlcera duodenal con erradicación de *H. pylori* pueden presentar riesgo de contraer esofagitis por reflujo <sup>124</sup>. Los datos epidemiológicos también sugieren que *H. pylori* puede tener un efecto beneficioso; la disminución de la prevalencia de *H. pylori* y úlcera péptica en la población general tiene alta correlación con un aumento de reflujo gastroesofágico y de adenocarcinoma de esófago y de cardias <sup>125</sup>. Verdú y cols. observaron que los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, tratados con inhibidores de la bomba de protones e infectados por *H. Pylori*, presentaban menos síntomas que aquellos en los cuales se había erradicado, ya que, tras la desaparición de la bacteria, el pH intragástrico se acidificaba más de lo habitual <sup>126</sup>.

**Tabla 1. Enfermedades digestivas asociadas a *H. pylori*.**

Gastritis crónica activa
Úlcera duodenal
Úlcera gástrica
Adenocarcinoma gástrico extracardial
Linfoma gástrico tipo MALT
Dispepsia funcional

**Tabla 2. Enfermedades extradigestivas posiblemente relacionadas con la infección por *H. pylori*.**

- ◆ Enfermedades vasculares:
  - Enfermedad isquémica coronaria
  - Accidente cerebrovascular
  - Fenómeno de Raynaud
  - Migraña
  
- ◆ Enfermedades dermatológicas:
  - Urticaria crónica
  - Rosácea
  - Alopecia areata
  - Dermatitis atópica
  - Púrpura de Schönlein –Henoch
  - Síndrome de Sweet
  
- ◆ Enfermedades autoinmunitarias:
  - Tiroiditis autoinmune
  - Síndrome de Sjögren
  - Artritis reumatoide
  - Púrpura trombocitopénica idiopática
  
- ◆ Otras:
  - Linfoma extragástrico tipo MALT
  - Diabetes mellitus
  - Anemia ferropénica
  - Retraso de crecimiento en niños
  - Muerte súbita del lactante
  - Dolor abdominal recurrente en el niño
  - Encefalopatía hepática

La infección por *H. pylori* se ha relacionado con múltiples procesos extradigestivos como enfermedades cardiovasculares, dermatológicas, autoinmunes, y otras enfermedades<sup>127, 128, 129, 130, 131, 132</sup>. La prevalencia de la infección por *H. pylori* en estas enfermedades es discordante, posiblemente causada por la diferente metodología de los estudios y factores de confusión desconocidos.

La respuesta local inflamatoria de la mucosa gástrica en las personas infectadas por *H. pylori* desencadena una importante y variada respuesta inmunitaria por parte del huésped, tanto local como sistémica, con liberación de citocinas, eicosanoides y proteínas de fase aguda. Además, se ha observado que se producen fenómenos de

reacciones cruzadas entre antígenos de *H. pylori* y ciertas proteínas del huésped, que condicionan la aparición de fenómenos de autoinmunidad en la mucosa gástrica <sup>133</sup>.

### 1.5. TRATAMIENTO.

La infección de la mucosa gástrica por *H. pylori* es una de las más frecuentes, sin embargo, la presencia de la bacteria no siempre es sinónimo de patología, y solamente una pequeña proporción de los infectados, que podría estar en torno al 20%, desarrollarán una úlcera péptica, y un número todavía menor una gastritis atrófica, un adenocarcinoma gástrico o un linfoma tipo MALT. Dado que el tratamiento de la infección se deberá realizar cuando se vaya a obtener un beneficio demostrado, no parece lógico tratar de forma generalizada a toda la población que presenta infección. Se han desarrollado diversas Conferencias de Consenso para el manejo de la infección por *H. pylori* en los diferentes continentes, existiendo ciertas diferencias en las indicaciones de tratamiento, condicionadas fundamentalmente por las variaciones geográficas de la infección y la diferente organización sociosanitaria de los países <sup>134</sup>.

**Tabla 3. Indicaciones de tratamiento de la infección por *H. pylori* según Recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *H. pylori*, Sevilla Noviembre 2004 <sup>21,135</sup>.**

<p>Indicaciones de diagnóstico y tratamiento aceptadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Úlcera péptica (duodenal o gástrica)</li> <li>Úlcera péptica complicada (hemorragia, perforación, estenosis)</li> <li>Bulboduodenitis erosiva</li> <li>Linfoma tipo MALT de bajo grado</li> <li>Tras resección de cáncer gástrico precoz</li> <li>Tratamiento con AAS y COXIB con antecedente de úlcera</li> <li>Gastritis linfocítica y Enfermedad de Ménétrier</li> <li>Muñón de gastrectomía por cáncer gástrico</li> <li>Historia familiar de cáncer gástrico</li> </ul>
<p>Indicaciones de diagnóstico y tratamiento no aceptadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento con AINE o úlcera péptica asociada a AINE *</li> <li>Dispepsia funcional</li> <li>Enfermedad por reflujo sin úlcera péptica</li> <li>Gastritis atrófica con o sin metaplasia intestinal</li> <li>Enfermedades extradiigestivas</li> <li>Individuos asintomáticos</li> </ul>

\*Mientras se mantenga el tratamiento con AINE.

### **1.5.1. RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO.**

#### *1.5.1.1. Úlcera péptica.*

Recomendación: Está indicado investigar y tratar la infección por *H. pylori* en todos los casos de úlcera gástrica y duodenal activa, tanto en las no complicadas como en aquellas que han sufrido complicaciones (hemorragia, perforación y estenosis) y en todos los casos con antecedentes documentados de estas lesiones aunque se encuentren asintomáticos en un momento determinado.

Esta indicación está fuera de toda duda, ya que en el momento actual la curación de la infección por *H. pylori* constituye el tratamiento de elección de la úlcera péptica. La desaparición del microorganismo no solo se acompaña de una disminución casi total del número de recidivas ulcerosas y sus complicaciones, sino que también favorece la cicatrización ulcerosa<sup>136</sup>. La relación entre el coste y el beneficio del tratamiento erradicador es netamente más favorable que la de la terapia antisecretora tradicional, debido fundamentalmente a la elevada incidencia de recidivas ulcerosas tras ésta, así como a los costosos tratamientos de mantenimiento<sup>137</sup>.

En úlceras duodenales complicadas (p. ej. hemorragia digestiva) y en úlceras gástricas grandes (mayores de un centímetro) parece prudente indicar tratamiento con IBP (entre 4 y 8 semanas más) hasta confirmar la erradicación de la infección.

#### *1.5.1.2. Erosiones duodenales y gástricas en personas no tratadas con AAS o AINE.*

Recomendación: La infección por *H. pylori* debe ser investigada y tratada en todos los casos de duodenitis erosiva. En los casos de gastritis erosiva no relacionados con el consumo de AINE carecemos de evidencia científica para hacer cualquier tipo de recomendación.

La duodenitis erosiva es considerada como parte de la enfermedad ulcerosa duodenal. Al igual que en ésta, la prevalencia de la infección es muy alta (100 % en algún estudio) y responde favorablemente a la erradicación de *H. pylori*<sup>138</sup>. Sin embargo, la gastritis erosiva observada en pacientes no consumidores de AINE no parece formar parte del espectro de la enfermedad ulcerosa gástrica, y actualmente desconocemos el beneficio de la erradicación.

### *1.5.1.3. Linfoma gástrico tipo MALT (bajo grado).*

Recomendación: Los pacientes con linfomas gástricos tipo MALT de bajo grado y con un estadio I-E1 (Clasificación de Ann Arbor modificada por Musshoff) deben ser tratados primariamente con tratamiento de la infección por *H. pylori* en unidades especializadas. En los pacientes con estadios más avanzados o con linfomas tipo MALT de alto grado, la erradicación de *Helicobacter* será complementaria de la terapéutica convencional.

En el linfoma tipo MALT la erradicación de *H. pylori* se sigue de la remisión histológica en aproximadamente el 80% de los linfomas tipo MALT de bajo grado<sup>139</sup>. En el caso de los linfomas de alto grado solo se puede lograr la regresión mediante intervención quirúrgica, quimioterapia o ambas, si bien la erradicación de la infección podría actuar como tratamiento adyuvante.

### *1.5.1.4. Úlcera péptica asociada al tratamiento con AINE.*

Recomendaciones:

- En personas tratadas con AINE no selectivos: no se recomienda la erradicación como gastroprotección. Una vez finalizado el tratamiento con AINE, se hará erradicación en pacientes con antecedentes de úlcera o la hayan desarrollado en el transcurso del tratamiento con AINE.

- En personas en tratamiento con AAS a dosis bajas y COXIB: Se recomienda erradicación en pacientes con factores de riesgo como historia previa de úlcera o de hemorragia digestiva.

La impresión que se obtiene de los estudios disponibles es que *H. Pylori* y los AINE son dos factores de riesgo independientes cuya interacción no es aditiva, sin que exista una potenciación del riesgo para la aparición de lesiones mucosas<sup>134</sup> y complicaciones.

La erradicación de la infección tampoco parece prevenir la aparición de lesiones gastroduodenales.<sup>140</sup> Los fármacos antisecretores pierden parte de su eficacia en la prevención de las úlceras inducidas por AINE en los pacientes en que se ha erradicado la infección o son *H. pylori* negativos, tal como ha quedado demostrado también en los estudios OMNIUM y ASTRONAUT<sup>141, 142</sup>.

Con respecto al ácido acetilsalicílico, el papel de *H. pylori* podría ser diferente que en cuanto al resto de los AINE. Se han publicado estudios que demuestran que *H. pylori* podría potenciar el riesgo de presentar una complicación hemorrágica en aquellos pacientes en tratamiento con ácido acetilsalicílico a dosis baja como profilaxis de patología cardiovascular<sup>143</sup>, y que la erradicación de la infección podría ser igual de eficaz que el omeprazol en la prevención secundaria de la hemorragia digestiva alta<sup>144</sup>.

#### *1.5.1.5. Enfermedad por reflujo gastroesofágico.*

##### Recomendaciones:

- No está indicada la erradicación en pacientes con ERGE y con infección por *H. pylori* sin otra patología gastroduodenal.
- Hay indicación de erradicación en asociación de ERG y úlcera péptica.
- En pacientes que requieren tratamientos indefinidos con inhibidores de la bomba de protones no hay indicación de tratamiento erradicador.

Los datos actuales sugieren que la infección no solo no es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, sino que incluso podría representar un factor protector frente a ella y sus consecuencias (esófago de Barrett y adenocarcinoma). La mayoría de los estudios epidemiológicos han demostrado prevalencias de la infección en los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico similares e incluso inferiores a la de los sujetos controles <sup>145</sup>. Además, el efecto antisecretor de los inhibidores de la bomba de protones parece ser superior en los pacientes con infección, y la erradicación de *H. pylori* en los pacientes con úlcera duodenal puede desencadenar una enfermedad por reflujo en una considerable proporción de ellos <sup>146</sup>. Estudios posteriores, como el *Bristol Helicobacter Project 2004*, concluyen que la erradicación de *H. pylori* no beneficia a los pacientes con pirosis y reflujo, aunque tampoco empeora estos síntomas <sup>147</sup>.

### *1.5.1.6. Lesiones precancerosas gástricas.*

#### Recomendaciones:

- No se recomienda erradicar la infección por *Helicobacter* en los pacientes afectados de gastritis crónica. En la gastritis atrófica y metaplasia intestinal no hay evidencias para aconsejar la erradicación, aunque parece razonable en los casos de lesiones como metaplasia intestinal con criterios histológicos de alto riesgo.
- Se puede recomendar erradicar en la gastritis linfocítica y en la enfermedad de Ménétrier.
- En un paciente infectado por *H. pylori* e intervenido quirúrgicamente por cáncer gástrico sin habersele practicado una gastrectomía total se debe realizar tratamiento erradicador de la bacteria del muñón de gastrectomía.
- Está indicado erradicar el *Helicobacter* a los familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico.

En pacientes afectados de formas evolucionadas de gastritis con presencia de metaplasia intestinal o atrofia glandular no hay datos concluyentes que demuestren que la erradicación de la infección revierta la metaplasia ni prevenga la evolución a displasia o adenocarcinoma <sup>148</sup>. Ante la falta de evidencia y el gran número de



tratamientos a realizar no es aconsejable la erradicación sistemática. Por el contrario, en algunos procesos infrecuentes (gastritis linfocítica o enfermedad e de Ménétrier) podría indicarse la erradicación, a pesar de que la evidencia de su utilidad es escasa.

Según los resultados del estudio de El-Omar, que demuestra como los familiares de pacientes con cáncer gástrico e infección por *H. pylori* tienen mayor prevalencia de atrofia gástrica e hipoclorhidria con respecto a los familiares sin infección y a un grupo control sin historia familiar de cáncer gástrico <sup>149</sup>.

Respecto a los pacientes que se les ha realizado una resección endoscópica de un cáncer gástrico precoz, existe un estudio controlado no aleatorizado que demuestra que la erradicación de la infección por *H. pylori* es eficaz en la prevención de aparición de nuevas lesiones tumorales a los dos años de seguimiento <sup>150</sup>.

#### *1.5.1.7. Afección extraintestinal.*

Recomendación: No está indicada la erradicación de la infección por *Helicobacter* en ninguna de las afecciones extradigestivas que se han relacionado con esta bacteria.

Los resultados de los estudios que hacen referencia a los efectos de la erradicación sobre enfermedades extradigestivas son discordantes <sup>151</sup> y mayoritariamente desaconsejan la erradicación.

#### *1.5.1.8. Personas asintomáticas.*

Recomendación: No debemos investigar ni tratar la infección por *Helicobacter* en personas asintomáticas ni en los cónyuges de pacientes infectados.

No todos los individuos con infección por *H. pylori* van a presentar patología. Posiblemente en el futuro puedan delimitarse poblaciones de pacientes con mayor riesgo para desarrollar una complicación, y por tanto recomendar la erradicación de la infección. En este sentido, se conoce la existencia de cepas más virulentas de *H. pylori*, como las que presentan el islote de patogenicidad *cagA*, que expresan las citotoxinas CagA y VacA, cuya presencia es más frecuente en los pacientes con úlcera péptica y adenocarcinoma gástrico<sup>30</sup>.

### *1.5.1.9. Dispepsia funcional.*

Recomendaciones:

- No está indicada la realización de pruebas diagnósticas de la infección en pacientes con dispepsia y endoscopia normal.
- No está indicada la erradicación en los pacientes con dispepsia funcional, aunque se considera aceptable el tratamiento erradicador en los pacientes cuya clínica persista tras haberse efectuado tratamiento sintomático con IBP y/o procinéticos.

Los pacientes con síntomas dispépticos cuya gastroscopia no demuestra patología macroscópica destacable son diagnosticados de dispepsia funcional. En ellos, la indicación de erradicación de *H. pylori* es controvertida. La bibliografía es numerosa, pero contradictoria<sup>152, 153</sup>. Los metanálisis muestran solo un discreto beneficio clínico del 4-15% en los pacientes erradicados con respecto a los controles<sup>154</sup>. El subgrupo de dispepticos que pudiera beneficiarse del tratamiento erradicador no está bien definido y además pudiera corresponder a pacientes ulcerosos en los que en el momento de la endoscopia no se objetivó la lesión. En los pacientes dispépticos que no hubieran mejorado tras un tratamiento sintomático con IBP y/o procinéticos, se considera aceptable la indicación de tratamiento erradicador.

No hay acuerdo sobre la alternativa diagnóstica o terapéutica inicial de elección en paciente joven (menor de 50 años) con dispepsia y sin síntomas de alarma (pérdida de peso, disfagia, vómitos persistentes, anemia ferropénica, sangrado gastrointestinal

crónico o masa abdominal palpable) y que no esté en tratamiento con AINE. Se pueden considerar tres estrategias:

- a. Endoscopia inicial
- b. Tratamiento empírico antisecretor
- c. Estrategia “prueba y tratamiento”

La opción “prueba y tratamiento” consiste en la realización de una prueba no invasora (preferentemente la prueba de aliento) para el diagnóstico de infección por *H. pylori* y el tratamiento erradicador consiguiente si se demuestra <sup>155</sup>, mientras que aquellos sin infección recibirían tratamiento empírico según los síntomas. Esta estrategia ha sido clasificada como recomendable para su aplicación en el ámbito de Atención Primaria en la mayoría de las Guías de Práctica Clínica y Conferencias de Consenso en pacientes dispepticos jóvenes y sin síntomas de alarma <sup>156, 157, 147</sup>.

#### 1.5.1.9.1. “Prueba y tratamiento” frente a endoscopia inicial:

Recomendación: La estrategia “prueba y tratamiento” (más conocido como “test and treat”) tiene la misma eficacia que la endoscopia inicial en pacientes con dispepsia sin síntomas ni signos de alarma y con una reducción en número de endoscopias y mejor relación coste-efectividad.

Una revisión publicada por la Colaboración Cochrane <sup>158</sup>( concluye que: a) los IBP son más efectivos que los antagonistas H<sub>2</sub> y los antiácidos para tratar la dispepsia, b) la endoscopia inicial se asocia con una pequeña reducción de riesgo de recurrencia de síntomas dispepticos comparado con estrategia “prueba y tratamiento” de *H. pylori* (odds ratio 0,75) pero no es coste-efectiva, y c) “prueba y tratamiento” puede ser más efectiva que la supresión de ácido (riesgo relativo 0,59 (IC 95% 0,42 a 0,83)).

Otros autores han obtenido similares hallazgos <sup>159, 160</sup>. Por tanto, se puede concluir que la estrategia “prueba y tratamiento” es tan efectiva como la realización de una endoscopia inicial para el manejo de la dispepsia no investigada y reduce el número de endoscopias. Además, se ha publicado un número considerable de análisis

de coste-efectividad comparando la estrategia “prueba y tratamiento” y la endoscopia, y todos ellos coinciden en que la primera es notablemente más coste-efectiva que la segunda<sup>161</sup>.

### 1.5.1.9.2. “Prueba y tratamiento” frente a tratamiento antisecretor:

Recomendación: la estrategia “prueba y tratamiento” tiene más eficacia que el tratamiento antisecretor en pacientes con dispepsia e infección por *H. pylori*.

Ensayos clínicos que comparan, con un diseño aleatorizado, tratamiento erradicador frente a antisecretor en pacientes con dispepsia e infección por *H. pylori*, demuestran una reducción de las recidivas sintomáticas, así como una disminución de la sintomatología dispéptica y una mejoría de la calidad de vida tras el primer tratamiento<sup>162, 163</sup>. Un estudio<sup>164</sup> compara la estrategia “prueba y tratamiento” con el tratamiento antisecretor empírico en pacientes con dispepsia no investigada y en el que se concluye que la primera opción es más efectiva que la segunda.

El test del aliento es preferible a la serología para la investigación de *H. pylori* en la estrategia “prueba y tratamiento”. El test de detección de antígeno de *H. pylori* en heces, que ha demostrado tener una elevada exactitud en el diagnóstico de la infección antes de administrar tratamiento erradicador, podría representar una alternativa válida, aunque se precisan más estudios que lo validen en la estrategia “prueba y tratamiento”.

Múltiples estudios de coste-efectividad muestran que en condiciones de prevalencia de *H. pylori* media o alta la estrategia “prueba y tratamiento” resulta más coste-efectiva que el tratamiento antisecretor<sup>161</sup>. Por el contrario, el tratamiento antisecretor empírico inicial resulta más coste-efectivo cuando la prevalencia de la infección por *H. pylori* cae por debajo del 15-20%<sup>165</sup>. En nuestro país, la prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes dispépticos es de alrededor del 60%<sup>166</sup>, aproximadamente un 20% de los pacientes a los que se les practica una endoscopia precoz por dispepsia presenta una úlcera y esta proporción aumenta hasta el 30% si se consideran únicamente los infectados por *H. pylori*<sup>161</sup>. En estas condiciones, parece

evidente concluir que en nuestro medio la estrategia “prueba y tratamiento” resultaría más coste-efectiva que el tratamiento antisecretoempírico. No obstante, es difícil extrapolar los resultados obtenidos en otros países, pues son numerosos los factores de los que depende la conclusión de si este enfoque es o no el adecuado en cada área geográfica en concreto <sup>155</sup>.

Recomendación: se puede concluir que, aunque es evidente que son precisos más estudios en nuestro medio, la estrategia “prueba y tratamiento” puede recomendarse como una opción razonable y válida en los pacientes dispepticos españoles. No obstante, es necesario realizar endoscopia inicial a todos los pacientes con algún signo o síntoma de alarma o en aquellos de más de una determinada edad (por ejemplo mayor de 50 años) con dispepsia de nueva aparición <sup>155, 161, 167</sup>.

En la estrategia “prueba y tratamiento” debemos considerar varios factores que pueden determinar que sea la más apropiada en todos los casos <sup>155</sup>. En primer lugar, el coste de la endoscopia varía ampliamente de un país a otro. Otro aspecto a considerar es el porcentaje de pacientes con dispepsia y *H. pylori* que tienen una úlcera péptica o que desarrollaran una úlcera en el futuro, así como el porcentaje de pacientes con dispepsia funcional que responderán favorablemente al tratamiento erradicador. Otro aspecto es que el tratamiento erradicador no está exento de riesgos (reacciones adversas medicamentosas, aumento de resistencias microbianas a los antibióticos, especialmente al metronidazol y la claritromicina <sup>168</sup>). Con esta estrategia existe un pequeño riesgo de no diagnosticar o demorar el diagnóstico de enfermedades que pueden cursar con dispepsia (la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el cáncer gástrico). Además, la infección por *H. pylori* ha demostrado ser un factor protector en la aparición de enfermedad por reflujo gastroesofágico y sus consecuencias (esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago), por lo que la erradicación de la infección podría favorecer la aparición de esta enfermedad. Por lo tanto, a pesar de las evidencias que existen a favor de la estrategia de “prueba y tratamiento”, no se puede recomendar su uso generalizado.

### 1.5.1.9.3. “Prueba y endoscopia”:

En regiones donde la prevalencia de infección por *H. pylori* es baja cabe otra estrategia: “prueba y endoscopia”. Tras diagnosticar la infección por *H. pylori* mediante una prueba no invasora, se realizaría una endoscopia solamente en los pacientes con infección, mientras que aquellos sin infección recibirían tratamiento sintomático empírico. Esta estrategia se basa en que la posibilidad de que los síntomas se deban a una úlcera péptica es muy pequeña en los pacientes *H. pylori* negativos <sup>169</sup>, y podría evitar hasta un 40% de endoscopias <sup>170</sup>. Sin embargo, estudios de análisis y decisión no demuestran que sea una estrategia más coste efectiva que la valoración inicial mediante endoscopia <sup>171</sup>. Además, en áreas geográficas con una prevalencia alta de infección, como es España, esta estrategia tiene una menor especificidad en la detección de patología orgánica <sup>172</sup>.

El Grupo Europeo de Estudio de Helicobacter, en el Consenso de Maastricht III, además de las indicaciones anteriores de tratamiento, recomienda tratar pacientes con infección por *H. pylori* y anemia ferropénica o púrpura trombocitopénica crónica idiopática. El dolor abdominal recurrente en niños es indicación de la estrategia “prueba y tratamiento” si se han excluido otras causas <sup>157</sup>; aunque la evidencia científica para esta recomendación es más bien débil.

### 1.5.2. PAUTAS DE TRATAMIENTO.

Disponemos de múltiples pautas de tratamiento para erradicar la infección por *H. pylori* pero no todas son efectivas por igual <sup>173, 174</sup>. La resistencia a los antibióticos es uno de los principales determinantes del fracaso del tratamiento <sup>175</sup>. El tratamiento erradicador debe estar basado en la resistencia antibiótica de cada región geográfica <sup>168, 176, 177</sup>.

**Tabla 4. Secuencia en la elección de la pauta erradicadora de la infección por *H. pylori* (según la II Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *H. pylori*)<sup>135</sup>.**

**A).PAUTAS DE PRIMERA ELECCIÓN (recomendadas en España):**

1. IBP (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg o esomeprazol 40 mg) / 12horas.

Amoxicilina 1 g / 12 horas.

Claritromicina 500 mg / 12 horas.

2. Ranitidina-citrato de bismuto 400 mg / 12 horas.

Amoxicilina 1 g / 12 horas.

Claritromicina 500 mg / 12 horas

Si el paciente es alérgico a la penicilina, la amoxicilina será sustituida por metronidazol 500 mg / 12 horas, disminuyendo la dosis de claritromicina a 250 mg / 12 h (en este caso se debería emplear ranitidina-citrato de bismuto 400 mg / 12 h en lugar de IBP).

La duración de todos estos tratamientos es:

-7 días en pacientes con úlcera péptica

-10 días en dispepsia funcional

-14 días en caso de linfoma MALT.

**B) TRATAMIENTO DE “RESCATE” (en España):**

IBP (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30mg, pantoprazol 40 mg) / 12 horas.

Subcitrato de bismuto 120 mg /6 horas.

Tetraciclina 500 mg / 8 horas.

Metronidazol 250 - 500 mg / 8 horas.

La sustitución del IBP y del compuesto de bismuto de la cuádruple terapia por ranitidina-citrato de bismuto constituye una alternativa válida.

La duración de este tratamiento es de 7 días.

Aunque habitualmente se ha recomendado que ante el fracaso de dos tratamientos erradicadores se debe practicar cultivo y antibiograma para seleccionar la combinación antibiótica más adecuada<sup>178</sup>, otra opción igualmente válida es el empleo de un nuevo tratamiento empírico sin necesidad de realizar cultivo bacteriano, procurando utilizar antibióticos no usados en los intentos previos. Disponemos de las siguientes alternativas:

- Levofloxacin 500 mg / 12 h + amoxicilina 1 g / 12 h + omeprazol 20 mg / 12 h durante 10<sup>179</sup> o 7<sup>180</sup> días. Recientes estudios indican que es una buena alternativa a la cuádruple terapia.

- Rifabutina 150 mg / 12 h + amoxicilina 1 g / 12 h + omeprazol 20 mg / 12 h durante 10 días<sup>181</sup>.



## **2. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*.**

La presencia de la bacteria se sospechó inicialmente al apreciar en las biopsias gástricas la existencia de unas formaciones espiriladas de un tamaño que podría corresponder a una bacteria. A Warren<sup>1-4</sup>, que no fue el primero en observarlas, le llamó poderosamente la atención que la bacteria parecía asociarse a las zonas con más inflamación: a mayor presencia de gastritis mayor probabilidad de ver estas formaciones espiriladas. Cuando Warren encargó a Marshall verificar si, efectivamente, la bacteria existía y se asociaba a patología; éste como primera medida se dedicó a tabular los datos, y al encontrar una asociación prácticamente constante de la posible bacteria con la gastritis, y muy intensa con la úlcera, estuvo de acuerdo en que estos estudios debían proseguir. El paso siguiente (esencial en bacteriología hasta el momento en el que ha sido posible secuenciar el ADN) era intentar cultivar la bacteria. La perseverancia y el azar hicieron que se pudiera demostrar la presencia de la bacteria en cultivo. Por tanto, los dos primeros métodos diagnósticos descritos fueron la observación histológica y el cultivo.

Al tratarse de una infección pronto se desarrollaron técnicas serológicas para demostrar la presencia de anticuerpos frente a la bacteria. Posteriormente se observó que la bacteria produce una gran cantidad de ureasa. En un primer momento ello se aprovechó para demostrar (indirectamente) la presencia del germen simplemente comprobando la actividad ureasa de una muestra de tejido gástrico, un test que reunía las ventajas de un bajo coste, sencillez y rapidez. Mucho más ingeniosa fue la idea que dio lugar al test del aliento. Graham aprovechó un diseño existente en investigación animal para proponer el siguiente test: administrar al paciente urea marcada con <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C y comprobar la presencia de estos isótopos en el aliento del paciente unos minutos después. De estas cuatro técnicas fundamentales han surgido otras variantes que se han utilizado con mayor o menor éxito. En histología se han desarrollado técnicas más precisas basadas en mejores tinciones (Giemsa, Genta, Warthin-Starry) o en la combinación con técnicas inmunológicas (inmunohistoquímica) o de biología molecular (análisis de la presencia del genoma del *H. pylori* mediante PCR). En

serología se han desarrollado técnicas para buscar los anticuerpos en saliva, en sangre total (con técnicas rápidas que pueden dar los resultados en minutos), y más recientemente en heces. Los cultivos se han refinado con las técnicas de biología molecular, que permiten tipar con más precisión incluso el subtipo de bacteria. Y en el caso del test del aliento se han diseñado variantes con  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  y diversos sistemas de medida de los isótopos, cada vez más sencillos.

Se han desarrollado numerosas y variadas técnicas diagnósticas para investigar si un paciente está infectado por *Helicobacter pylori*. Cada una de ellas posee unas propiedades y características diferenciales que hacen que dispongamos de un completo arsenal diagnóstico para estudiar esta infección y las enfermedades con ella relacionadas.

**Tabla 5. Métodos diagnósticos para detectar la infección por *H. pylori*.**

Métodos invasivos	Métodos no invasivos
Histología	Test del aliento con urea marcada con $^{13}\text{C}$ o $^{14}\text{C}$
Tinción de plata de Warthin-Starry	Técnicas inmunológicas
Tinción con hematoxilina-eosina	Serología
Tinción de Giemsa	Enzaimunoensayo (ELISA)
Tinción con naranja de acridina	Inmunoblot
Técnicas de inmunohistoquímica	Serología “rápida”
Cultivo	Detección de anticuerpos en saliva
Tinción de Gram	Detección de antígenos en heces
Prueba rápida de la ureasa	Detección de anticuerpos en orina
Reacción en cadena de la polimerasa	Test en orina con urea marcada con $^{13}\text{C}$ , $^{14}\text{C}$ o $^{15}\text{N}$
Cepillado endoscópico y citología	Test en sangre con urea marcada con $^{13}\text{C}$
Técnicas realizadas con aspirado gástrico	
Prueba del hilo o “Entero-test”	
Endomicroscopía confocal	

Los métodos diagnósticos directos se basan en la demostración directa de la bacteria mediante el estudio de muestras obtenidas por biopsia gástrica o secreciones

gástricas. Son técnicas que precisan una endoscopia y, por tanto, resultan agresivas para el enfermo por lo que también se les denomina invasivas.

Los métodos diagnósticos indirectos se basan en el estudio y la detección de ciertas características de la bacteria (por ejemplo la capacidad de hidrolizar la urea mediante la producción de ureasa) o la respuesta del sistema inmunitario del huésped frente a la infección (detección de anticuerpos específicos). Este tipo de técnicas no requieren endoscopia y pueden considerarse poco agresivas por lo que se denomina no invasivas.

## **2.1. MÉTODOS INVASIVOS.**

### **2.1.1. IDENTIFICACIÓN HISTOLÓGICA**

La observación de microorganismos espirilares en los cortes histológicos de las biopsias es un método diagnóstico sencillo de la infección por *H. pylori*; es característica su localización en íntimo contacto con el epitelio de superficie, en plena barrera mucosa. Este método tiene, además, la ventaja de proporcionar simultáneamente información precisa sobre los típicos cambios morfológicos de la mucosa gástrica: gastritis crónica activa con presencia de nódulos linfoides <sup>182</sup>. Mediante el examen histológico es posible distinguir las gastritis producidas por *H. pylori* de las causadas por *Gastropirillum hominis* (también llamado *Helicobacter heilmannii* y actualmente *Helicobacter bizzozeronii*), que es una bacteria también espirilar y que ocasionalmente puede encontrarse en el estómago humano <sup>183</sup>.

Las muestras obtenidas para estudio histológico pueden conservarse hasta el momento de su procesamiento en formaldehído y no precisan ningún medio de transporte especial. Entre los métodos de tinción utilizados, unos son simples y por tanto fáciles de manejar, y otros son más complejos. La elección del método depende más de la experiencia, preferencia y posibilidades de cada laboratorio que de una clara ventaja de una técnica de tinción en particular sobre las demás <sup>184</sup>. Ninguna de las

tinciones es específica para *H. pylori*, pero sí permiten identificarlo reconociendo sus características y localización <sup>185</sup>.

### 2.1.1.1. Tinción de plata de Warthin-Starry.

Se utiliza habitualmente para la identificación de espiroquetas <sup>186</sup>. Esta técnica recomendada por Warren en su artículo original <sup>187</sup>, es muy buena para visualizar el microorganismo, pero es relativamente complicada de realizar, es laboriosa y tiene un elevado coste por el tipo de reactivos utilizados. Además, en ocasiones pueden producirse falsos positivos al ser difícil distinguir el microorganismo entre los precipitados de plata en la capa mucosa <sup>188</sup>. Ello hace que no se utilice habitualmente y que se reserve para aquellos casos en que existen dudas diagnósticas.

### 2.1.1.2. Tinción con hematoxilina-eosina.

Es la técnica más utilizada para el diagnóstico de las muestras incluidas en parafina. Su principal ventaja consiste en que permite el diagnóstico y la gradación de la lesión histológica asociada, además de ser una técnica fácil de realizar, utilizada habitualmente en los laboratorios de anatomía patológica, por lo que no añade costes ni tiempo al procesamiento de las biopsias. Tiene como inconveniente que requiere una mayor experiencia que otras técnicas para establecer un correcto diagnóstico de la presencia o no de *H. pylori* <sup>189</sup>, por lo que se la considera una tinción para histopatólogos experimentados <sup>185</sup>.

### 2.1.1.3. Tinción de Giemsa.

A diferencia de la anterior, esta tinción permite una fácil y nítida identificación de *H. pylori*, que aparece teñido de azul intenso sobre un fondo azul luminoso en el moco gástrico, en el epitelio superficial y en las criptas. Por su simplicidad, rapidez y bajo coste se la considera la tinción de elección, sin olvidar los resultados falsos positivos que puede proporcionar <sup>190</sup>.

#### 2.1.1.4. Tinción con naranja de acridina.

Con luz ultravioleta *H. pylori* adopta una fluorescencia anaranjada, lo que permite diferenciarlo del epitelio gástrico y de otras bacterias que muestran una coloración verde <sup>191</sup>.

#### 2.1.1.5. Otras técnicas de tinción.

Se han propuesto otras muchas técnicas con diferentes resultados, como la de Brown-Hopps <sup>192</sup>, la coloración de Giménez <sup>193</sup>, el acetato de crisil violeta <sup>194</sup> o la tinción con azul de metileno <sup>195</sup> entre otras. También se ha propuesto el empleo de una antigua técnica histológica en el diagnóstico de *H. pylori*: la tinción con azul de toluidina de secciones congeladas de biopsia gástrica. Esta técnica permite el diagnóstico en veinte minutos, con una sensibilidad y especificidad del 98% <sup>196</sup>.

#### 2.1.1.6. Técnicas de inmunohistoquímica.

Se han estudiado técnicas de inmunohistoquímica <sup>197</sup> e inmunofluorescencia <sup>198</sup> utilizando anticuerpos monoclonales <sup>199</sup> o policlonales <sup>200</sup> frente a *H. pylori*, aplicadas directamente en el material fresco de biopsia, en cortes congelados o en tejido fijado en formalina. Sin embargo, estas técnicas se utilizan únicamente en programas de investigación o para identificar formas poco habituales (cocoides) de *H. pylori* <sup>201</sup>, dada su complejidad y elevado coste. Incluso se duda de si aportan alguna ventaja diagnóstica sobre las tinciones habituales <sup>188</sup>.

### **2.1.2. CULTIVO.**

Es el sistema de mayor especificidad y el más difícil y tedioso de realizar por las dificultades microbiológicas. Los resultados mejoran al incluir dos biopsias, al iniciar el cultivo de inmediato o al utilizar un medio de transporte, guardando las biopsias a 4-10 ° C hasta que se cultiven <sup>202</sup>. El cultivo, además de ser diagnóstico, tiene la ventaja

de tipificar al microorganismo y determinar su sensibilidad a los agentes antibacterianos, lo cual tiene importancia desde el punto de vista epidemiológico y para conocer posibles resistencias a los regímenes terapéuticos. Además, permite la detección de *H. pylori* después de realizar tratamientos antibióticos, cuando el número de bacterias es pequeño. En trabajos de investigación, mediante el cultivo se pueden investigar las propiedades de virulencia del microorganismo y nuevos antígenos para técnicas serológicas <sup>188</sup>.

Dado que *H. pylori* es muy sensible a la desecación y a las condiciones atmosféricas habituales, es de suma importancia transportar las muestras de modo adecuado y en el tiempo más breve posible. Para ello es imprescindible una estrecha colaboración entre el gastroenterólogo y el microbiólogo. Las muestras destinadas a cultivo permanecen viables durante aproximadamente cinco horas cuando se conservan en solución salina a 4° C, o durante más de 24 horas si se conservan a 4° C en un medio de transporte específico para *H. pylori* <sup>203</sup>. El medio de transporte más utilizado y con buenos resultados es la solución salina fisiológica al 0,9% <sup>204</sup>; sin embargo, en este medio *H. pylori* pierde la viabilidad a temperatura ambiente en menos de dos horas <sup>205</sup>, por lo que se han propuesto otros medios de transporte, como la solución de glucosa al 20% <sup>206</sup>, un caldo de infusión cerebro-corazón (Oxoid) suplementado con un 1% de suero o 0,5% de albúmina sérica de carnero más 0,1% de catalasa, o el medio de transporte de Stuart con carbón activado <sup>207</sup>. Westblom y cols. <sup>208</sup> han comunicado buenos resultados con un medio bifásico que contiene, por una parte, agar sólido de *brucella* con un 10% de sangre de carnero y un 10% de Isovitalax, y una fase líquida con caldo de *brucella*, 10% de suero de caballo y 1% de Isovitalax, añadiendo antibióticos a ambas fases para reducir el crecimiento de contaminantes. Actualmente se dispone de medios de transporte comerciales (*Portagerm pylori*, BioMérieux) que, como se ha comentado anteriormente, permiten mantener viable a *H. pylori* hasta 24 horas a 4 °C. Si se añade glicerol a las muestras y se almacenan a -70 °C o en nitrógeno líquido pueden conservarse prácticamente durante tiempo indefinido <sup>203, 209</sup>.

La muestra puede sembrarse directamente en el medio de cultivo, aunque es mejor homogeneizarla y triturarla en un mortero estéril antes de procesarla <sup>204, 206, 210</sup>.

Se han descrito una gran cantidad de medios de cultivo para *H. pylori*, de los cuales el de Skirrow es el más utilizado <sup>204</sup>. Para obtener un buen crecimiento debe añadirse al medio sangre total o suero (1% a 5%) <sup>211</sup>. La mayoría de los suplementos que se añaden a los medios de cultivo (heminas, catalasas, albúmina y carbón activado, entre otros) no tienen valor nutritivo per se, pero probablemente ejercen un efecto beneficioso sobre la bacteria al neutralizar o fijar factores tóxicos que se producen en el medio (tales como aniones superóxido, radicales hidroxilo y otros) <sup>207</sup>. De todos modos, también puede cultivarse *H. pylori* en un medio simple con agar y un 6% de sangre de carnero <sup>212</sup>.

Para evitar el sobrecrecimiento bacteriano, relativamente frecuente por contaminantes exógenos y endógenos que pueden estar presentes en la muestra de biopsia <sup>210</sup>, se recomienda utilizar, además de medios no selectivos, medios de cultivo selectivos (como el de Skirrow) con un suplemento antibiótico <sup>201, 204, 206, 210</sup>. Se han propuesto diversos antibióticos para incluir en el medio de cultivo, pero los más utilizados son cefsulodina, trimetoprima, vancomicina y amfotericina <sup>211</sup>. El pH básico favorece el sobrecrecimiento bacteriano <sup>212</sup>.

La inclusión de 2, 3,5-trifeniltetrazolio (TTC) en el medio selectivo tiñe las colonias de *H. pylori* con una tonalidad amarilla dorada característica que facilita su identificación.

Dadas las características microaerófilas del microorganismo, las placas se deben incubar en una jarra de anaerobios a una presión de 200 mmHg, que se llena con una mezcla gaseosa compuesta por un 5% a 10% de O<sub>2</sub>, un 5% a 10% de CO<sub>2</sub>, un 5% a 8% de H<sub>2</sub> y un 80% a 90% de N<sub>2</sub> a 37 °C. Existen preparados comerciales en sobres que proporcionan esta mezcla gaseosa (*Campypack-Systems*, Difco). Con estos sistemas se obtienen buenos crecimientos, pero deben reemplazarse siempre que se abra la jarra y se logran mejores resultados si se renueva la mezcla gaseosa a las 24 horas de realizada la siembra inicial <sup>188</sup>. Se ha conseguido cultivar *H. pylori* en medio sólido y con gran humedad <sup>213</sup>, en condiciones aeróbicas, sin añadir CO<sub>2</sub>. Este hecho puede tener importantes implicaciones en el campo de la microbiología y de la epidemiología de esta bacteria.

La temperatura óptima a que deben colocarse las placas de cultivo es de 35 a 37 °C, debiéndose examinar las muestras diariamente a fin de identificar las colonias de *H. pylori*, que tienen un diámetro de 1 a 2 mm, son translúcidas, producen poca hemólisis y adoptan un color grisáceo <sup>214</sup>. Pueden crecer colonias a partir del tercer o cuarto día, aunque se recomienda que el tiempo de incubación sea de al menos siete días <sup>185, 215</sup>. La confirmación del diagnóstico se establecerá por las características del microorganismo: gramnegativo y catalasa, oxidasa y ureasa positivo <sup>216</sup>. En pacientes que hayan estado recibiendo tratamiento antibiótico debe prolongarse la incubación durante diez días, con el fin de poder detectar la existencia de un bajo número de colonias <sup>188</sup>. El rendimiento del cultivo guarda relación con el número de bacterias existentes en la muestra de biopsia <sup>198</sup>. El uso de anestésicos durante la endoscopia puede ser causa de falsos negativos en el cultivo de *H. pylori* <sup>185</sup>.

Para preservar las cepas durante su almacenamiento es necesario realizar frecuentes cultivos. Sin embargo, sólo una minoría de aislamientos (8%) pueden mantenerse viables cuando se realizan subcultivos repetidos en agar con sangre de carnero <sup>210</sup>, por lo que se han utilizado diversos métodos a fin de aumentar este porcentaje, como son el cultivo en medio líquido antes del almacenamiento <sup>217</sup> o el almacenamiento a -70 °C en una solución de peptona al 1% con un 25% de glicerol <sup>218</sup> o en una solución de mucina al 10% <sup>210</sup>. Con estos métodos pueden conservarse las cepas seis meses sin que pierdan viabilidad.

La especificidad del cultivo es del 100%, pero su sensibilidad es menor debido a las razones anteriormente expuestas <sup>219</sup>, si bien hay hospitales que informan de resultados excelentes, no es raro el sitio en el que la tasa de cultivos positivos no llega al 60% de los posibles. En pacientes que no han recibido tratamiento erradicador el cultivo de muestras de antro o de cuerpo ofrece una buena fiabilidad diagnóstica; sin embargo, en pacientes que ya han sido sometidos a tratamientos erradicadores se aconseja el cultivo de muestras de ambas localizaciones con el fin de optimizar la detección de *H. pylori* <sup>201</sup>.



Dadas las altas tasas de curación que se logran con los tratamientos utilizados actualmente, no es necesario realizar por norma el cultivo cuando se va a instaurar un primer tratamiento empírico para la infección. El cultivo y antibiograma de biopsias de mucosa gástrica pueden hacerse en caso de fracaso de dos tratamientos erradicadores (tratamiento empírico y de rescate), con el fin de estudiar resistencias del germen a antibióticos. No obstante, este procedimiento ofrece una dudosa repercusión práctica, por lo que su uso queda relegado al contexto de estudios epidemiológicos y de investigación clínica<sup>21, 135</sup>.

Se ha cultivado con éxito *H. pylori* a partir de muestras de biopsia incluidas en los pocillos donde se realizan las pruebas rápidas de la ureasa hasta dos horas después si se conservan a temperatura ambiente y hasta cuatro horas si se guardan a 4°C<sup>220,221</sup>. Esto permite evitar el gasto innecesario de cultivar biopsias con resultado negativo de la prueba rápida de la ureasa.

No cabe duda de que el cultivo es y seguirá siendo esencial para el control microbiológico de la prevalencia de la resistencia a los distintos antibióticos habitualmente utilizados en las terapias erradicadoras, y para investigar nuevas armas terapéuticas frente a esta infección<sup>168, 178</sup>.

### **2.1.3. ESTUDIO MICROSCÓPICO DIRECTO DE LA MUESTRA CON TINCIÓN DE GRAM.**

El estudio histológico necesita un mínimo de 48 horas, y el cultivo, en el mejor de los casos, tres o cuatro días, por lo que no ofrecen un diagnóstico rápido de la infección. La tinción de Gram y la visualización en el microscopio de un frotis de la muestra en fresco es una técnica rápida y certera en manos expertas. Se han descrito sensibilidades del 90% y especificidades cercanas al 100%<sup>222</sup>. Si se obtienen muestras simultáneamente del antro y el fundus, algún estudio menciona una excelente sensibilidad de la tinción de Gram<sup>223</sup>.

### 2.1.4. PRUEBA RÁPIDA DE LA UREASA.

La capacidad de *H. pylori* para producir grandes cantidades de ureasa ha servido para desarrollar un método rápido y sencillo de diagnóstico, descrito por McNulty y Wise en 1985<sup>224</sup>. Para su realización se coloca una muestra de biopsia gástrica en un tubo con urea que contiene un indicador que cambia la coloración del medio al variar el pH. Si la muestra contiene ureasa (y por tanto *H. pylori*) se hidroliza la urea y se forman iones amonio ( $\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2\text{-ureasa} \rightarrow 2\text{NH}_3 + \text{CO}_2$ ), esta reacción es alcalina, lo que modifica el color del indicador que cambia de color amarillo a rojo señalando el resultado positivo. Puede realizarse a temperatura ambiente, aunque la sensibilidad es mayor si se incuba la muestra a 37 °C o más<sup>225</sup>. La prueba, tal y como la idearon McNulty y Wise, se realiza con urea de Christensen al 2% a temperatura ambiente, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 97% a las 24 horas. Posteriormente se han realizado modificaciones de la prueba inicial, encaminadas fundamentalmente a disminuir el tiempo necesario para la lectura y así obtener el diagnóstico antes de que el paciente salga de la habitación donde se realiza la endoscopia<sup>195, 226, 227</sup>. La rapidez del resultado depende del número de bacterias presentes en la muestra, siendo suficiente una mínima cantidad de microorganismos para que la prueba sea positiva ( $>10^4$  UFC/ml)<sup>228</sup>.

Pueden producirse resultados falsos negativos si la cantidad de bacterias en el estómago es pequeña<sup>227</sup>. La especificidad de esta prueba es alta por varias razones: el número de bacterias contaminantes en la cavidad gástrica suele ser bajo, ningún otro microorganismo produce tanta cantidad de ureasa y las muestras se incuban a una temperatura (ambiente) que no permite el rápido crecimiento de otras bacterias<sup>230</sup>. Sin embargo, pueden producirse resultados falsos positivos por la presencia de otros microorganismos productores de ureasa en la muestra, como *Proteus* o *Yersinia*<sup>231</sup>. Suele considerarse que el empleo de anestésicos tópicos para realizar la endoscopia (como la xilocaína), que tienen un pH básico, podría producir falsos resultados positivos; sin embargo, no se ha confirmado este efecto<sup>232</sup>.

Actualmente disponemos de varias pruebas de la ureasa. El *CLO-test*<sup>®</sup> (prueba de *Campylobacter like organism*) fue ideado por Marshall<sup>226</sup> y consiste en un gel que contiene la solución de urea, el indicador rojo fenol y una sustancia antibacteriana. Todos estos componentes están contenidos en un recipiente en forma de laminilla de recogida de muestras. La prueba es positiva cuando cambia de amarillo a rojo. El cambio puede ser inmediato (a los 5 minutos), lo que indica mayor número de bacterias, o tardío, en cualquier momento de las 24 horas siguientes a la toma. Si el cambio de color ocurre después de este tiempo el resultado es un falso positivo. También si la biopsia tiene sangre o bilis puede mostrar un ligero color rosado antes de incluirla en el gel; será falso positivo, a menos que vire a un claro e intenso color rojo.

El *CU-test*<sup>®</sup> es una prueba similar a la anterior, que utiliza una solución (en lugar de gel) introducida en un tubo Eppendorf. Otras pruebas también utilizadas son *Jatrox*<sup>®</sup>-*H.p-Test*, *HUT-test*<sup>®</sup>, *PyloriTek*<sup>®</sup>, *Hpfast*<sup>®</sup>, la urea de Christensen y soluciones de urea a concentraciones variables<sup>192, 224, 225, 228, 233, 234</sup>. Se ha comparado *CLOtest* con otros equipos más nuevos, *ProntoDry*<sup>®</sup> (consiste en un papel de filtro seco con urea y rojo fenol) y *HpONE*<sup>®</sup> (líquido reactivo que contiene urea), y el resultado ha sido de mayor precisión y acortamiento del tiempo de reacción de los tests nuevos<sup>235</sup>.

La sensibilidad y la especificidad de estas pruebas son en general superiores al 90% y 100%, respectivamente y en condiciones ideales, variando en la rapidez de obtención del resultado<sup>229, 233</sup>. Cuando se comparan las pruebas de la ureasa rápida con otros métodos histológicos, existe entre los resultados una concordancia cercana al 100%<sup>236</sup>, dado que el valor predictivo positivo es del 100%, cuando sugiere infección ahorra la necesidad de procesar las muestras histológicas. Sin embargo su valor predictivo negativo es bajo, lo que constituye una importante limitación clínica. Aunque algunos autores han descrito una correlación entre el tiempo necesario para que se positivice la prueba rápida de la ureasa y la concentración de *H. pylori* en la cavidad gástrica<sup>237</sup>, en otros estudios no ha podido demostrarse<sup>238</sup>.

Por su sencillez, rapidez y bajo coste, actualmente se considera a la prueba rápida de la ureasa como la técnica de elección para el diagnóstico inicial de la infección por *H. pylori* en aquellos pacientes a los que se realiza una endoscopia<sup>21, 239</sup>.

<sup>240</sup>. En estos casos es suficiente el análisis de una muestra del antro gástrico <sup>241, 242</sup>. No obstante, se recomienda realizar la prueba de la ureasa siempre junto con, al menos, otro método diagnóstico directo (cultivo o preferentemente histología [una muestra de antro y otra de cuerpo gástrico]) para confirmar los resultados negativos <sup>21, 243</sup>. Se ha visto, sin embargo, que la sensibilidad de la prueba rápida de la ureasa disminuye en los pacientes que han recibido tratamiento erradicador <sup>244</sup>, especialmente en los tratados con fármacos inhibidores de la ureasa (inhibidores de la bomba de protones) <sup>201</sup>. Por esta razón no se la considera como un buen método diagnóstico de la curación de la infección y, en caso de utilizarse, se recomienda siempre coger muestras adicionales del cuerpo gástrico además de las del antro, y añadir otro método diagnóstico <sup>21, 201, 240</sup>.

### **2.1.5. CEPILLADO ENDOSCÓPICO Y CITOLOGÍA.**

Se ha utilizado como método diagnóstico de la infección por *H. pylori* la realización de una citología de la mucosa gástrica obtenida mediante cepillado endoscópico, la extensión se hace rozando el cepillo sobre un porta de cristal y posteriormente se visualiza mediante tinción de Papanicolaou <sup>245</sup>. El microorganismo es fácilmente identificable <sup>246</sup>, pero este método tiene el inconveniente de que el cepillado provoca una rotura del epitelio y de la barrera mucosa, con lo que *H. pylori* queda expuesto a la acción del ácido gástrico, lo cual puede explicar la baja sensibilidad observada con este método en algún estudio <sup>246</sup>. A pesar de su facilidad, es un método que no se ha popularizado.

### **2.1.6. TÉCNICAS REALIZADAS CON ASPIRADO GÁSTRICO.**

Aunque estas técnicas no requieren endoscopia, sí es preciso introducir una sonda nasogástrica para obtener la muestra, maniobra que es menos molesta para el paciente pero que no deja de ser en cierto modo agresiva. La determinación de la concentración de urea en el jugo gástrico tras un ayuno nocturno de 12 horas

constituye una excelente prueba demostrativa de la infección por *H. pylori*, que se correlaciona bien con los cultivos <sup>189</sup>. La concentración de urea en los pacientes infectados es menor que en los no infectados, como consecuencia de la acción de la ureasa bacteriana <sup>247</sup>. La concentración de amonio, por el contrario, aumenta en los pacientes infectados <sup>248</sup>. Sin embargo, esta determinación no se correlaciona bien con los cultivos <sup>189</sup>.

Se han estudiado, aunque con poco valor diagnóstico, las concentraciones de IgA e IgM secretoras específicas frente a *H. pylori* en el jugo gástrico <sup>249</sup>. También se han realizado técnicas de cultivo de *H. pylori* en el jugo gástrico <sup>250</sup>, con las que se ha obtenido bajas sensibilidades (38% a 56%). Esta baja sensibilidad puede guardar relación con la pérdida de viabilidad del microorganismo en medio ácido. Las técnicas de diagnóstico en aspirado gástrico no se utilizan habitualmente.

### **2.1.7. TÉCNICAS MOLECULARES (REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA)**

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fue desarrollada por Mullis y Faloona en 1987 <sup>251</sup>. Inicialmente se realizaron técnicas de hibridación con sondas marcadas radiactivamente o con antígenos, hibridación con oligonucleótidos basados en secuencias de RNAr y métodos de hibridación in situ con sondas de DNA específicas para *H. pylori*. Estos métodos permiten la detección de *H. pylori* aunque éste no sea visible mediante tinción histológica y no muestre reacciones cruzadas con otros microorganismos. Con la aplicación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), capaz de detectar pequeñas cantidades de DNA, estas técnicas se han mejorado <sup>252</sup>. Los cebadores utilizados derivan de secuencias de fragmentos clonados de *H. pylori* <sup>253</sup>, secuencias de nucleótidos del gen de la ureasa clonado (UreA) <sup>254</sup>, secuencias del gen 16S RNAr <sup>252</sup> o de la proteína de 26 kD específica de *H. pylori*.

Son características diferenciales importantes de la PCR para la detección de *H. pylori* que no se requiere ningún método especial de transporte de las muestras

obtenidas y que no es preciso que la bacteria esté viva para hacer el diagnóstico, pudiendo utilizarse por tanto material almacenado <sup>203, 255</sup>.

En diversos estudios la PCR ha demostrado una sensibilidad y especificidad próximas al 100% para detectar secuencias de DNA de *H. pylori* en muestras de biopsia y de jugo gástrico <sup>256</sup>. Proporciona además un rápido diagnóstico de la infección (aproximadamente en un día). Monteiro y cols. <sup>256</sup> han observado que el uso de la PCR como técnica cuantitativa sirve para determinar el grado de extensión de la infección por *H. pylori*. Por otro lado, se ha visto que la PCR es tan sensible como el cultivo para confirmar la erradicación y detectar el fracaso terapéutico <sup>257</sup>. Sin embargo, debido a su altísima sensibilidad, la PCR tiene el riesgo de proporcionar falsos resultados positivos como consecuencia de la existencia de residuos de DNA de *H. pylori* en los endoscopios por una mala limpieza o desinfección o por contaminación durante su uso en el laboratorio <sup>258</sup>.

La técnica de la PCR, además de ser muy sensible, específica y rápida (24 a 48 horas), permite diferenciar entre recrudescencia (con la misma cepa) y reinfección (con una cepa diferente) tras tratamientos erradicadores, por medio del estudio del DNA de las cepas de *H. pylori* con técnicas como el RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) <sup>203</sup>; y va a permitir progresar aún más en el estudio de las vías de transmisión del microorganismo <sup>259</sup>. Tiene como inconvenientes la necesidad de disponer de equipamiento sofisticado y personal experimentado, su elevado precio, su alta sensibilidad (que hace que se puedan detectar formas no viables del microorganismo), el riesgo de contaminación de las muestras negativas con DNA amplificado que produciría falsos positivos, la presencia de inhibidores de la Taq-polimerasa en la muestra, la elección empírica de los iniciadores, la imposibilidad de proporcionar información acerca de la sensibilidad de las distintas cepas a los antibióticos y, sobre todo, la falta de estandarización de los métodos utilizados, lo que dificulta la comparación de los resultados obtenidos por diferentes equipos. Se han desarrollado protocolos metodológicos más sencillos que la PCR empleando técnicas de hibridación y colorimétricas para detectar la amplificación de los productos <sup>260</sup>.

Mediante PCR también se ha podido detectar la presencia de *H. pylori* en saliva y heces de pacientes infectados<sup>261, 262</sup>.

Actualmente esta técnica se reserva para estudios de investigación, pero es probable que en un futuro inmediato, cuando se disponga de equipos comerciales con precios más asequibles, comience a extenderse su empleo. Un campo en el que puede ser de gran utilidad es la detección de resistencias antibióticas con este test directo, con la particularidad de ser muy rápido<sup>257</sup>.

### **2.1.8. PRUEBA DEL HILO O “ENTERO-TEST”.**

Este método diagnóstico, muestra de forma directa la presencia de *H. pylori* sin necesidad de realizar una endoscopia, ha sido propuesto por un grupo español. Se emplea un hilo de nailon con gran capacidad de absorción unido a una cápsula que deglute el paciente y se mantiene en la cavidad gástrica durante una hora. Al hilo quedan adheridas secreciones gástricas que posteriormente son cultivadas o empleadas para la detección de *H. pylori* mediante técnica de PCR. Los resultados, comparados con los del cultivo de muestras obtenidas mediante biopsia endoscópica, son buenos. Se han realizado modificaciones de la técnica descrita inicialmente por Pérez-Trallero<sup>263</sup>, algunas al parecer con menos posibilidades de contaminarse con la flora saprófita de la cavidad oral<sup>264</sup>.

Esta técnica mínimamente invasiva tiene como ventajas que es menos agresiva que los métodos que para su realización precisan de una endoscopia, su bajo coste, su sencillez (puede ser empleado tanto en edad pediátrica como geriátrica), su inocuidad, buena aceptación por parte del paciente y que permite la realización de antibiogramas e incluso la diferenciación de cepas en las muestras obtenidas<sup>265</sup>. Como contrapartida, obtiene solo secreciones gástricas, en las cuales en determinadas condiciones puede existir una baja concentración de microorganismos y por tanto producir falsos negativos, que se necesitan medios de cultivo muy selectivos por la importante

contaminación del hilo con flora de la cavidad oral y que precisa mucho tiempo para su realización, además de no permitir el diagnóstico de la lesión histológica producida por *H. pylori*.

El cultivo antimicrobiano a partir de muestras obtenidas por enterotest, en pacientes con fracaso erradicador comprobado por prueba del aliento y en los que se desee evitar la gastroscopia, puede ser una indicación a considerar<sup>265, 266</sup>.

### **2.1.9. ENDOMICROSCOPIA CONFOCAL.**

La endomicroscopía láser confocal es un nuevo instrumento endoscópico que hace posible visualizar imágenes microscópicas “in vivo” bajo la superficie de la capa mucosa durante el desarrollo de una endoscopia<sup>267</sup>.

Mediante la integración de un microscopio confocal en miniatura en el extremo del endoscopio, se ven imágenes digitales de células en aumento en una pantalla de computadora en tiempo real, con lo cual permite la detección inmediata de cambios en la estructura celular, vascular y conectiva sin necesidad de una biopsia. Permite el diagnóstico inmediato y precoz “in vivo” de enfermedades como cáncer gastrointestinal, colitis ulcerosa, esófago de Barrett e infección por *H. pylori*<sup>268, 269</sup>.

Usando dos tinciones de contraste, acriflavina de forma tópica y fluoresceína sódica en inyección intravenosa, permite identificar la acumulación focal de *H. pylori* en la superficie y en la capa profunda del epitelio gástrico; puede reconocerse la bacteria en sus distintas formas y los flagelos de *H. pylori*<sup>267, 270</sup>.



## 2.2. MÉTODOS NO INVASIVOS.

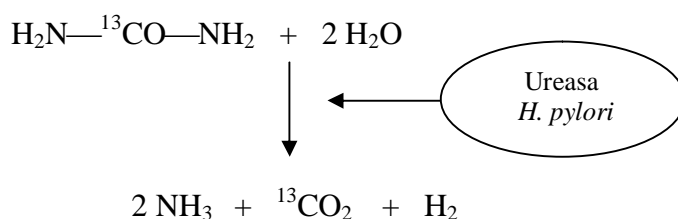
### 2.2.1. TEST DEL ALIENTO CON UREA MARCADA CON $^{13}\text{C}$ O $^{14}\text{C}$ .

También denominado UBT (siglas de su nombre en inglés: Urea Breath test), es sin duda el método no invasivo más empleado en el diagnóstico de la infección por *H. pylori* antes y después del tratamiento.

En 1987 Graham y cols.<sup>271</sup> describieron por vez primera este método en humanos mucho tiempo después de que Kornberg, en 1948, investigando el origen de la ureasa gástrica en el gato, ideara una prueba respiratoria con urea marcada con  $^{14}\text{C}$  que le permitía medir el  $\text{CO}_2$  espirado por el gato en condiciones normales y su reducción tras la administración de antibióticos, con lo que demostró que la ureasa gástrica era de origen bacteriano<sup>272</sup>. Desde su descripción inicial por Graham y cols., ha sufrido varias modificaciones hasta simplificarlo y optimizarlo. Las modificaciones introducidas afectan a la dosis de urea, los tiempos de recogida de las muestras, el tipo de comida de prueba y el punto de corte que determina la presencia o no de infección. Todo ello ha redundado en una alta fiabilidad.

La prueba del aliento se basa en la gran cantidad de ureasa producida por *H. pylori*. Esta enzima hidroliza una solución de urea previamente marcada con  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  que ingiere el paciente, descomponiéndola en amonio y  $\text{CO}_2$  marcado. El amoníaco se une con el agua para formar hidróxido de amonio, que eleva el pH de la cavidad gástrica. El  $\text{CO}_2$  marcado difunde a través de la mucosa gástrica y, transportado por la sangre, es eliminado por los pulmones en el aliento espirado. La cantidad de  $\text{CO}_2$  marcado exhalado está en relación directa con la intensidad de la hidrólisis de la urea y, por lo tanto, con la presencia de *H. pylori*. El isótopo se cuantifica por diversos métodos en las muestras de aliento recogidas.

Figura 1: Esquema de la prueba del aliento con urea marcada con  $^{13}\text{C}$ .



La urea se puede marcar con dos isótopos, el carbono 14 o el 13. La diferencia radica en que el primero es radioactivo, lo que ha limitado su empleo, y el segundo es estable. El empleo de urea marcada con  $^{14}\text{C}$  es más barato, rápido, sencillo y disponible porque una gran mayoría de hospitales tienen un escintilógrafo. Basta con administrar una cápsula sin comida previa y recoger el aliento a los 10 minutos <sup>273, 274</sup>. La dosis de  $^{14}\text{C}$  se ha reducido progresivamente hasta 1  $\mu\text{Ci}$ , que es el equivalente a la radiación natural recibida en un solo día <sup>275</sup>. Al ser administrado en una cápsula se consigue que la hidrólisis de la urea sólo ocurra en el estómago (donde presumiblemente estará *H. pylori*), evitando que ocurra en la cavidad oral, donde la flora bacteriana bucal podría hidrolizarla y producir falsos positivos. Las limitaciones para su empleo se derivan de la necesidad de departamentos de medicina nuclear o centros con licencia para almacenar y manejar materiales radioactivos, medios de transporte, la disponibilidad de grandes cantidades de marcador para estudios epidemiológicos y, por su puesto, la escasa popularidad de los métodos radioactivos. No es aplicable a niños y embarazadas y se desaconseja su repetición en adultos. Algunos autores han recomendado el empleo de este marcador en los centros que no realicen más de 2.500 determinaciones al año y dispongan de los medios para su manejo <sup>276</sup>.

Por el contrario, el  $^{13}\text{C}$  es un isótopo natural estable y no radioactivo que se puede emplear con seguridad en repetidas ocasiones en el mismo individuo, en el niño y en la embarazada. Otra ventaja de usar un isótopo estable es la posibilidad de realizar el test en un centro, o incluso en el domicilio del paciente, y enviarlo por correo a otro centro para su análisis <sup>277</sup>. Las muestras de aire espirado pueden ser almacenadas durante al menos ocho meses a temperatura ambiente sin verse afectado el resultado de la prueba <sup>278</sup>. La mayor desventaja de este método es el alto coste y la necesidad de un espectrómetro de masas para cuantificar el  $^{13}\text{C}$  en el aire espirado.

### *2.2.1.1. Equipo de medida.*

El uso del isótopo  $^{13}\text{C}$  tiene la base física de que el carbono se encuentra en la naturaleza bajo dos formas: una de masa atómica 12 (6 protones y 6 neutrones en su

núcleo) y otra cuya masa atómica es 13 (6 protones y 7 neutrones). La proporción de ambos en condiciones normales es del 98,9% para el  $^{12}\text{C}$  y del 1,1% para el  $^{13}\text{C}$ . Los dos isótopos son estables. Cualquier otro es inestable porque tiende a eliminar el exceso de neutrones o a romperse hasta recuperar la estabilidad, lo que se llama radiactividad. Al unirse el carbono con el oxígeno para formar dióxido de carbono se crean dos tipos que difieren en su masa atómica:  $\text{CO}_2$  de masa 44 y  $\text{CO}_2$  de masa 45. Los dos son expulsados en la respiración del ser humano en condiciones normales en una relación 44 / 45 constante e igual para todos los sujetos. Esta relación se modifica cuando se administra urea marcada con isótopo  $^{13}\text{C}$ , que reacciona con la ureasa de *H. pylori* y producirá  $\text{CO}_2$  con masa 45 que será eliminado por los pulmones y podrá medirse con diversos instrumentos que utilizan mecanismos diferentes <sup>279</sup>.

Los resultados de cada muestra del aliento son emitidos en unidades “delta”, definidas como “la expresión en tantos por mil de la relación de  $^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2$  de la prueba con respecto al estándar” <sup>279</sup>. Para cada paciente hay dos valores delta: uno basal y otro a los 30 minutos. La diferencia entre el basal y el final, en unidades delta, indicará la existencia o ausencia de infección. La diferencia de masas de los isótopos (45 / 44) es detectada con una alta fiabilidad por el espectrómetro de masas. La precisión puede alcanzar el 0.01 por mil y basta con una muestra de 10 ml de aire <sup>280</sup>. El resultado es independiente de la masa corporal del individuo <sup>281</sup>.

El espectrómetro de masas puede analizar múltiples muestras (220) simultáneamente de forma automatizada, sin embargo, su alto coste ha limitado su difusión y llevado a la industria al diseño de equipos alternativos. El espectrómetro de infrarrojos es más económico y ligero pero tiene una capacidad limitada para el análisis de muestras <sup>282, 283</sup>. Este sistema es más apropiado para laboratorios pequeños con menor demanda. Se ha desarrollado un aparato para realizar la determinación en la misma consulta del médico <sup>284</sup>. Existen otros sistemas para cuantificar el  $\text{CO}_2$  marcado con  $^{13}\text{C}$ , uno basado en el uso del láser <sup>285</sup> y el otro con técnica de infrarrojos <sup>282</sup>. También se han obtenido buenos resultados con un cromatógrafo de gases acoplado a un detector selectivo de masas <sup>286</sup>.

### 2.2.1.2. *La dosis de urea.*

La dosis de urea administrada se ha ido reduciendo paulatinamente desde que Graham<sup>271</sup> describió el método. Actualmente son tres las dosis empleadas. En EE.UU. Klein y cols.<sup>287</sup> han validado una dosis de 125 mg alcanzando una sensibilidad y especificidad próxima al 100%. En Europa Logan y cols.<sup>288</sup> han estandarizado un protocolo diagnóstico con 100 mg de urea. Finalmente, numerosos estudios han empleado dosis de 75 mg (aproximadamente 1 mg / kg.) con buenos resultados<sup>288, 289</sup>. Múltiples kits comerciales han adoptado esta baja dosis de urea a fin de reducir costes. Sin embargo, aún es posible utilizar dosis tan bajas como 45 o 38 mg<sup>290, 291</sup> mediante su administración en cápsulas de gelatina sin perder sensibilidad ni especificidad. Esta formulación acorta el procedimiento a 15-20 minutos y evita el contacto del sustrato con las bacterias productoras de ureasa presentes en la orofaringe que pueden ser responsables de un falso positivo. Tampoco será necesario tomar previamente una comida que enlentezca el vaciamiento gástrico como sucede con la administración de la urea diluida en agua.

### 2.2.1.3. *Vaciamiento gástrico.*

Una de las ventajas del test del aliento sobre los métodos diagnósticos basados en la biopsia consiste en la valoración de la superficie de la mucosa gástrica en su totalidad, soslayando el problema de la distribución parcheada de la bacteria en el estómago. Para favorecer el contacto de la urea con la mucosa gástrica y mejorar el rendimiento del test se propuso una “comida de prueba” que retardara el vaciamiento gástrico y los cambios de posición del paciente durante la realización del test. BJ Johnson y cols.<sup>292</sup>, han demostrado que los cambios de posición no influyen en los resultados del test.

En los protocolos iniciales se contemplaba la administración de una comida semilíquida rica en grasa (Meritene, *Ensure*) para retrasar el vaciamiento gástrico antes de administrar la urea. Sin embargo, se ha difundido el empleo de una solución de ácido cítrico que, al disminuir el pH duodenal, disminuye la motilidad antral y relaja el fundus gástrico. Domínguez y cols. han demostrado que tras la administración de ácido

cítrico, en los pacientes infectados, se obtienen concentraciones más altas y más tempranas (15 minutos) que con las comidas semilíquida estándar y semilíquida grasa<sup>289, 293</sup>. Sin embargo, Gisbert y cols. no encuentran que la administración previa del ácido cítrico mejore la sensibilidad del test del aliento en pacientes no tratados previamente, por lo que el test se podría simplificar omitiendo este paso<sup>294</sup>.

#### *2.2.1.4. Periodo de ayuno.*

Un punto de controversia radica en la necesidad de que el paciente esté en ayunas antes de realizar el test. La mayoría de los protocolos recomiendan un periodo de, al menos, cuatro horas antes en ayunas. Sin embargo, hay estudios que han puesto en duda que sea realmente necesario realizar el test en ayunas. Perri, Moayyedi y Graham<sup>295 - 297</sup> no encuentran diferencias estadísticas entre los tests realizados en ayunas o tras la ingesta por lo que no recomiendan un periodo previo de ayuno. Por el contrario, Epple y Savarino<sup>298, 299</sup> observan un descenso significativo de los valores delta del test a los 30 minutos cuando se realizan tras la ingesta respecto a los realizados en ayunas y un aumento de los falsos negativos. Por todo ello consideran imprescindible realizar el test en ayunas<sup>300, 301</sup>.

Estos resultados contradictorios pueden tener alguna explicación en la metodología empleada (tipo de comida), pero hasta el presente no hay unas directrices claras en este aspecto.

Otro aspecto es la existencia de alimentos ricos en <sup>13</sup>C como el maíz, harina de maíz o la caña de azúcar, que podrían afectar a los resultados del test. Algunos autores recomiendan no consumir los días previos a la prueba estos alimentos<sup>302</sup>. Sin embargo, la importancia en nuestro medio de estos alimentos es escasa.

#### *2.2.1.5. Medicación concomitante.*

Es otro de los factores que pueden influir en la fiabilidad del test del aliento. El tratamiento previo o concomitante con antiseoretos, antibióticos o bismuto puede determinar una disminución significativa de la sensibilidad del test<sup>301, 303</sup>.

Hay consenso general acerca de los efectos negativos de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) sobre el test del aliento. Se estima que la aparición de falsos negativos oscila entre 17% y 61%<sup>304 - 308</sup>. La mayoría de los protocolos recomiendan suspender el tratamiento con IBP un mes antes de la realización del test, sin embargo, algunos autores defienden que sus efectos adversos se pueden hacer reversibles tras cinco o siete días de suspensión del tratamiento<sup>304 - 306</sup>. Laine y cols.<sup>307</sup> recomiendan que los pacientes deban suspender el tratamiento con IBP 14 días antes para evitar falsos negativos<sup>21, 308</sup>.

Existen dudas sobre el efecto negativo del tratamiento con los bloqueantes de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina<sup>289</sup>. Algunos autores han informado un 20% de falsos negativos del test del aliento con dosis estándar o altas de ranitidina. En la II Conferencia Española de Consenso sobre *H. pylori* no se consideró necesario suspender el tratamiento con antagonistas H<sub>2</sub> para diagnosticar con el test del aliento<sup>21</sup>.

Existe consenso a la hora de recomendar la realización del test del aliento un mes después de finalizar un tratamiento con antibióticos a los que sea sensible *H. pylori*<sup>21</sup>. Otro tanto sucede con los tratamientos que lleven bismuto.

### 2.2.1.6. La toma de muestras.

El test se ha simplificado progresivamente desde su descripción inicial por Graham y cols. que recogían una muestra basal de aliento, al haberse postulado que los valores basales pueden oscilar notablemente entre la población, y muestras de aliento tras la ingesta de la solución de urea cada 10 minutos durante 3 horas<sup>271</sup>. Actualmente hay consenso respecto a la toma de únicamente dos muestras. Una basal y otra a los 30 minutos de la administración de la urea marcada sea cual fuere la dosis empleada<sup>276, 289, 290, 295, 297, 300, 310-313</sup>. Como ya se ha comentado, el empleo de ácido cítrico como comida previa es mejor que otras compuestas de grasas semilíquidas para recoger el máximo <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> en los tiempos señalados<sup>290, 300</sup>.

Se ha propuesto reducir la toma de muestras a una sola, omitiendo la basal, a fin de simplificar el método y abaratar costes<sup>289, 313</sup>. Posteriormente, se ha demostrado una excelente sensibilidad y especificidad recogiendo una sola muestra de aliento a los 20 minutos y suprimiendo la comida previa<sup>314</sup>. Sin embargo, en este trabajo se emplearon dosis de 125 mg de urea marcada con <sup>13</sup>C, dosis usual en EE.UU. pero no en Europa.

#### 2.2.1.7. El valor de corte.

Para discriminar los pacientes infectados de los no infectados se ha establecido un valor de corte (*cut off*) validado en numerosos estudios<sup>300</sup>. Así, Logan y cols.<sup>288</sup> han propuesto para su protocolo europeo que este valor sea de 5 por mil deltas. Posteriormente, usando curvas ROC, Johnston y cols.<sup>315</sup> han demostrado que el *cut off* puede descender hasta 3.5 por mil sin que el test pierda sensibilidad ni especificidad. Con la misma metodología (ROC) y utilizando dosis de urea entre 75 y 100 mg Zagari y cols.<sup>316</sup> no son capaces de bajar el *cut off* de 4.5 por mil. Otros autores, sin embargo, han propuesto cortes tan bajos como 3 por mil deltas a cambio de asumir una banda en que los tests no serían concluyentes<sup>317</sup>.

En conclusión, 5 por mil deltas es el valor más ampliamente aceptado para discriminar los individuos infectados de los no infectados. Mientras que los situados entre 3 y 5 por mil deltas deben interpretarse con prudencia y confirmarse con otros métodos diagnósticos o repitiendo el test.

Por otra parte, se ha sugerido que el test del aliento podría tener un valor cuantitativo al correlacionar las unidades delta con la intensidad de la infección por *H. pylori* o de la gastritis histológica<sup>318</sup>.

#### 2.2.1.8. Fiabilidad.

El test del aliento es el método más utilizado en la clínica para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* por su carácter no invasivo, sencillez de realización, seguridad, no precisar condiciones de transporte específicas y cuya realización es independiente de la experiencia del realizador. Pero, además, se trata de un test muy

sensible y específico cuando se utiliza en individuos no tratados. En estos casos la sensibilidad puede alcanzar tasas entre 90 y 98 % y la especificidad entre 92 y 100 %<sup>276, 288, 294, 275, 299, 313, 319- 3021</sup>. La alta sensibilidad y especificidad del test no parece afectarse por la edad<sup>322</sup>. Así, en el grupo de pacientes mayores de 65 años puede alcanzar el 100 y 95.7 % respectivamente<sup>323</sup>.

Pueden obtenerse falsos negativos en circunstancias diversas, como las ya comentadas de pacientes tratados con antsecretorios, antibióticos o bismuto, o en los portadores de una gastrectomía que facilite el rápido vaciamiento gástrico de la solución de urea<sup>324</sup>. Igualmente, se ha especulado con la posibilidad de que una gastroscopia realizada en las cuatro horas previas al test del aliento, pueda provocar un falso negativo al modificar la presión parcial de oxígeno en la luz gástrica que disminuyese la actividad ureásica del *H. pylori*<sup>325</sup>.

Hay menos datos sobre los posibles falsos positivos del test. Michaud y cols.<sup>326</sup> sugieren que el sobrecrecimiento bacteriano gástrico a expensas de bacterias colónicas productoras de ureasa, como el *Próteus mirábilis*, puedan generar tests falsamente positivos en pacientes con aclorhidria.

Más controvertida es su fiabilidad cuando se trata de evaluar el éxito de un tratamiento erradicador. Mientras unos investigadores obtienen excelentes resultados<sup>327, 328</sup>, los de otros autores no son tan satisfactorios<sup>329</sup>. Para mejorar la fiabilidad del test postratamiento existe un acuerdo generalizado en que no debe realizarse antes de un mes de finalizado el mismo y, preferiblemente, a partir de los dos meses del tratamiento. Cuando se trata de confirmar la erradicación de la infección en el contexto de un ensayo clínico se recomienda realizar dos tests separados por, al menos, dos meses<sup>330</sup>.

La fiabilidad del test del aliento se puede ver afectada por la metodología empleada. Así, cuando el patrón oro es la biopsia gástrica, pueden aparecer falsos positivos del test del aliento atribuibles a un error de muestra dada la distribución parcheada de la infección gástrica por *H. pylori*<sup>275</sup>. Epple y cols.<sup>298</sup> han demostrado que varios aparentemente falsos positivos del test eran en realidad diagnósticos



correctos, al analizar biopsias gástricas adicionales tomadas a los mismos pacientes en una segunda gastroscopia. En un ensayo multicéntrico llevado a cabo en Bélgica, Glupzcynski y cols.<sup>331</sup> han demostrado que el test del aliento es el método más fiable para valorar la eficacia del tratamiento erradicador, mientras que la sensibilidad de la histología es baja por el tamaño insuficiente o el escaso número de muestras.

Un comentario aparte requieren los pacientes con gastritis atrófica (hecho que ocurre conforme avanza la edad), en los que tanto la biopsia como el test del aliento parecen tener una baja sensibilidad cuando se comparan con la serología<sup>332</sup>. Sería lógico pensar que este test podría tener un rendimiento menor en los ancianos. Sería el razonamiento contrario que con la serología: perdería sensibilidad ganando (probablemente) especificidad. Sin embargo, en estos casos puede haber un problema de definición del paciente infectado.

Considerando los puntos anteriores, el test del aliento es el de elección para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en estudios epidemiológicos de prevalencia y para el control no invasivo de la eficacia del tratamiento erradicador de *H. pylori*. En este apartado tiene claras ventajas sobre la serología ya que los anticuerpos anti-helicobacter, tras un tratamiento eficaz, pueden tardar más de seis meses en desaparecer.

En conclusión, actualmente el test del aliento es considerado uno de los test no invasivos más fiable y práctico para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*. El procedimiento es sencillo, inocuo cuando se emplea urea marcada con <sup>13</sup>C, fácil de repetir, con una alta fiabilidad estadística y no requiere la adopción de medidas especiales para que el resultado sea fiable. Es particularmente útil para el diagnóstico en estudios epidemiológicos, en niños, en situaciones clínicas en las que la endoscopia no sea estrictamente necesaria y para comprobar el resultado del tratamiento erradicador. Los nuevos equipos de medida, la posibilidad de emplear pequeñas dosis de urea marcada en cápsulas, la omisión de la comida y el acortamiento del tiempo para la recogida del aliento, pueden facilitar aún más la aplicabilidad de este test<sup>325</sup>.

<sup>330</sup> .

### 2.2.2. TÉCNICAS INMUNOLÓGICAS.

#### 2.2.2.1. Serología.

Son las pruebas de más fácil realización. Las pruebas serológicas para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* se basan en estudiar la presencia o no de anticuerpos específicos frente a antígenos de este microorganismo que aparecen como consecuencia de la respuesta inmunitaria, tanto local como sistémica, que se produce tras la infección por *H. pylori*. Los anticuerpos detectables son tanto del tipo IgG como IgA. No obstante, en clínica, la detección del anticuerpo IgG es suficiente para el diagnóstico al tratarse de una infección crónica. No son capaces de discriminar entre personas con infección activa y personas sanas previamente expuestas a la infección.

La primera prueba serológica para la infección por *H. pylori* empleaba la técnica de fijación del complemento y obtenía una importante correlación entre los anticuerpos y la infección por este microorganismo <sup>333</sup>. Desde entonces han aparecido numerosas pruebas, aplicables no solo en sangre sino también en otros productos biológicos y con una gran capacidad diagnóstica.

Con cualquier técnica serológica es esencial la elección de los antígenos microbianos para obtener buenos resultados. La sensibilidad y especificidad de las pruebas empleadas, así como su valor predictivo positivo o negativo, se hallan en íntima relación con la composición antigénica empleada. Newell y Stacey <sup>334</sup> definieron los requisitos que debería cumplir una preparación antigénica: tener una alta proporción de componentes microbianos con buena antigenicidad, ser comunes a todas las cepas, tener pocas reacciones cruzadas con otros microorganismos, ser fácil de aislar y purificar, y unirse bien al soporte sólido.

La calidad de una prueba serológica viene caracterizada por su grado de sensibilidad y de especificidad. Los antígenos microbiológicos utilizados en estas pruebas, con reacción cruzada con otras especies, reducen de forma importante su especificidad. Con la utilización de antígenos purificados que eliminen las fracciones

proteicas que producen la reacción cruzada se consigue un aumento de la sensibilidad y de la especificidad. En el caso de *H. pylori* estas proteínas se localizan fundamentalmente en la región de 55-65 kD y están en relación estrecha con la estructura flagelar<sup>335, 336</sup>. En la práctica, sin embargo, las reacciones cruzadas con otras bacterias parecen ser pequeñas<sup>337, 338</sup>. En los países desarrollados no se describen pérdidas de especificidad importantes<sup>339</sup>, pero este factor puede tener importancia en estudios realizados en países en desarrollo, en los que hay una gran prevalencia de diarreas por *Campylobacter spp.* y del estado de portador de esta bacteria<sup>340</sup>.

Cabe preguntarse si el preparado antigénico debe provenir de una o más cepas de *H. pylori*. Varios estudios<sup>341, 342, 338</sup> muestran que existen solo diferencias menores en la composición antigénica entre las diferentes especies de *H. pylori*, por lo que la inclusión de más cepas en la preparación antigénica aumenta solo ligeramente la sensibilidad de la prueba<sup>334, 343, 344</sup>. Es más, se han obtenido resultados excelentes con antígenos derivados de una única cepa cuando se utilizan para estudiar sueros procedentes de un país lejano al de su origen<sup>345</sup>. Por el contrario, la variabilidad antigénica entre cepas sí podría tener una repercusión negativa sobre la sensibilidad de las pruebas serológicas basadas en antígenos constituidos por una sola proteína<sup>346, 347</sup>. Se ha observado que el suero de algunos pacientes infectados por *H. pylori* puede presentar resultados negativos frente a antígenos de una cepa y positivos frente a los de otras cepas<sup>334</sup>. Probablemente, los diferentes patrones de respuesta inmunitaria entre los distintos pacientes dependen más de los factores del propio huésped que de la variabilidad de una cepa a otra<sup>334</sup>.

La gran mayoría de las técnicas serológicas detectan anticuerpos del tipo IgG, dado que ésta es la principal respuesta sistémica inmunitaria frente a *H. pylori*<sup>348</sup>, en ocasiones se observan enfermos con infección demostrada por *H. pylori* que presentan títulos no diagnósticos de IgG y sí en cambio de IgA, aunque los títulos de IgA suelen ser inferiores a los de IgG en las diferentes situaciones clínicas estudiadas<sup>349, 350</sup>. Además, en algún estudio se ha demostrado que la determinación de IgA es más específica que la de IgG<sup>351</sup>. En otros estudios, la respuesta inmunitaria de tipo IgA es una constante cuando la respuesta de IgG es alta<sup>352</sup>. Diversos autores han obtenido una

mayor sensibilidad diagnóstica mediante la determinación de IgG y de IgA, por lo que recomiendan la determinación conjunta de ambas inmunoglobulinas<sup>349, 339, 350, 353</sup>. Sin embargo, otros señalan que la investigación de la respuesta IgA no parece añadir mayor eficacia a la sola determinación de anticuerpos específicos de clase IgG<sup>354</sup>, y en ocasiones no se detectan anticuerpos de tipo IgA en presencia de anticuerpos de tipo IgG<sup>355</sup>.

Los anticuerpos de tipo IgM se detectan en menos del 10% de los pacientes infectados por *H. pylori*<sup>356</sup>. A diferencia de lo que ocurre con la IgG y la IgA, la IgM no permite discernir entre pacientes infectados por *H. pylori* y no infectados. Son numerosos los trabajos que muestran la poca utilidad del análisis de esta inmunoglobulina, que ofrece títulos bajos similares en grupos de pacientes *H. pylori* positivos y negativos<sup>349, 339, 348, 351, 357</sup>. Se ha tratado de explicar este hecho por el carácter crónico de la infección. Existirían únicamente títulos de IgM elevados en la fase inicial de la infección, dada la vida media corta de esta inmunoglobulina, pero mientras persiste la colonización la respuesta de IgM desciende, e incluso en una posterior recolonización o recrudescencia de la infección no aumentaría<sup>348, 351</sup>. También se ha argumentado como explicación que los diferentes estímulos antigénicos repetidos causados por las diferentes cepas que llegan a la cavidad gástrica inducirían una respuesta de tipo IgM que desaparecería en un corto periodo de tiempo, y si éstas no llegan a colonizar el estómago no causaría una respuesta secundaria de IgG e IgA<sup>358</sup>.

### 2.2.2.2. Enzimoimmunoensayo (ELISA).

Las ventajas del ELISA son que permite obtener resultados cuantitativos, la técnica no es compleja y, por tanto, puede ser realizada por personal relativamente inexperto, se puede automatizar y puede utilizarse como método de cribado con un número limitado de diluciones séricas. Además, permite conocer la respuesta inmunitaria de las diferentes clases de inmunoglobulinas. La comercialización de

diversos equipos de ELISA <sup>341, 350, 358</sup> permite que la técnica sea asequible tanto a investigadores como a centros sanitarios. Tiene como inconvenientes la difícil selección del antígeno más adecuado, la definición del punto de corte y la verificación diaria de la fiabilidad de la prueba <sup>340</sup>.

El grado de sensibilidad y especificidad del ELISA depende de la preparación antigénica empleada, del punto de corte utilizado, de las diferentes diluciones del suero empleadas y también del método utilizado como patrón oro o referencia para decidir que un paciente está realmente infectado por *H. pylori* <sup>359</sup>.

En función del preparado antigénico utilizado, la sensibilidad y especificidad del ELISA varían sustancialmente. Con un extracto ácido de glicina la sensibilidad varía del 81% al 99% y la especificidad del 78% al 97% <sup>360</sup>. Hay técnicas de ELISA que emplean ureasa en bruto y mejoran la sensibilidad (100%) reduciendo la especificidad (79%) <sup>361</sup>. Los sonicados de células completas de *H. pylori* confieren una especificidad del 90% y una sensibilidad del 96,5% <sup>339</sup>. Con técnicas de ELISA con proteínas de alto peso molecular se obtienen sensibilidades del 98,7% y especificidades del 100% <sup>362</sup>. Y la asociación de un sonicado ultracentrifugado de *H. pylori* junto a la proteína de 120 kD eleva tanto la sensibilidad (97%) como la especificidad (100%) <sup>363</sup>.

La sensibilidad y la especificidad del ELISA frente a *H. pylori* están muy influenciadas por el punto de corte elegido. Un punto de corte elevado aumenta la especificidad, pero reduce la sensibilidad; y a la inversa, un punto de corte bajo aumenta la sensibilidad a expensas de disminuir la especificidad <sup>360, 364</sup>.

La eficacia de las diferentes pruebas serológicas comerciales disponibles varía considerablemente de unas a otras. Gran parte de las pruebas serológicas comerciales tienen una buena sensibilidad (90% a 95%) y especificidad (80% a 90%) <sup>97, 103, 227, 367</sup>. Sin embargo, es imprescindible su validación y estandarización previa en el medio donde vaya a ser utilizada una prueba, por la gran variabilidad antigénica geográfica de *H. pylori* y la influencia del origen étnico de la población en que va ser aplicada <sup>368</sup>. En muchas ocasiones esta validación comporta la modificación del punto de corte recomendado por el fabricante.

### 2.2.2.3. Inmunoblot.

Esta técnica posee una alta sensibilidad que le viene dada fundamentalmente por el hecho de que cualquier proteína inmunogénica se concentra en una línea muy fina de la membrana de nitrocelulosa. Puede diferenciarse la respuesta inmunitaria con respecto a las diferentes clases de inmunoglobulinas mediante el empleo de anticuerpos secundarios específicos de clase <sup>340</sup>. Es la mejor para identificar y caracterizar bioquímicamente las preparaciones antigénicas y sus variaciones <sup>369</sup>, y permite conocer también si existen o no proteínas con reacción cruzada en las diferentes preparaciones antigénicas.

Actualmente se conoce que determinadas cepas de *H. pylori* poseen mayor virulencia y se asocian con más frecuencia con las enfermedades relacionadas con esta infección (úlceras gastroduodenales y cáncer gástrico) <sup>370, 371</sup>. Con el inmunoblot algunos estudios han mostrado que el empleo de antígenos recombinantes para las proteínas CagA y VacA de *H. pylori* puede servir para predecir la presencia de una úlcera duodenal en un paciente <sup>372, 373</sup>. Sin embargo, serán necesarios más estudios para confirmar estos resultados.

La técnica de inmunoblot es muy laboriosa, requiere personal experimentado y tiene problemas técnicos para su automatización. Por lo tanto, no es aplicable a un gran número de sueros. Además, sólo permite una interpretación semicuantitativa de los resultados <sup>374, 340</sup>. En definitiva, en la mayoría de los estudios el inmunoblot sirve como método de referencia o para identificar la composición antigénica más adecuada para el ELISA <sup>374</sup>.

### 2.2.2.4. Serología “rápida” o “a la cabecera del paciente”.

En las consultas ambulatorias, se han desarrollado métodos serológicos que emplean sangre total obtenida por punción capilar en lugar de suero centrifugado de

sangre venosa. Estos métodos, mediante sistemas inmunocromatográficos de lectura visual detectan la presencia de anticuerpos frente a *H. pylori* utilizando técnicas de aglutinación con látex o ELISA <sup>368</sup>. Son sencillos de aplicar, pueden realizarlos personal no especializado, son rápidos (en aproximadamente 5 a 10 minutos se dispone del resultado), más baratos y resultan poco molestos para el paciente. Sin embargo, únicamente proporcionan un resultado cualitativo de la infección y en algunos casos el resultado depende de la subjetividad interpretativa de la persona que efectúa la lectura <sup>375</sup>. El principal inconveniente de estos nuevos métodos serológicos rápidos es que la mayoría carecen de una aceptable eficacia diagnóstica de la infección por *H. pylori*. Aunque existe una notable variabilidad en los resultados ofrecidos por las distintas pruebas serológicas rápidas comercializadas, la mayoría ofrecen pobres resultados, destacando fundamentalmente su baja sensibilidad <sup>368, 376, 13</sup>. Casi todos los estudios que han evaluado la eficacia de estas pruebas se han desarrollado en el ámbito hospitalario o en consultas ambulatorias de gastroenterólogos. Cuando se han ensayado en el medio para el que en teoría han sido diseñados, las consultas de los médicos de familia, los resultados poseen una deficiente exactitud diagnóstica y, por tanto, desaconsejan su uso <sup>17, 16</sup>.

Basándose en los resultados de que disponemos sobre la eficacia diagnóstica de la serología “rápida”, actualmente no se recomienda su empleo en la práctica clínica para identificar la infección por *H. pylori* <sup>21</sup>, ni siquiera para estudios epidemiológicos a gran escala, en donde su reducido precio podría hacerlos muy competitivos frente a la serología convencional, ya que para este tipo de estudios se requiere una sensibilidad superior al 90% <sup>376</sup>. Probablemente en un futuro próximo se desarrollen nuevas generaciones de este tipo de técnicas serológicas con nuevas preparaciones antigénicas que permitan mejorar su capacidad diagnóstica y podamos aprovecharnos de las otras muchas ventajas que ofrecen frente a la serología convencional.

#### 2.2.2.5. Otras técnicas serológicas.

Se han utilizado con mayor o menor éxito: inmunofluorescencia indirecta <sup>377</sup>, fluoroinmunoensayo <sup>378</sup>, prueba de fijación del complemento <sup>379</sup>, hemaglutinación pasiva <sup>380</sup> y análisis por inmunofluorescencia de citometría de flujo <sup>381</sup>.

### 2.2.2.6. Detección de anticuerpos frente a *H. pylori* en saliva.

Se han desarrollado estudios serológicos que detectan la presencia de anticuerpos frente a *H. pylori* en saliva. Este tipo de técnica tendría una importante aplicación en población pediátrica por la simplicidad en la recogida de las muestras. Sin embargo, los equipos comerciales disponibles ofrecen discretos resultados en cuanto a la eficacia diagnóstica de la infección<sup>382, 383</sup>. Será preciso esperar a que se mejore la técnica de este tipo de serología para poder utilizarla.

### 2.2.2.7. *Consideraciones en relación a los métodos serológicos.*

Una ventaja de la serología frente a otras técnicas diagnósticas de la infección es que no se ve afectada por el tratamiento reciente con antibióticos o antisecretores gástricos (inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H<sub>2</sub>), que podrían “aclarar” temporalmente la infección e inducir un falso resultado negativo.

Se ha propuesto como alternativa para diagnosticar infección por *H. pylori* en pacientes con hemorragia por úlcera gastroduodenal, donde las otras pruebas pierden fiabilidad<sup>384</sup>.

Tiene, sin embargo, el problema de perder eficacia diagnóstica en población de edad avanzada, pudiendo producir falsos resultados positivos como consecuencia de la desaparición de *H. pylori* de la cavidad gástrica debido a la progresión de la atrofia y metaplasia gástricas, pero con persistencia de los anticuerpos frente a la bacteria en sangre periférica<sup>385</sup>. En población pediátrica, especialmente menor de 12 años, la serología pierde también capacidad diagnóstica<sup>368</sup>. Por último, se ha descrito una pérdida de eficacia diagnóstica de esta técnica en determinadas enfermedades, como son la cirrosis hepática y estadios avanzados de la infección por VIH<sup>386</sup>.

En cualquier caso, la serología es una excelente técnica diagnóstica de la infección por *H. pylori* en estudios epidemiológicos a gran escala<sup>21</sup>, en los que la prueba del aliento con urea marcada, por su elevado precio y el tiempo que precisa



para la recogida de las muestras, es difícilmente utilizable. Es también una buena alternativa para el diagnóstico en aquellos casos en que no se precise la realización de una endoscopia digestiva y no se disponga de la prueba de aliento con urea marcada.

El valor de la serología para el control de la erradicación de la infección por *H. pylori* es limitado porque el descenso de IgG e IgA no se observa en todos los pacientes en que se ha conseguido erradicar la infección<sup>351, 387</sup>. Hay estudios que sugieren que la disminución de las concentraciones de anticuerpos específicos para *H. pylori* no es por la erradicación del microorganismo sino consecuencia de una disminución de la densidad de éste en el estómago<sup>388</sup>. Para emplear la serología como control de erradicación es necesario posponerla a varios meses (de 6 a 12) después del tratamiento y disponer de colecciones de sueros del paciente antes y después del tratamiento<sup>387, 388, 389</sup>. Por todo ello la serología no se emplea ni se aconseja para el control de la infección tras un tratamiento erradicador cuando se dispone de otras técnicas diagnósticas<sup>21, 201, 386</sup>.

### **2.2.3. DETECCIÓN DE ANTÍGENOS EN HECES.**

Denominado HpSA (abreviatura de su nombre en inglés: *Helicobacter pylori* antigen in stool). Esta técnica identifica antígenos específicos de *H. pylori* en las heces. Este método utiliza un anticuerpo purificado que puede ser de dos tipos, monoclonal o policlonal, que se añade a una suspensión de las heces a estudiar y el análisis se efectúa mediante ELISA. Los equipos comerciales que más se han utilizado son *Premier Platinum HpSA EIA*, Meridian Diagnostics, entre los policlonales, y *FemtoLab H. pylori*, Connex, Martinsried, Germany y *Amplified-IDEIA-HpStAR* de los monoclonales.

Varios estudios han demostrado la eficacia diagnóstica del test de antígenos en heces, tanto en el diagnóstico primario de la infección por *H. pylori*, como en el control de la erradicación. Los resultados son mejores en los tests monoclonales que en

los policlonales en diagnóstico pretratamiento (sensibilidad de 91 a 96% y 91 a 89% respectivamente) así como en valoración postratamiento (sensibilidad 91 a 89% y 76% e inferiores respectivamente) <sup>19, 20, 390, 391, 392</sup>. Los peores resultados se han obtenido en la especificidad de las técnicas policlonales en estudios postratamiento <sup>19, 393, 394</sup>.

La eficacia del test de antígenos en heces, como también ocurre en la prueba de aliento, se ve afectada por una baja densidad de colonización por el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o antibióticos o por la presencia de sangre en la hemorragia digestiva alta <sup>21</sup>.

La técnica monoclonal es la más recomendable de los tests de antígenos en heces, por tener la sensibilidad más alta, incluso con hemorragia gastrointestinal, además de ser un método coste-efectivo <sup>395</sup>.

Dado que la determinación de antígenos específicos de *H. pylori* en heces es una técnica no agresiva para el paciente, sencilla de realizar, barata y con buena eficacia diagnóstica, puede ser una buena alternativa a la prueba del aliento con urea marcada para el diagnóstico de la infección, sólo limitado por conllevar la manipulación de heces. Puesto que no requiere la visita específica del paciente para la recogida de la muestra, puede permitir la reducción en pérdida de jornadas laborales, un factor importante a considerar en el coste global del tratamiento erradicador de *H. pylori* <sup>391, 396</sup>. **Por otro lado, esta prueba puede resultar también muy útil en la población pediátrica** <sup>391</sup> (especialmente en menores de tres años), en la cual la recogida de las muestras para la prueba del aliento con urea marcada es difícil y la serología convencional menos fiable que en los adultos <sup>397</sup>. Esta técnica ha sido validada en población infantil <sup>398</sup>.

#### **2.2.4. DETECCIÓN DE ANTICUERPOS FRENTE A H. PYLORI EN ORINA.**

La detección de anticuerpos frente a *H. pylori* en orina ya fue descrita en 1993 <sup>399</sup>. Sin embargo, su aplicación clínica ha sido reciente al idearse un equipo con técnica

de ELISA capaz de detectar las bajas concentraciones en que se encuentran estos anticuerpos de tipo IgG en la orina<sup>400</sup>. Hasta el momento son muy escasos los estudios en que se ha validado este método diagnóstico, pero los resultados parecen prometedores<sup>400, 401</sup>.

### **2.2.5. PRUEBA EN SANGRE CON UREA MARCADA CON <sup>13</sup>C.**

Se basa en la determinación en sangre de bicarbonato <sup>13</sup>C 30 minutos después de haber administrado al paciente una comida de prueba junto con una dosis de urea marcada con <sup>13</sup>C<sup>402</sup>. Su principal utilidad sería en aquellas personas en que es difícil la recogida de muestras de aire espirado para la prueba del aliento (niños, discapacitados, personas muy ancianas). Aunque los primeros estudios comparativos ofrecen una eficacia diagnóstica semejante a la de la prueba del aliento con urea marcada<sup>403, 404</sup>, comparte con ella el inconveniente de precisar un espectrómetro de masas y se diferencia por el inconveniente de que requiere una venopunción.

### **2.2.6. PRUEBA EN ORINA CON UREA MARCADA CON <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C O <sup>15</sup>N.**

Atendiendo a la capacidad de *H. pylori* para desdoblar la urea gracias a su producción de ureasa, se han ensayado otros métodos diagnósticos con el mismo fundamento que la prueba del aliento. La determinación de la excreción urinaria de <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C o <sup>15</sup>N a las 24 horas de ingerir una solución con urea marcada se basa en la capacidad de *H. pylori* para hidrolizar la urea administrada, produciéndose anhídrido carbónico y amonio, y en que la urea no hidrolizada presumiblemente sería absorbida y posteriormente excretada por la orina<sup>405, 406</sup>. Los escasos estudios realizados hasta el momento confieren a estas técnicas la misma eficacia diagnóstica que a la prueba del aliento con urea marcada<sup>405 - 407</sup>. Su principal indicación sería en el grupo de personas ya mencionado en el apartado anterior y tendría también el inconveniente de precisar un espectrómetro de masas.

## **2.3. CONSIDERACIONES EN RELACIÓN A LAS ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*.**

### 2.3.1. COMO DEBEN SER LAS BIOPSIAS.

La localización, el tamaño y el número de biopsias que deben obtenerse para diagnosticar la infección por *H. pylori* depende de diversos factores <sup>201</sup>, entre los que destacan el empleo previo de diversos fármacos (antibióticos e inhibidores de la bomba de protones), la presencia de atrofia gástrica o zonas de metaplasia intestinal, si se trata del diagnóstico inicial de la infección o del diagnóstico tras la administración del tratamiento erradicador y del método diagnóstico que se vaya a emplear.

En relación a la localización de las biopsias, *H. pylori* parece tener predilección por colonizar el antro gástrico <sup>408</sup>. Sin embargo, existen ciertas discrepancias en cuanto a la distribución del microorganismo en el estómago. Genta y Graham <sup>409</sup> sostienen que *H. pylori* está uniformemente distribuido por toda la cavidad gástrica, mientras que otros autores mantienen que es más abundante en el antro gástrico en los pacientes con úlcera, siendo además más intensa la inflamación en este lugar <sup>410</sup>. La mayoría de los autores recomiendan la toma de la biopsia en la región antral, a nivel prepilórico (a 2-5 cm del orificio pilórico), por ser éste el lugar preferente de colonización de *H. pylori* <sup>189</sup>, aunque es frecuente que cuando esté infectado el antro también lo esté el cuerpo gástrico <sup>411</sup>. No obstante, dado que un pequeño número de pacientes pueden tener la bacteria en una sola de estas localizaciones, se deben obtener también muestras del cuerpo gástrico (en el tercio alto de la curvatura mayor) <sup>201</sup>.

Con respecto al tamaño de las biopsias, se recomienda utilizar pinzas grandes, que proporcionen muestras con un peso entre 5 y 10 mg <sup>201</sup>. Este tamaño permite realizar adecuadamente el diagnóstico de la infección por *H. pylori* y además estudiar la atrofia y la metaplasia intestinal de la mucosa. Es necesario que tanto las pinzas de biopsia como el endoscopio estén correctamente desinfectados. Diversos estudios han

mostrado que las sustancias habitualmente empleadas para desinfectar el material endoscópico no afectan negativamente a un posterior cultivo de *H. pylori*<sup>412</sup>.

Existen discrepancias en cuanto al número de biopsias necesarias para realizar un diagnóstico correcto de la infección, tanto por la probable distribución parcheada de las lesiones inflamatorias, y así de *H. pylori*<sup>411</sup>, como por la posibilidad de que se produzcan problemas en relación al transporte y procesamiento de la muestra<sup>413, 414</sup>. Algunos autores son partidarios de la toma de cuatro biopsias<sup>411</sup>; otros, sin embargo, consideran suficiente una única muestra<sup>189, 415</sup>, ya que han comprobado que no se mejora sustancialmente el porcentaje de diagnósticos al aumentar el número de tomas (5% a 10%).

El Grupo Europeo para el Estudio de *H. pylori* ha realizado una serie de recomendaciones en relación al lugar y al número de biopsias que deben tomarse para diagnosticar la infección por *H. pylori* dependiendo del método diagnóstico que vaya a utilizarse y si el diagnóstico es antes o después del tratamiento erradicador<sup>201</sup>. Estas recomendaciones se resumen en la Tabla 5. Es importante obtener biopsias del cuerpo gástrico, además de las de antro, cuando se trate de investigar la infección en pacientes que hayan recibido previamente fármacos antisecretores gástricos (fundamentalmente inhibidores de la bomba de protones), pues en estas circunstancias es más fácil detectar el microorganismo en la mucosa del cuerpo gástrico que en el antro porque *H. pylori* se protege emigrando a porciones más proximales de la cavidad gástrica<sup>416, 417</sup>. Se recomienda también la toma suplementaria de muestras del cuerpo gástrico en los pacientes que hayan recibido tratamiento erradicador, ya que la densidad del microorganismo en la cavidad gástrica puede ser menor<sup>418</sup>.

Laine y cols. han observado que se puede reducir a una única muestra del antro gástrico el número de biopsias necesarias para el diagnóstico de infección por *H. pylori* mediante la histología y la prueba rápida de la ureasa antes del tratamiento<sup>418</sup>.

**Tabla 6. Recomendaciones en relación al número y localización de las biopsias gástricas para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, según el método empleado y el momento en que se realiza la prueba <sup>199</sup>.**

	Pretratamiento		Postratamiento	
	Antro	Cuerpo	Antro	Cuerpo
Histología	2		2	2
Cultivo	2		2	2
Ureasa rápida	2			
PCR			1	1

### 2.3.2. ELECCIÓN DE LA TÉCNICA DIAGNÓSTICA.

#### 2.3.2.1. Paciente asintomático con historia previa documentada de úlcera gastroduodenal.

En cualquier paciente que refiera antecedentes de úlcera péptica, previamente diagnosticada por métodos adecuados, con o sin síntomas, se debe investigar la posible presencia de infección por *H. pylori*. Dado que en esta situación no se requiere habitualmente de la realización de una endoscopia, el método de elección para el diagnóstico de *H. pylori* es la prueba de aliento con urea <sup>13</sup>C <sup>242 - 243, 322, 301</sup>. Caso de no disponibilidad de la prueba del aliento, la prueba de cuantificación de antígenos de *H. pylori* en heces se considera una alternativa adecuada <sup>392, 393</sup>. No se recomiendan pruebas serológicas por el escaso valor predictivo positivo <sup>17, 384</sup>. Por otra parte, y a pesar de la elevada prevalencia de la infección por *H. pylori* en patología péptica ulcerosa, la relevancia que van adquiriendo otros factores etiológicos, como la toma de AINE y AAS, hace poco adecuado la administración de tratamiento erradicador sin confirmar la presencia de infección.

*2.3.2.2. Paciente con úlcera duodenal diagnosticada en el curso de una endoscopia.*

Dada la altísima prevalencia de la infección por *H. pylori* en los pacientes con úlcera duodenal (si se excluye la toma de antiinflamatorios no esteroideos), podría asumirse que el paciente está infectado por este microorganismo sin necesidad de realizar ninguna prueba diagnóstica. Sin embargo, debido al creciente aumento de las úlceras *H. pylori* negativas<sup>134, 419 - 421</sup>, es recomendable establecer la presencia o no de la infección en estos pacientes. La prueba rápida de la ureasa es la técnica diagnóstica más apropiada si el paciente no está tomando o no ha tomado recientemente inhibidores de la bomba de protones u otra medicación que pudiera interferir el diagnóstico. Se recomienda tomar dos biopsias de antro y una de cuerpo gástrico, utilizando una de ellas para la prueba de la ureasa y conservando la segunda. Si la prueba de la ureasa es positiva se establecerá el diagnóstico de infección; si es negativa, ante el riesgo de que pudiera ser un falso negativo se procesará la segunda muestra de antro y la de cuerpo para su estudio histológico. Si este último resultara también negativo se realizará una prueba del aliento con urea marcada con <sup>13</sup>C.

*2.3.2.3. Paciente con úlcera gástrica diagnosticada en el curso de una endoscopia.*

Además de la toma obligada de biopsias alrededor del nicho ulceroso para descartar su posible naturaleza neoplásica, se procederá como en el caso de la úlcera duodenal tomando biopsias del antro pero alejadas de la úlcera<sup>21</sup>. En este grupo se incluirían también los pacientes con linfoma gástrico de tipo MALT, puesto que la mayoría se presentan como una lesión ulcerosa en el curso de una endoscopia.

*2.3.2.4. Confirmación de la erradicación de H. pylori tras el tratamiento.*

La II Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *H. pylori* recomienda confirmar la erradicación en todos los pacientes sometidos a tratamiento

erradicador, este control debe realizarse al menos 6 semanas tras la conclusión del tratamiento, mediante el test de aliento o detección de antígeno en heces como alternativa <sup>21</sup>.

La desaparición de los síntomas dispépticos se considera una buena prueba de que el tratamiento de erradicación ha sido efectivo <sup>422</sup>. Por ello cuando se trata de ***úlcera duodenal no complicada***, si se comprueba el cumplimiento correcto del tratamiento por parte del paciente, resultaría razonable no realizar pruebas de detección de *H. pylori* en los pacientes que siguen asintomáticos tras el tratamiento. Además, un estudio de coste-efectividad realizado por Gené y cols. demuestra que, con pautas de erradicación eficaces, realizar un control post-erradicación aumenta mucho el coste del tratamiento, sin una clara mejoría de los resultados globales en cuanto a erradicación <sup>423</sup>. En el caso de los pacientes que tras tratamiento erradicador no han mejorado clínicamente, la prueba del aliento con urea marcada (al menos un mes después de haber finalizado el tratamiento) es la técnica diagnóstica de elección. Como alternativa, si no se dispone de esta técnica, podrá utilizarse el test de cuantificación de antígenos de *H. pylori* en heces, teniendo en cuenta que en este contexto sólo los test monoclonales han demostrado una sensibilidad y valor predictivo positivo adecuados <sup>19, 393</sup>.

En el caso de ***úlcera duodenal complicada*** sí se recomienda comprobar la erradicación de *H. pylori* dado el riesgo de una nueva complicación en caso de que no se haya logrado la erradicación y para establecer un correcto pronóstico de la enfermedad. En estas circunstancias, la prueba del aliento con urea marcada con <sup>13</sup>C es la técnica de elección <sup>21</sup>.

Ante un paciente con una ***úlcera gástrica***, es obligado realizar una nueva endoscopia para cerciorarse de la cicatrización ulcerosa a las seis u ocho semanas tras la conclusión del tratamiento erradicado, se aprovechará la realización de la endoscopia para la toma de dos biopsias de antro gástrico y se procederá como en el diagnóstico inicial de la infección <sup>21</sup>.



En los pacientes con *linfoma gástrico de tipo MALT* que han recibido tratamiento erradicador, el seguimiento de la enfermedad requiere un control sumamente estricto por el riesgo de recidiva de la enfermedad neoplásica. Puesto que se deben realizar controles endoscópicos seriados y periódicos, se aprovecharán para establecer la erradicación de la infección con técnicas diagnósticas directas <sup>424, 425</sup>.

#### 2.3.2.5. Problemas que plantea la hemorragia digestiva alta para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*.

Diversos estudios han observado una pérdida importante de sensibilidad de los medios diagnósticos invasivos para la infección por *H. pylori*, con frecuentes resultados falsos negativos, cuando la prueba se realiza durante una hemorragia digestiva por úlcera gastroduodenal <sup>426 - 429</sup>. Concretamente, las técnicas diagnósticas invasivas más afectadas en esta circunstancia son la prueba rápida de la ureasa y, en menor medida, el cultivo <sup>429, 430</sup>. La histología, aunque desciende ligeramente su sensibilidad, resulta la mejor técnica directa para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en estos pacientes.

No se saben con exactitud las causas de esta pérdida de sensibilidad de la prueba rápida de la ureasa cuando se realiza sobre biopsias de mucosa gástrica en los pacientes con hemorragia por úlcera gastroduodenal <sup>427, 429</sup>. Se ha especulado que los falsos negativos podrían deberse al aumento del pH intragástrico secundario a la hemorragia, lo que generaría una migración de *H. pylori* hacia el cuerpo y el fundus gástrico, disminuyendo el número de bacterias en el antro <sup>430</sup>. También se ha pensado que al tener el suero humano capacidad bactericida frente a *H. pylori*, lo que podría provocar un aclaramiento transitorio del número de bacterias en la mucosa gástrica y por tanto falsos resultados negativos <sup>431</sup>. En este sentido, se ha observado que el porcentaje de falsos negativos con la prueba rápida de la ureasa en los pacientes con hemorragia digestiva alta y con sangre en el estómago durante la endoscopia es mucho mayor que en aquellos con hemorragia pero sin sangre en el estómago <sup>414</sup>. Otra posible explicación pudiera ser la inhibición de la producción de ureasa por *H. pylori* como consecuencia de la presencia de anticuerpos frente a este microorganismo provenientes

de la sangre extravasada durante la hemorragia <sup>426</sup>. Leung y cols. han demostrado que el efecto negativo de la sangre sobre la prueba rápida de la ureasa se debe a la inhibición del indicador de pH del reactivo de la prueba más que a un efecto directo sobre la actividad de la ureasa. La albúmina, bicarbonato, hemoglobina y fosfato contenidos en la sangre extravasada, actuarían como tampón sobre el efecto alcalino del amonio al liberar iones H<sup>+</sup> <sup>426</sup>.

En los pacientes con enfermedad ulcerosa y hemorragia digestiva es muy importante poder establecer cuanto antes el diagnóstico de la infección por *H. pylori* para poder instaurar rápidamente un tratamiento erradicador y así prevenir nuevos episodios de sangrado <sup>433</sup>. Por ello, lo deseable en este tipo de pacientes es utilizar un método diagnóstico directo aprovechando la endoscopia que se realiza para diagnosticar la hemorragia. El empleo en estos pacientes de técnicas diagnósticas no invasoras pudiera ser una buena alternativa a los métodos invasivos, sobre todo en aquellas circunstancias en que la situación del enfermo, por la hemorragia, no permite la toma de biopsias durante la endoscopia. Aunque el estudio de Tu y cols. ha mostrado una elevada sensibilidad de la prueba del aliento con urea marcada en pacientes con hemorragia digestiva <sup>428</sup>, el hecho de que éstos habitualmente están bajo tratamiento antisecretores gástrico por la hemorragia hace pensar que esta prueba no sea la ideal para estas circunstancias. La serología, que ha demostrado ser también eficaz en este tipo de pacientes <sup>428</sup> y además no estaría sujeta a variaciones por el tratamiento antisecretores gástrico <sup>429</sup>.

La II Conferencia Española de Consenso sobre infección de *H. pylori* recomienda: Cuando sea posible (condiciones del paciente o posibilidades técnicas) se debe actuar como en una úlcera no hemorrágica, es decir, test rápido de ureasa sobre una muestra antral, estudio histológico de una muestra antral y otra de cuerpo gástrico <sup>434</sup>. En situación clínica comprometida o por imposibilidad técnica (gran cantidad de restos hemáticos), el diagnóstico de la infección se hará posteriormente con prueba del aliento en la úlcera duodenal <sup>435</sup> y mediante biopsia en la úlcera gástrica en los necesarios controles endoscópicos posteriores <sup>21</sup>.

2.3.2.6. *Diagnóstico de infección por H. pylori en una persona que está en tratamiento con antisecretores gástricos o antibióticos.*

Es un hecho conocido que cuando se realiza un método diagnóstico para la infección por *H. pylori* en una persona que está recibiendo tratamiento antisecretor gástrico, la capacidad diagnóstica de la prueba se ve afectada negativamente de un modo considerable<sup>436-438</sup>.

Administrando únicamente ***inhibidores de la bomba de protones*** a una persona infectada por *H. pylori* raramente es capaz de erradicar la infección; sin embargo, consigue reducir de un modo importante el número de microorganismos, favoreciendo que los que sobrevivan a su efecto migren hacia porciones altas de la cavidad gástrica para protegerse del incremento del pH producido por estos fármacos<sup>436</sup>. Esta supresión, que no es eliminación, de *H. pylori* puede provocar falsos negativos en los métodos diagnósticos actuales con tratamientos cortos, de tan sólo siete días, con un inhibidor de la bomba de protones<sup>439, 440</sup>.

Una de las técnicas diagnósticas más afectada por el tratamiento con antisecretores gástricos, especialmente con los inhibidores de la bomba de protones, es la prueba del aliento con urea marcada. La causa de los falsos negativos (17% a 61%) con este test en personas que toman inhibidores de la bomba de protones parece tener un origen multifactorial<sup>441</sup>. Se cree que el mecanismo fundamental es la supresión de la secreción ácida del estómago, la cual produce una alcalinización intracelular que es tóxica para *H. pylori*<sup>442</sup>. Además, los inhibidores de la bomba de protones son también potentes inhibidores de la ureasa de *H. pylori* y esta inhibición de la actividad ureásica parece producir una alteración del metabolismo de la bacteria<sup>443, 444</sup>. También se ha propuesto una acción inhibitoria directa de estos fármacos sobre la ATPasa bacteriana<sup>445</sup>.

Puesto que las pruebas diagnósticas para *H. pylori* se realizan fundamentalmente en pacientes que por su enfermedad están recibiendo con mucha frecuencia antisecretores gástricos, es importante establecer qué tiempo de latencia tienen estos fármacos respecto a los efectos indeseables en las pruebas diagnósticas. No está

claramente establecido el momento en que debe cesar el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones antes de hacer la prueba del aliento con urea marcada. Diversos ensayos clínicos recomiendan que el paciente no haya tomado estos fármacos al menos un mes antes de realizar la prueba del aliento; sin embargo, se ha observado que parecen ser suficiente siete días para que no tengan efectos adversos sobre la prueba diagnóstica<sup>440, 446</sup>. No obstante, Laine y cols.<sup>447</sup>, aunque confirman esos últimos resultados, recomiendan espera 14 días sin tomar un inhibidor de la bomba de protones para realizar la prueba del aliento, asegurándose así de que no aparezcan falsos negativos. Hamlet y cols.<sup>448</sup> han desarrollado una nueva formulación de urea marcada con <sup>13</sup>C suplementada con ácido cítrico y de rápida desintegración en la cavidad gástrica, que parece obviar los falsos negativos de la prueba cuando se emplean antisecretores gástricos.

La II Conferencia Española de Consenso sobre infección por *H. pylori* recomienda suspender el tratamiento con IBP durante dos semanas antes de hacer la prueba para confirmar la erradicación<sup>21</sup>.

Diversas investigaciones han mostrado que el tratamiento con fármacos **antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>** a dosis estándar o altas no produce alteraciones en la eficacia diagnóstica de la prueba del aliento con urea marcada<sup>449, 450</sup>; sin embargo, otros estudios demuestran que estos fármacos, incluso a dosis estándar, pueden producir resultados falsos negativos en esta prueba<sup>446</sup>. Este efecto remite rápidamente (siete días) después de cesar el tratamiento con antagonistas H<sub>2</sub><sup>446</sup>.

La II Conferencia Española de Consenso sobre infección por *H. pylori* no considera necesario la suspensión de antagonistas H<sub>2</sub> antes de hacer la prueba para confirmar la erradicación<sup>21</sup>.

Es indiscutible que un tratamiento con **antibióticos** (especialmente con aquellos fármacos más eficaces frente a *H. pylori*) o con **compuestos de bismuto** antes de realizar una prueba diagnóstica para esta infección puede provocar también falsos negativos. Por ello se recomienda no realizar ninguna prueba diagnóstica hasta que no

hayan transcurrido al menos cuatro semanas de haber finalizado el tratamiento <sup>21, 451, 452</sup>.

2.3.2.7. *Diagnóstico de la infección por H. pylori en pacientes que han sido sometidos a cirugía gástrica.*

Diversos estudios han observado que la prevalencia de la infección por *H. pylori* es baja en los pacientes que han sido sometidos a cirugía gástrica como consecuencia de una enfermedad ulcerosa péptica <sup>453, 454</sup>, lo cual llama la atención por la alta prevalencia de este microorganismo observada en dicha enfermedad. El papel que *H. pylori* puede desempeñar en el muñón gástrico tras la cirugía es incierto. Algunos estudios describen un menor efecto de este microorganismo en la patogénesis de la recurrencia ulcerosa tras la resección gástrica <sup>453, 455</sup>; sin embargo, otros estudios han señalado a *H. pylori* como un factor carcinogénico en el muñón gástrico <sup>456</sup>. Además, Uemura y cols. <sup>457</sup> han descrito que la erradicación de *H. pylori* puede disminuir el riesgo de recidiva neoplásica tras una mucosectomía endoscópica de un cáncer gástrico precoz. Por ello, la realización de un correcto diagnóstico de la infección en los pacientes con gastrectomía es importante con objeto de instaurar un tratamiento erradicador y después comprobar su eficacia.

Diversos estudios han investigado la validez de diferentes métodos diagnósticos de la infección por *H. pylori* en estos pacientes. Aunque el número de estudios es escaso, se ha descrito una disminución de la eficacia diagnóstica de la prueba rápida de la ureasa en los pacientes gastrectomizados <sup>458, 459</sup>. Se cree que la razón de estos malos resultados de la prueba rápida de la ureasa en los pacientes gastrectomizados es una disminución de la densidad del microorganismo en el muñón remanente, probablemente por la acción nociva sobre *H. pylori* del reflujo biliar duodenal <sup>453, 458</sup>.

De las diversas técnicas indirectas, la serología no entraría en consideración pues no puede distinguir entre infección activa o pasada. La prueba del aliento con urea marcada con <sup>13</sup>C también ha mostrado una importante pérdida de eficacia en estos pacientes <sup>454, 455, 460</sup>, probablemente como consecuencia de un paso acelerado de la

solución con la urea marcada. Posiblemente, futuras modificaciones en la preparación de la urea marcada (cápsulas de rápida disolución) puedan corregir este problema <sup>461</sup>.

Entre todas las pruebas diagnósticas estudiadas para detectar la infección por *H. pylori* y su posterior erradicación en pacientes gastrectomizados, la histología (obteniendo las muestras del cuerpo gástrico alto) es la más recomendable, al conservar una aceptable eficacia diagnóstica <sup>454, 458</sup>.

En los pacientes sometidos a vagotomía también se ha descrito una pérdida de eficacia de la prueba rápida de la ureasa <sup>459</sup>. Dado que en estos pacientes el riesgo de recidiva ulcerosa no es despreciable (incluso mayor que tras una gastrectomía) y parece estar también relacionado con la infección por *H. pylori*, el correcto diagnóstico de la infección es importante. La prueba del aliento con urea marcada probablemente sea la técnica de elección en estos pacientes; y como método directo la histología.

### **3. ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE DIFERENTES MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.**

Existen diversos trabajos que han evaluado la sensibilidad, la especificidad, valores predictivos positivo y negativo de los diferentes tests para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*. (Tabla 7).

Cutler et al.<sup>320</sup>, publicaron en 1995 un trabajo en el cual evaluaron los siguientes tests diagnósticos: test del aliento con urea <sup>13</sup>C, serología (anticuerpos IgG e IgA), test rápido de ureasa y examen histológico (presencia de signos inflamatorios agudos, signos inflamatorios crónicos y tinción de Warthin-Starry), en 268 pacientes con dispepsia a los que se realizó una endoscopia digestiva alta. El diagnóstico de infección por *H. pylori* lo establecieron mediante la concordancia de 4 de los 7 tests realizados. Observaron como la tinción de Warthin-Starry fue el test con mejor sensibilidad y especificidad, si bien no existieron diferencias en relación con el test del aliento con urea <sup>13</sup>C, el test rápido de la ureasa y la serología IgG. La ausencia de inflamación crónica en la mucosa fue el mejor método para excluir la presencia de infección. Concluyeron que los tests diagnósticos no invasivos, como el test del aliento con urea <sup>13</sup>C y la serología IgG, tienen la misma eficacia que los tests invasivos para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en pacientes no tratados previamente. Este estudio utiliza como prueba “patrón oro” la combinación de varios métodos, pero luego (en un discutible malabarismo estadístico) estos mismos métodos eran comparados con el “patrón oro”, que no incluía cultivo y daba gran valor a la presencia de alteraciones inflamatorias de la mucosa, signo que podría ser muy fiable, pero que es indirecto.

Thijs et al.<sup>365</sup>, en un trabajo similar en el que estudiaron también pacientes con dispepsia remitidos para endoscopia digestiva alta, evaluaron los siguientes tests diagnósticos: cultivo microbiológico, reacción en cadena polimerasa (PCR), examen histológico (hematoxilina-eosina y Giemsa), test rápido de ureasa, test del aliento con urea <sup>13</sup>C y serología IgG (ELISA). Como diagnóstico de infección por *H. pylori* consideraron la concordancia de 2 tests diagnósticos. Observaron como todos los tests

presentaron una sensibilidad y especificidad muy alta, no existiendo diferencias entre los test invasivos y no invasivos.

Lerang et al.<sup>438</sup>, en un trabajo de diseño similar en el que evaluaron cultivo microbiológico, examen histológico (con tinción de acridina), test rápido de ureasa, test del aliento con urea <sup>14</sup>C, serología IgG e IgA (ELISA), observaron como el cultivo, el test del aliento y serología IgG fueron los tests más sensibles, y como el tratamiento previo con antiseoretos H<sub>2</sub> disminuía la sensibilidad del los tests invasivos.

La mayoría de los trabajos previos empleaban la positividad del cultivo o la demostración de microorganismos en la mucosa gástrica mediante examen histológico, como el patrón de referencia para el diagnóstico de infección por *H. pylori*. Sin embargo, es posible que empleando estos tests como patrón de referencia de la infección se minusvalore su presencia, dado que la infección tiene una distribución parcheada en la mucosa gástrica y en ocasiones puede existir una pequeña concentración del microorganismo en esta mucosa (ej.: tras la toma de antibióticos o inhibidores de la bomba de protones).

Con estos antecedentes, Andersen et al.<sup>462</sup>, investigaron la presencia de infección por *H. pylori* en 97 pacientes con dispepsia, mediante 7 tests diagnósticos, que agruparon en 5 grupos: 1) cultivo; 2) examen histológico (hematoxilina- eosina); 3) actividad ureasa (test rápido de la ureasa en mucosa gástrica y test del aliento con urea marcada con <sup>13</sup>C); 4) detección de ADN de la bacteria por PCR; 5) serología (EIA y Western blot). A su vez, dividieron a los pacientes en 4 grupos en relación con el número de tests diagnósticos positivos o negativos: verdaderos positivos (grupo A); probables positivos (grupo B); probables negativos (grupo C) y verdaderos negativos (grupo D). Para determinar la sensibilidad y especificidad de los diferentes tests evaluaron 2 patrones de referencia de la infección: a) cultivo o examen histológico positivo; b) cultivo, examen histológico, test rápido de la ureasa, test del aliento o serología positivo. Observaron como el empleo del primer “patrón oro” establecía muy pocos pacientes verdaderos positivos, mientras que el segundo “patrón oro” incluía muchos falsos positivos. Terminaron recomendando como patrón de referencia de



infección la positividad de al menos 2 tests diagnósticos, pero de diferente grupo diagnóstico. De esta manera, el examen histológico, test de aliento, PCR y western blot fueron los tests más seguros (eficacia > 85%); el cultivo, EIA y test de ureasa a las 24 horas tuvieron una seguridad intermedia (en torno al 80%); mientras que el test de la ureasa a la hora tuvo únicamente una eficacia del 70%.

Manconi et al.<sup>463</sup> evaluaron la eficacia del examen histológico, test rápido de la ureasa, cultivo, test del aliento con urea marcada con <sup>13</sup>C y serología, en 115 pacientes consecutivos con el objetivo de establecer si el examen histológico rutinario es igual de eficaz que el examen histológico por un patólogo experto. Observaron como todos los tests usados tenían una sensibilidad superior al 90% y una especificidad prácticamente del 100%. La sensibilidad y especificidad de la histología aumentaba del 93 al 99% y del 93 al 100% respectivamente, cuando el examen histológico lo hacía un patólogo experto. Cuando el examen histológico se hacía de forma rutinaria, la sensibilidad y especificidad mejoraban si se asociaba un test rápido de la ureasa.

En el año 2001 se publicaron 3 trabajos que estudiaban la eficacia de los tests diagnósticos en contextos clínicos diferentes. Weijnen et al.<sup>464</sup> evaluaron la eficacia de varios tests no invasivos (serología rápida, serología por ELISA y test del aliento con urea <sup>13</sup>C) en el ámbito de la Atención Primaria, comparándolos con el test de la ureasa y el examen histológico. Tanto la serología por ELISA como el test del aliento resultaron ser dos tests muy eficaces, no así el test de serología rápida.

Monteiro et al.<sup>465</sup> evaluaron el cultivo, test de la ureasa, histología, PCR, test del aliento con urea <sup>13</sup>C, serología (EIA e inmunoblot) y detección de antígeno en heces, en una población de 104 pacientes remitidos para realizarles endoscopia, observando como la mayoría de los tests tenían una sensibilidad, especificidad y valores predictivos superiores al 90%.

Wong et al.<sup>466</sup> evaluaron el cultivo, test de la ureasa, histología, PCR y test del aliento con urea <sup>13</sup>C en 294 pacientes estudiados por dispepsia en un hospital de Hong Kong. Concluyeron que el examen histológico era el test diagnóstico más eficaz para

su uso en la práctica clínica habitual, si bien el test rápido de ureasa y el test del aliento presentaron una sensibilidad y especificidad prácticamente similar a la histología.

En una amplia revisión crítica Vaira <sup>467</sup> destaca la necesidad de seleccionar el test para diagnosticar la infección por *H pylori* basándose en la prevalencia de infección en la comunidad y la probabilidad de infección pre-test, asociado con el coste y conveniencia de cada test. En los estudios basados en pruebas serológicas (ELISA, aglutinación, western blotting) daban una fiabilidad global entre 68 y 82%, por lo que no es una prueba adecuada para justificar su uso en terrenos clínicos o económicos. Los tests serológicos para determinar el estatus CagA solo tienen valor en estudios de patogénesis o epidemiológicos. Los tests de serología rápida tienen sensibilidad y especificidad considerablemente más baja que la asumida originalmente (sensibilidad media fue 71% y especificidad 87,6%). Los tests serológicos y serología rápida no están justificados en estudios clínicos cuando la prevalencia de infección y la probabilidad pre-test de infección es inferior a 60%. Los estudios de anticuerpos en saliva han sido decepcionantes (sensibilidad 81% y especificidad 73%). Las pruebas que detectan anticuerpos en orina tampoco han sido esperanzadoras. El test de aliento ha sido evaluado en un amplio número de estudios que comunican resultados con valores medios de sensibilidad 94,7% y especificidad 95,7%. Aunque los tests de antígenos en heces policlonales tienen sensibilidad y especificidad medias de 93,1% y 92,8% respectivamente, los tests monoclonales superan los resultados. En los estudios de coste-efectividad la serología tiene coste bajo en la mayor parte de países, mientras que los tests de aliento y antígeno en heces son más caros. A pesar de esto, la mejor precisión de los tests de heces y aliento hace que sean más coste-efectivos.

En el año 2002 Kuo CH <sup>468</sup> y col. estudiaron a 100 pacientes dispépticos con 7 tests diferentes: Cultivo, histología, test de aliento y 4 tests de ureasa diferentes (uno de fabricación propia y otros 3 comerciales, *CLO-test*<sup>®</sup>, *ProntoDry*<sup>®</sup> y *PiloriSet Urease test*<sup>®</sup>). El patrón oro fue el cultivo positivo o dos de los otros tres (histología, test de aliento y test de ureasa fabricado en su hospital). Los resultados mostraron cifras de sensibilidad y especificidad muy similares de los tests de ureasa, de 97 a 100%, y mayor diferencia en el tiempo de reacción de la prueba.

El grupo mejicano de Garza-González <sup>469</sup>, en el año 2003, comparó pruebas basadas en endoscopia y otras serológicas en una muestra de 251 pacientes. Tomaron biopsias de antro y cuerpo gástrico para cultivo, histología y test rápido de ureasa. El estatus *H. pylori* se estableció con las tres pruebas invasivas positivas (31,9 % de los pacientes) o las tres negativas (15,1%). Las tres pruebas serológicas fueron IgA e IgG de célula completa e IgG de citotoxina asociada al gen A (CagA). El estudio concluye que la mejor prueba serológica es la IgG de célula completa para valorar si la infección está presente. Ni la IgA de célula completa ni IgG CagA añade valor significativo en el diagnóstico de *H. pylori*.

Liao y su grupo <sup>470</sup> evaluaron a 57 pacientes con hemorragia gástrica por úlcera en el año 2003 con tres pruebas, por separado y en combinación entre ellas, test de aliento, histología y test rápido de ureasa. La prevalencia de infección *H. pylori* en esta muestra era 80,7%. El patrón oro era que al menos dos de los tres tests fuesen positivos. La mejor prueba fue el test de aliento (sensibilidad 100%, especificidad 81,8%), sin embargo la histología (sensibilidad 97,8% y especificidad 45,5%) y test de la ureasa (sensibilidad 56,5% y especificidad 100%). La mejor combinación era test de aliento e histología (precisión de 98,9%). Al test rápido de ureasa le falta sensibilidad para detectar infección de *H. pylori* en presencia de hemorragia.

Ozcay y col. <sup>471</sup> en el año 2004 compararon 5 pruebas diagnósticas de infección, valoración de respuesta al tratamiento y resistencia a antibióticos. Estudiaron a 102 pacientes en edad pediátrica con histología, test rápido de ureasa, test de aliento, serología y cultivo. El patrón oro fue la histología. Obtuvieron resultados excelentes para el test de aliento e insuficientes en el cultivo.

En el año 2004 Hino y su grupo <sup>472</sup> estudiaron a 92 niños. La concordancia entre histología y test de ureasa fue el patrón oro. Los resultados del antígeno en heces monoclonal fueron muy buenos, pero siempre superados por el test de aliento.

Tomando como patrón oro la histología, Aguilar-Soto <sup>473</sup> en el año 2004, estudió una muestra de 88 personas, comparó otros dos métodos invasivos. Concluye que el test rápido de ureasa es un método seguro y rápido (sensibilidad fue 84,8% y la

especificidad 78,5%) y tinción de Gram es útil pero depende de la habilidad del personal que realiza la prueba (sensibilidad 75,8% y especificidad 83,6%).

En el año 2005 Peng y col.<sup>474</sup> comparan diferentes dosis (100 o 50 mg) de la cápsula en el test de aliento con métodos invasivos en 100 pacientes. Se definió infección por *H. pylori* si el cultivo era positivo o histología y test de ureasa positivos. La precisión de las pruebas fue: 100% para el test de aliento, 92% CLO test, 91% histología y 89% cultivo. En el test de aliento con 100 mg la sensibilidad y especificidad fue 100% y con 50 mg la sensibilidad 96,4% y especificidad 100%.

Fry y col.<sup>475</sup> en el año 2005 con una muestra de 161 pacientes, simplifican el test con urea marcada midiendo mejor el  $^{13}\text{C}$  en la sangre que en el aliento. Usaron test de ureasa y test de aliento como patrón oro. Los resultados del test de  $^{13}\text{C}$  en sangre fueron: comparado con el test de aliento (sensibilidad 92% y especificidad 96%) y comparado con *CLO-test*® (sensibilidad 98% y especificidad 100%).

En resumen, la mayoría de los estudios muestran como la mayoría de los tests tienen una especificidad muy alta (en muchos casos cercana al 100%), y como dependiendo del patrón de referencia de infección empleado varía la sensibilidad de los diferentes tests. En general, el examen histológico de la mucosa y el test del aliento son los tests que muestran la mejor sensibilidad en la mayor parte de los estudios.

Tabla 7: Estudios que han evaluado la eficacia de las diferentes pruebas diagnósticas de la infección por *H. pylori*.

	n	Patrón oro	Histología (presencia inflamación)	Histología (visualización <i>H. pylori</i> )	Test ureasa	Cultivo	Test aliento	Serología	Antig. heces
			Sens/Esp	Sens/Esp					
<b>Cutler (1995)</b>	268	Concordancia 4/7 test	100/ 66	93/ 99	89/ 100	-	90/ 96	91/ 92	-
<b>Thijs (1996)</b>	105	Concordancia 2/7 test	-	98/ 99	90/ 100	98/ 100	100/ 100	98/ 88	-
<b>Lerang (1998)</b>	351	Concordancia 3/7 test	-	81/ 98	85/ 99	93/ 100	95/ 95	99/ 91	-
<b>Andersen (1998)</b>	97	Concordancia 2/5 test	-	78/ 100	65/ 100	64/ 100	77/ 100	69/ 87	-
<b>Manconi (1999)</b>	115	Concordancia 2/6 test	-	93/ 93**	95/ 100	97/ 100	100/ 100	100/ 100	-
<b>Weijnen (2001)</b>	136	a) T ureasa e histologí + b) T ureasa o histologí +	- -	- -	- -	- -	97/ 95 93/ 90	100/ 91 92/ 93	-
<b>Monteiro (2001)</b>	104	Cultivo + o ureasa/histología +	-	96/ 100	89/ 100	100/ 100	93/ 98	96/ 93	89/ 94
<b>Wong (2001)</b>	294	Concordancia 4/6 test	-	100/ 100	99/ 100	78/ 100	93/ 97	-	-
<b>Ozçay (2004)</b>	102	Histología			89 / -	55 / -	100 / -	72 / -	-
<b>Hino (2004)</b>	92	Concordancia Histología / test ureasa				-	100/ 97	-	97,5/ 95



### III. HIPÓTESIS DE TRABAJO. OBJETIVOS





El diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* es un punto clave en el tratamiento de enfermedades gastroduodenales como la úlcera péptica, el linfoma MALT y el adenocarcinoma gástrico. Existen diferentes pruebas para el diagnóstico de *H. pylori*, que se han clasificado en invasivas, los cuales requieren endoscopia y toma de biopsias (test rápido de ureasa, examen histológico y cultivo) y no invasivas (serología, test del aliento con urea  $^{13}\text{C}$ , test del antígeno en heces). El empleo de estas pruebas va a estar condicionado por diferentes factores: sensibilidad y especificidad del test, situación clínica del paciente, prevalencia de la infección, disponibilidad del test y finalmente razones de coste-efectividad.

En relación con la sensibilidad y especificidad de los test diagnósticos, existen numerosos estudios diseñados con este objetivo <sup>320, 365, 438, 462 - 475</sup>. Sin embargo, en nuestra opinión, estos estudios adolecen en muchas ocasiones de defectos metodológicos importantes como por ejemplo:

- Se dirigen a poblaciones muy seleccionadas, excluyendo del estudio a pacientes con pluripatología y eliminando todos los factores que pueden modificar una prueba.
- En particular en muchos estudios se excluyen los pacientes que están tomando determinados fármacos, algo difícil de hacer después en la práctica real, o que obliga a nuevos desplazamientos del paciente. Este es un punto importante, porque en la práctica diaria no siempre se puede hacer cada prueba en pacientes no tratados, o con días suficientes sin tratamientos previos, o bien hay que confiar en que el paciente no haya tomado el tratamiento. Por ello, si una prueba funcionara realmente en pacientes tratados sería siempre mucho más aplicable en la clínica.
- También se excluyen en algunos estudios determinados grupos etarios (ancianos), lo que puede llevar a considerar aplicables en esta población pruebas que podrían no serlo. Teniendo en cuenta la situación actual de la población europea, cualquier prueba no aplicable en los mayores de 65 años

dejaría fuera de consideración a una cuarta parte de la población, precisamente la que consume mayor número de recursos sanitarios.

- En muchas pruebas no está definido con claridad un “patrón oro” independiente, que a su vez esté adecuadamente validado, al menos en otros estudios.
- Los estudios están realizados fuera del ámbito de su aplicación real posterior, en poblaciones diferentes geográficamente (por ejemplo en otro país, lo que puede implicar prevalencias diferentes y cepas diferentes), o asistencialmente, la mayoría de los estudios se realizan en el área hospitalaria (no se puede asumir la misma eficacia de los tests diagnósticos en los diversos niveles asistenciales, por diversas razones, entre otras por la prevalencia esperada de la patología).

Por otra parte, en los últimos años se han establecido diferentes estrategias para el manejo de los pacientes jóvenes con dispepsia, basadas en el diagnóstico previo de la existencia de infección por *H. pylori* mediante un test no invasivo (test del aliento o serología). Estas estrategias se han denominado “prueba y endoscopia” y “prueba y tratamiento”. En la primera de ellas, la existencia de infección determinaría la indicación de realizar una panendoscopia oral, mientras que en la segunda la existencia de infección se seguiría de administración de tratamiento antibiótico para erradicación de *H. pylori*, realizando pandendoscopia oral únicamente a los pacientes que permanecieran sintomáticos tras el tratamiento. Estas estrategias, que podrían tener un papel importante en Atención Primaria, tienen por finalidad disminuir el número de endoscopias realizadas, y de esta manera ahorrar costes.

En los últimos años se han publicado varios trabajos que apoyan el empleo de estas estrategias <sup>147, 158 - 164</sup>, y en las Conferencias de Consenso II Española <sup>21</sup> y III Europea <sup>157</sup> se ha recomendado el empleo de la estrategia “prueba y tratamiento” para el manejo de los pacientes jóvenes con dispepsia. Sin embargo, existen diferentes factores, como la prevalencia de la infección, la disponibilidad y costes de la endoscopia, el porcentaje de pacientes con dispepsia e infección que tienen o

desarrollarán una úlcera péptica, y el porcentaje de pacientes con dispepsia funcional que responderán favorablemente a la erradicación de la infección, que pueden condicionar que estas estrategias no sean las más apropiadas en todos los casos y que los resultados obtenidos en una determinada área geográfica no puedan extrapolarse a otra.

Los datos de estudios previos sugieren que la “prueba del aliento” podría reunir las condiciones necesarias para ser el test de elección en Atención Primaria. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la edad del paciente u otros condicionantes como la toma de determinados fármacos podrían disminuir considerablemente la fiabilidad de la prueba. Por otra parte, no se ha estudiado en una población amplia de nuestro medio con la metodología suficientemente exigente.

Por ello nos planteamos un estudio que pudiera responder al menos a cuatro preguntas básicas, que definimos como nuestras hipótesis de trabajo. Desde otra perspectiva, planteamos también nuestros objetivos en la realización de este estudio.

### **HIPÓTESIS:**

¿Es la “prueba del aliento” un test diagnóstico suficientemente fiable en la práctica real en nuestro medio?

¿Es la “prueba del aliento” aplicable en las estrategias de “prueba y tratamiento en nuestro medio?

En caso de ser aplicable, ¿qué punto de corte en cuanto a la edad del paciente sería más adecuado, 45, 50 o 55 años?

¿El rendimiento de la “prueba del aliento” está condicionado por las circunstancias individuales del paciente, muy especialmente la edad?

### **OBJETIVO:**

Para poder responder adecuadamente a las preguntas planteadas, tratamos de seguir las recomendaciones más rigurosas de la Medicina Basada en la Evidencia, en cuanto a pruebas diagnósticas se refiere. Estas recomendaciones están magníficamente resumidas en un sucinto artículo de David Sackett <sup>476</sup>. Nuestro objetivo principal es poder responder a las preguntas sin los condicionantes metodológicos de los estudios previos. Es decir, obtener información rigurosa científicamente pero directamente aplicable a la práctica clínica diaria del médico.

## IV. MÉTODO



Sackett y Haynes, en su magnífico artículo “La arquitectura de la investigación en el diagnóstico”<sup>476</sup>, resumieron las claves para validar los estudios de las pruebas diagnósticas:

a) los estudios tienen que ser independientes, debe hacerse comparación ciega de los resultados de las pruebas con un patrón de referencia entre series consecutivas de pacientes sospechosos de padecer la enfermedad (pero no conocidos);

b) inclusión de resultados perdidos e indeterminados; y

c) los resultados han de ser reproducibles en otro medio.

La sensibilidad y especificidad pueden cambiar según se haga la prueba diagnóstica en Atención Primaria o Atención Hospitalaria. No se puede presumir que la sensibilidad y especificidad sean constantes en todos los ámbitos. Los valores predictivos cambian en cribados hechos en Atención Primaria (con su baja prevalencia o probabilidad pre-test de la enfermedad en estudio, la prueba se aplicaría a una población en fase precoz de la enfermedad) y Atención Hospitalaria (con su alta probabilidad de tener la enfermedad, la prueba se haría en un momento avanzado de la enfermedad)<sup>476</sup>.

Diseñamos nuestro estudio cumpliendo escrupulosamente estos requisitos.

## 1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio de observación descriptivo transversal prospectivo basado en el modelo de la práctica clínica habitual.

## 2. PACIENTES.

### 2.1. POBLACIÓN DIANA.

En el año 1999 el Hospital San Jorge de Huesca tenía una población de referencia de 105.000 habitantes.

### 2.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Pacientes remitidos de forma ambulatoria a la Unidad de Endoscopias Digestivas del Hospital San Jorge de Huesca para realización de una

gastroscopia, desde febrero de 1999 a junio de 2000 fueron un total de 895 pacientes.

Se excluyó a quienes cumplían los siguientes criterios:

1. Estado general grave o procedentes del Servicio de Urgencias.
2. Personas que tienen contraindicada la toma de biopsias por alteraciones de la coagulación o que están en tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.
3. Menores de edad.

Con estos criterios y durante este intervalo de tiempo se hizo endoscopia digestiva alta a 895 pacientes.

### 2.3. MUESTRA.

Se estudiaron 314 pacientes sin selección previa.

Por razones técnicas solo se podía realizar cultivo en el Servicio de Microbiología 3 pacientes por día, se seleccionó a los primeros pacientes que no presentaban criterios de exclusión.

Para intentar hacer una aproximación a las condiciones de la práctica clínica habitual, únicamente se consideraron criterios de exclusión.

Se excluyó a quienes cumplían los siguientes criterios:

1. Los mismos de la población de estudio.
2. Gastrectomizados (no se excluyeron a los pacientes con vagotomía).
3. Tratamiento de la infección por *H. pylori* en los 12 meses previos
4. Embarazadas.
5. Personas que no quisieron participar en el estudio o que no firmaron el consentimiento informado.

La muestra fue representativa de la población de estudio en cuanto a edad, sexo y diagnóstico de la endoscopia.



#### 2.4. GRUPO CONTROL.

Para conocer la prevalencia de la infección por *H. pylori* en nuestro medio y así confirmar que nuestra población de estudio es comparable a la población general, se incluyeron en el estudio a 112 individuos contemporáneos (los datos se obtuvieron durante el mismo periodo de tiempo que el grupo de la muestra). Estas personas fueron seleccionadas al azar entre acompañantes de enfermos que acudían a consultas externas del Hospital San Jorge de Huesca y a diferentes Centros de Salud de la provincia de Huesca. Para evitar factores de confusión los criterios de inclusión en este grupo fueron los siguientes:

1. Ausencia de síntomas digestivos en la época que se les realizó la prueba.
2. Carecer de historia previa de enfermedad ulcerosa péptica.
3. No haber seguido ningún tratamiento con antibióticos o antisecretores gástricos durante al menos los 30 días anteriores a la prueba.

El grupo de controles fue pareado por edad y sexo con el grupo de la muestra.

### 3. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.

#### 3.1. LUGAR DE TRABAJO.

El consentimiento informado, la encuesta, la extracción de sangre, la endoscopia con toma de biopsias y el test del aliento se realizaron en la Sala de Endoscopias Digestivas del Hospital San Jorge de Huesca.

El cultivo de biopsia y diagnóstico serológico de infección por *H. pylori* se hicieron por el Servicio de Microbiología del Hospital San Jorge de Huesca.

El estudio histológico de las biopsias gástricas se realizó por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Jorge de Huesca.

Las muestras de aire espirado del test del aliento se analizaron mediante el Espectrómetro de masas del Laboratorio de Exploraciones Funcionales del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.

### 3.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Cada paciente de la muestra y cada uno de los controles leyó y se le explicó el consentimiento informado para participar en este estudio, posteriormente dio su autorización firmando dicho documento.

### 3.3. ENCUESTA ESTRUCTURADA.

El cuestionario de los pacientes incluía:

1. Datos de filiación (Nombre y apellidos, sexo, fecha de nacimiento, dirección y teléfono).
2. Antecedentes patológicos (Enfermedad reumática, coronaria, hepática, renal, cerebrovascular, pulmonar, otras).
3. Antecedentes personales y familiares de enfermedades digestivas (Úlcus péptico, hemorragia digestiva, perforación gástrica, cáncer gástrico, cáncer de colon).
4. Hábitos tóxicos (Tabaco [nº cigarrillos / día] y alcohol [unidades / semana]).
5. Tratamiento médico que tomara cuando se le hicieron las pruebas o que consumiera de forma ocasional (haciendo especial referencia a antibióticos, IBP, antagonistas H<sub>2</sub>, ácido acetil salicílico y antiinflamatorios no esteroideos).
6. Indicación de la gastroscopia.

El cuestionario de los controles preguntaba datos de filiación, enfermedades extradigestivas relacionadas con *H. pylori*, historia digestiva alta, tratamiento con antibióticos y/o IBP, consumo de tabaco y alcohol.

### 3.4. EXTRACCIÓN DE SANGRE Y PREMEDICACIÓN.

A todos los pacientes se les realizó una extracción de 10 ml de sangre periférica para el diagnóstico serológico de infección por *H. pylori*.

A quienes el endoscopista consideró necesario se les administró medicación sedante (Midazolam i.v.).

Unos minutos previos a la endoscopia, el paciente que lo deseaba, bebía una solución de Lidocaína para anestesiar la mucosa de orofaringe y esófago.

### 3.5. ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA.

Los endoscopistas que realizaron las gastroscopias fueron:

- \* Dr. J. Ducons García
- \* Dr. J. García Cabezudo
- \* Dr. M. Montoro Huguet
- \* Dr. S. Santolaria Piedrafita

En este hospital se realizan unas 3.000 endoscopias cada año, tanto diagnósticas como terapéuticas. Todos los endoscopistas tenían una amplia experiencia previa a este estudio, que superaba en todos ellos el número de 3.000 gastroscopias.

#### 3.5.1. MATERIAL ENDOSCÓPICO.

- Videogastroscopio Olympus modelo GIF-140.
- Fórceps de biopsia con cucharas redondas y ventana de 5mm de apertura.
- Abrebocas.

### 3.5.2. MÉTODO DE DESINFECCIÓN DEL MATERIAL ENDOSCÓPICO:

Los endoscopios fueron sometidos a un proceso de desinfección siguiendo las recomendaciones de las Sociedades Europea y Americana de endoscopia Digestiva<sup>477, 478</sup>. Tras la limpieza manual cepillando todo los conductos del endoscopio se desinfectó por inmersión en glutaraldehído al 2% durante un mínimo de 20 minutos. Las pinzas de biopsia, tras su limpieza mecánica, se sometieron a su esterilización en autoclave.

### 3.5.3. NÚMERO Y MEDIOS DE TRANSPORTE DE BIOPSIAS.

En los pacientes se tomaron 7 biopsias durante la realización de la endoscopia digestiva alta para realizar el diagnóstico de la infección por *H. pylori*:

⇒ Cultivo (1 biopsia de antro y 1 biopsia de cuerpo gástrico).

Estas biopsias se tomaron las primeras para evitar contaminación de las pinzas e interferencias de las sustancias de los otros métodos diagnósticos que se realizan con biopsias.

Estas muestras se inocularon inmediatamente en un medio de transporte específico, *Portagerm pylori*® fabricado por BioMérieux SA, Francia. Consiste en una base peptonada tamponada con elementos que favorecen la conservación de *H. pylori* y una mezcla de antibióticos que impiden la proliferación de los gérmenes de la flora orofaríngea.

⇒ Test rápido de la ureasa (1 biopsia de antro gástrico).

Se utilizó *CLO-test*® (prueba de Campylobacter like organism), fabricado por Delta West Limited, Australia.

Consiste en una bandeja de plástico con un pocillo ocupado por un gel de agar que contiene urea, rojo fenol como indicador de pH, buffer y agente bacteriostático.

---

Antes de introducir la biopsia esta bandeja debe estar a temperatura ambiente. Tras despegar la etiqueta posterior, con ayuda de una aguja estéril se coloca la biopsia en el pocillo, asegurándose de que la muestra está completamente tapada por el gel.

Tras sellar de nuevo el CLO-test se guarda a temperatura ambiente (20°C) para su interpretación posterior.

⇒ Examen histológico de la mucosa (2 biopsias de antro y 2 biopsias de cuerpo gástrico).

Se conservaron hasta el momento de su procesamiento en formaldehído al 30 – 36 % (tamponado al pH 7 y estabilizado con metanol, diluido al 10 % con agua).

#### 3.5.4. DIAGNÓSTICOS ENDOSCÓPICOS.

Para este estudio los resultados de las endoscopias se agruparon en los siguientes diagnósticos:

Normal

Esofagitis

Esófago de Barrett

Lesiones agudas de mucosa gástrica y/o duodenal

Úlcera gástrica

Úlcera duodenal

Úlcera gastroduodenal

Adenocarcinoma

Duodenitis

Acalasia

Pólipos

#### 3.6. TEST DEL ALIENTO CON UREA MARCADA CON <sup>13</sup>C.

Esta prueba se hizo según Protocolo Europeo <sup>288</sup>.

Los Tests de Aliento de los pacientes y de los controles se hicieron con *Taukit*®, fabricado por Isomed, S.L., España. Esta prueba contiene 100 mg de urea marcada con  $^{13}\text{C}$ .

Todos se realizaron por la mañana, en los pacientes en las dos horas siguientes a la endoscopia digestiva alta. Los pacientes estaban en ayunas desde la noche previa y los controles no habían ingerido alimento las 4 horas anteriores a la prueba.

Estando el paciente en reposo, se inicia la prueba con la ingesta de una bebida edulcorada rica en ácido cítrico (4.2 gr. de Citral pylori®, que contiene el kit comercial, disuelto en 200 ml de agua). Se anotaba la hora de la ingesta.

Diez minutos después, se lleva a cabo la recogida de muestras para la determinación del valor basal:

Tras destapar el tubo exetainer de recogida de muestra pre-dosis, a través de una cánula flexible, inmediatamente se espira con suavidad hasta que la superficie interna del tubo se cubra de vapor condensado. Hay que evitar la entrada de saliva en el tubo.

Continuar espirando mientras se retira la cánula flexible, cerrar el tubo exetainer con su tapa rápidamente.

Llenar de la misma forma un segundo tubo de recogida de muestra pre-dosis.

Tras esta maniobra, el individuo bebe la solución del test, preparada con el comprimido de urea marcada con  $^{13}\text{C}$  disuelto en 50 ml de agua. A la vez se anota la hora de la ingestión.

Treinta minutos después se recogen nuevamente muestras de espiración en 2 tubos exetainer de recogida de muestras post-dosis con la técnica descrita anteriormente.

---

Se recogen 2 muestras basales y 2 post-dosis para disponer de una muestra de reserva ante la eventual pérdida de la primera.

Acabada la prueba se enviaba al Laboratorio de Exploraciones Funcionales del Servicio de Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Aquí, mediante un espectrómetro de masas de relación de isótopos (IRMS), se analizaron las muestras de aire exhalado y emitieron los resultados en unidades  $\delta$ (‰).

El valor  $\delta$  está estandarizado, se define internacionalmente como la expresión en tantos por mil de la relación  $^{13}\text{C} / ^{12}\text{C}$  del paciente con respecto del estándar:

$$\delta ^{13}\text{C} = (\text{relación } ^{13}\text{C} / ^{12}\text{C} \text{ paciente} - \text{relación } ^{13}\text{C} / ^{12}\text{C} \text{ estándar}) / \text{relación estándar} \times 1000.$$

Para cada paciente hay dos valores delta: uno basal y otro a los 30 minutos, y la diferencia algebraica entre la basal y final, unidades  $\delta$ , es el resultado de la prueba.

La prueba se consideró positiva si el exceso de unidades  $\delta$  era igual o mayor del 5 ‰. Los técnicos que realizaron la lectura de las muestras carecían de los datos clínicos de los pacientes.

### 3.7. LECTURA DEL TEST RÁPIDO DE LA UREASA.

El gel del CLO-test, que es amarillo, cuando ya se ha introducido la biopsia de antro gástrico se comprueba el color transcurridas 1, 3 y 24 horas.

Se consideró positivo cuando, en alguno de estos intervalos de tiempo, se producía viraje del color amarillo a magenta.

La reacción fue negativa cuando el CLO-test seguía siendo amarillo a las 24 horas.

### 3.8. CULTIVO MICROBIOLÓGICO.

Las biopsias de antro y cuerpo gástrico se recogieron en un medio de transporte comercial (*Portagerm pylori*® ; BioMérieux, France) y se transportaron a temperatura ambiente. El tiempo transcurrido hasta la siembra de las biopsias en el medio de cultivo siempre fue inferior a 4 horas.

En el laboratorio de Microbiología las muestras de antro y cuerpo gástrico fueron cultivadas en un medio selectivo (*Pylori agar*®, fabricado por BioMérieux, Francia) y Agar Base Sangre.

Las placas de cultivo fueron incubadas a 35° en una atmósfera microaerofílica (Campy Pak Plus) durante un total de 14 días.

La identificación de las colonias sospechosas se realizó mediante examen morfológico tras tinción de Gram, así como con test oxidasa, catalasa y ureasa.

Una suspensión de estas colonias (McFarland nº 1) fue inoculada de nuevo en placas de Agar Sangre (Columbia agar base con un 7 % de agar sangre de cordero).

Las técnicas microbiológicas fueron llevadas a cabo por el Dr. Miguel Ferrero, con amplia experiencia previa en el cultivo de *H. pylori* que se atestigua en varias publicaciones internacionales<sup>168, 174, 175, 178, 322</sup>.

### 3.9. EXAMEN HISTOLÓGICO.

Mucosa gástrica procedente de antro (2 biopsias) y de cuerpo gástrico (2 biopsias) fueron enviadas al servicio de Anatomía Patológica, donde eran incluidas en piezas de parafina. Se realizaron tinciones con hematoxilina-eosina y Giemsa.



Se consideró examen histológico positivo si se visualizaban microorganismos espirilados en la superficie de la mucosa. El examen histológico de antro y cuerpo gástrico se evaluó como un único test y se consideró positivo si en una de estas dos muestras se visualizaban microorganismos compatibles con *H. pylori*.

El grado de inflamación de la mucosa fue evaluado siguiendo la clasificación de Sydney para diagnóstico de la gastritis. Esta clasificación tiene en cuenta tanto el grado de gastritis, como el tipo de infiltrado inflamatorio – agudo o crónico -, así como la distribución de dicho infiltrado. Se considera criterio de gastritis crónica la observación de un infiltrado constituido por linfocitos, monocitos y células plasmáticas; en función de la presencia de leucocitos polimorfonucleares, se define la existencia de gastritis crónica activa.

Los patólogos, Dr. J. Vera Álvarez y Dr. M. Marigil Gómez, desconocían en todos los casos que estos pacientes habían sido incluidos en un estudio comparativo de los diferentes tests diagnósticos de la infección por *H. pylori*. Los dos patólogos que tomaron parte en el estudio tenían amplia experiencia en investigación en *H. pylori*<sup>136, 176</sup> y no hallaron diferencia en la precisión entre ellos. En estudios previos sobre *H. pylori*, los resultados fueron validados externamente.

### 3.10. SEROLOGÍA.

Se realizó determinación cualitativa de anticuerpos IgG frente a *H. pylori* en suero mediante enzimoinmunoensayo (ELISA).

Las muestras de sangre de los pacientes fueron centrifugadas tras la extracción y el sobrenadante de suero se almacenó a -20 ° C, hasta que se realizó la prueba serológica.

Se utilizó el equipo comercial *Premier H. pylori*<sup>®</sup> fabricado por Meridian Diagnostics, Inc. Cincinnati, OH, USA. Este preparado utiliza un sonicado de células bacterianas de *H. pylori* lisadas, este antígeno se encuentra adsorbido en microceldas de plástico.

El suero diluido de los pacientes se incubó en las celdas entre 19° – 27° C. El exceso de antígeno se elimina por lavado. La inmunoglobulina unida al antígeno se pone de manifiesto usando un anticuerpo específico (anticuerpo monoclonal humano IgG) contra esta inmunoglobulina, a la cual se ha acoplado una enzima (peroxidasa). La enzima unida indirectamente al antígeno se evidencia usando un sustrato cromogénico específico para ella.

Los resultados se interpretaron de forma objetiva mediante espectrofotometría de longitud de onda simple (450 nm).

\* Negativo: Densidad óptica  $_{450} < 0.120$

\* Positivo: Densidad óptica  $_{450} \geq 0.120$ .

El laboratorio no disponía de datos clínicos.

#### 4. DEFINICIÓN DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*.

En todos los pacientes se obtuvieron resultados de los 5 diferentes test.

En los pacientes la infección por *H. pylori* se definió como positiva si ocurría una de estas circunstancias:

- si el cultivo era positivo
- al menos dos de los otros tests fueron positivos.

Se definió como ausencia de infección cuando nos encontramos ante alguna de estas opciones:

- todos los tests fueron negativos
- solamente uno de los tests (exceptuando el cultivo) fue positivo.

En los controles consideramos que existía infección por *H. pylori* si el test del aliento con urea  $^{13}\text{C}$  fue positivo; en caso contrario se catalogó como negativo.

En la evaluación del test del aliento, la histología, el cultivo y la serología los observadores desconocían si el paciente estaba incluido en un estudio y realizaron una determinación absolutamente objetiva e independiente. Todos los tests se realizaron por personas con experiencia previa <sup>136, 168, 174-176, 178, 322</sup>.

## 5. EVALUACIÓN ESTADÍSTICA <sup>479, 480</sup>.

### 5.1. TAMAÑO MUESTRAL.

Para que los resultados fuesen fiables y asumiendo que la prevalencia de la infección en la población estudiada es del 60 – 70 %, se estimó que serían necesarios al menos 200 pacientes ( 130-140 con infección frente a 60-70 sin infección ), para que los intervalos de confianza de los análisis sean lo suficientemente estrechos, a pesar de estratificar por edades.

### 5.2. BASE DE DATOS Y VARIABLES.

La base de datos se recogió en hoja de cálculo EXCEL y el análisis estadístico se hizo mediante el paquete estadístico SPSS versión 8.0.

Descripción de las variables estudiadas:

► Cualitativas:

- Con 2 categorías:
  - \* sexo ( F / M )
  - \* antecedentes personales coronarios, EPOC, reumático ( si /no)
  - \* tratamiento con antibióticos el mes previo ( no/ si)
  - \* tratamiento con inhibidores de la bomba de protones el mes previo ( no/ si)

- Con 3 o más categorías:
  - \* antecedentes familiares de patología gástrica (no, úlcera, cáncer)
  - \* antecedentes personales de patología gástrica (no, úlcera duodenal o gástrica)
  - \* antecedentes personales de hemorragia digestiva alta (no, hemorragia, perforación)
  - \* tratamiento crónico con a. acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroideos, calcioantagonistas, nitritos, antihistamínicos H<sub>2</sub> (no, si, ocasional)
  - \* diagnóstico endoscópico (normal, esofagitis, Barrett, lesiones agudas de mucosa gástrica o duodenal, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera gastroduodenal, adenocarcinoma gástrico, duodenitis)
  - \* indicación de la endoscopia (dolor, disfagia, dispepsia, vómitos, reflujo gastroesofágico, esofagitis, faringitis crónica, síndrome constitucional, anemia, hematemesis, melenas, úlcera péptica, pólipos, metaplasia, biopsia duodenal, esteatorrea)

► Cuantitativas Discretas:

Edad ( n° de años)

Consumo de tabaco ( n° de cigarrillos al día)

Consumo de alcohol ( n° de unidades a la semana / 7 días).

### 5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha realizado el análisis descriptivo de las diferentes variables clínicas y demográficas.

Para determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas se empleó la t de student para la comparación de medias y el test de chi cuadrado (con el test de Fischer cuando estuvo indicado) para las proporciones.

La eficacia de los diferentes tests se estimó mediante sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo, con intervalo de confianza (IC) de 95%. La existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tests se estimó tras la realización del test de McNemar.

Finalmente, se realizó un análisis multivariable mediante una regresión logística incondicional para establecer cuales son las variables clínicas asociadas con la existencia de falsos negativos y falsos positivos en los diferentes tests, no se identificó ningún posible factor de confusión, incluyendo diagnóstico, edad, consumo de tabaco o fármacos.

## 6. BIBLIOGRAFIA.

La revisión bibliográfica se hizo a través de MEDLINE y también mediante búsqueda manual.

Las referencias bibliográficas se elaboraron según las normas de Vancouver<sup>481</sup>.

## 7. CUESTIONES ÉTICAS Y LEGALES.

El estudio se llevó a cabo respetando en todo momento la integridad personal de los pacientes, de acuerdo con las normativas ética y legal más estrictas aplicables en cada momento de su desarrollo:

- ◆ Código Ético del Colegio de Médicos de España.

- ◆ Reglas generales de aplicación del método científico en la investigación clínica reguladas por el Real Decreto 561 / 1993, de 16 de abril (“BOE”, jueves 13 de mayo de 1993, nº 114, pág. 14.346).

◆ Declaración de Helsinki: Recomendaciones para orientar a los médicos en los trabajos de investigación biomédica con sujetos humanos adoptada por la 18ª-Asamblea Médica Mundial (Helsinki, Finlandia, Junio de 1964), (Tokio, Japón, Octubre de 1975) y por la 35ª-Asamblea Médica Mundial (Venecia, Italia, Octubre 1983) en su última versión de Edimburgo.

◆ Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15 / 1999, de 13 de diciembre (BOE, martes 14 de diciembre de 1999, nº 298) pág. 43088 – 43099.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital San Jorge de Huesca.

No nos consta ningún conflicto de intereses de ninguno de los investigadores. Se obtuvo para alguno de los procedimientos financiación externa, pero en ningún caso de las empresas relacionadas con la manufactura o venta de cualquiera de los procedimientos de diagnóstico de la infección por *H. pylori*.

## **V. RESULTADOS**





---

## **1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.**

### **1.1. POBLACIÓN.**

Entre los meses de febrero de 1999 y junio del 2000, 895 pacientes fueron remitidos a la Unidad de Endoscopia del Hospital San Jorge de Huesca para la realización de una panendoscopia oral. La edad media de estos pacientes fue de 54,8 ( $\pm 18,1$ ) años, siendo 456 (50,9%) varones y 439 (49,1%) mujeres (tabla 8, pág. 138). En la tabla 9, pág. 138, se muestra el diagnóstico endoscópico de esta población.

### **1.2. PACIENTES.**

De los 895 pacientes remitidos para panendoscopia oral, se estudiaron 314 pacientes, representativos en cuanto a edad, sexo y diagnóstico endoscópico de la población. La edad media de los pacientes fue 54,1 ( $\pm 18,1$ ) años, 146 (46,5%) eran varones y 168 (53,5%) eran mujeres (tabla 8, pág. 138). En la tabla 9, pág. 138, se muestra el diagnóstico endoscópico de los pacientes de la muestra y en la tabla 10, pág. 139, las características clínicas.

La indicación para la realización de la panendoscopia oral fue dispepsia en 190 (60,2%), síntomas típicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en 53 (16,9%), anemia en 11 (3,5%), disfagia en 9 (2,9%) y control de distintas patologías (pólipos, biopsias para cultivo de *Helicobacter pylori*, sospecha de enfermedad celíaca) en 52 (16,6%).

### **1.3. CONTROLES (PREVALENCIA POBLACIONAL).**

Se estudiaron 112 pacientes como grupo control, con una edad ( $54 \pm 18,4$  años) y sexo (44,6% varones) similares a la de los pacientes (tabla 8, pág. 138).

## **2. TEST DIAGNÓSTICOS DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*.**

### **2.1. PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*.**

La prevalencia de la infección en los pacientes fue del 71,7% (225/314), similar a la que se observó en los controles (73,2%) (82/112). En los pacientes, la prevalencia

estimada de la infección habría sido algo diferente según el test empleado, siendo de forma general más alta con los test no invasivos (76,1% serología y 69,7% test aliento) que con los test invasivos (61,5% test ureasa, 63,7% histología y 62,4% cultivo) (Tabla 11, pág.140). Cuando analizamos la prevalencia en relación con la edad observamos como en los controles existe una tendencia a una mayor tasa de infección conforme se incrementa la edad, mientras que en los pacientes no se observa esta tendencia, presentando unas tasas de infección similares a partir de los 20 años (figura 2, pág. 141). En relación con el sexo no se han observado diferencias en la prevalencia de la infección entre varones y mujeres, tanto en los pacientes como en los controles (figura 3, pág. 142).

#### 2.1.1. PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN EN RELACIÓN CON LOS HALLAZGOS DE LA ENDOSCOPIA.

La prevalencia de la infección en los pacientes con gastroscopia normal (71,6%) fue similar a la observada en los controles (73,2%). En los pacientes con úlcera la infección fue más frecuente [90,2% en la úlcera duodenal, 92,3 % en la úlcera gástrica y 100% en la úlcera doble gástrica y duodenal] que en los pacientes con gastroscopia normal. En los pacientes con esofagitis, incluyendo los pacientes con esófago de Barrett, observamos una frecuencia menor de la infección (52,2%) en relación con pacientes con gastroscopia normal ( $p < 0,05$ ; OR = 0,4; 95% IC = 0,2 – 0,8). En la tabla 12, pág. 143, se muestra la frecuencia de la infección según los diferentes test diagnósticos en relación con los hallazgos endoscópicos.

#### 2.1.2. PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN EN RELACIÓN CON EL DIAGNOSTICO CLÍNICO.

Si clasificamos a los pacientes según los síntomas y los hallazgos de la panendoscopia oral, en dispepsia funcional (n=120), dispepsia orgánica (n=70), enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) sin esofagitis (n=34) y con esofagitis (n=41) observamos lo siguiente. Los pacientes que presentan dispepsia funcional (74%), dispepsia orgánica (74%) y ERGE sin esofagitis (73%) presentan una frecuencia de infección por *H. Pylori* similar a la población control (73,2%). Los pacientes con ERGE con esofagitis, como ya se ha descrito antes, presentan una frecuencia de infección por *H. pylori* (52%) menor a la de la población control (73,2%) ( $p < 0,01$ ; OR= 0,3; 95%IC=0,1-0,7).

---

## **2.2. SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y VALORES PREDICTIVOS DE LOS DIFERENTES TEST DIAGNÓSTICOS.**

### **2.2.1. TODOS LOS PACIENTES.**

Cuando analizamos todos los pacientes observamos que los test más sensibles son los test no invasivos (test del aliento 97,3% y serología 96,4%). Los test más específicos son los test invasivos (cultivo 100%, histología 98% y test ureasa 98,9%) y el test del aliento (100%). La serología, por el contrario, presenta una especificidad de solamente el 71%, o lo que es lo mismo existen cerca del 30% de falsos positivos.

En relación con los valores predictivos, dado que en nuestro medio la prevalencia de la infección es elevada, todos los test (con la excepción de la serología) tienen un valor predictivo positivo muy alto (superior al 95%). En relación con el valor predictivo negativo, el test que mejor predice la ausencia de enfermedad es el test del aliento. Si este test es negativo, existe una probabilidad (global) del 93,6% de que no exista infección. En la tabla 13, pág. 144, se muestran la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de cada uno de los test.

### **2.2.2. HALLAZGOS DE LA ENDOSCOPIA.**

#### **2.2.2.1. Pacientes con endoscopia normal.**

Cuando analizamos los resultados en los 194 pacientes en los que la endoscopia fue normal, la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los diferentes test son muy similares a los observados con todos los pacientes (Tabla 14, pág.144).

#### **2.2.2.2. Pacientes con úlcera péptica.**

Cuando analizamos los resultados en los 57 pacientes con úlcera péptica, se observa una mejoría de la sensibilidad del test de ureasa (90%) y de la histología (96%), en detrimento de su especificidad (test ureasa 83% e histología 83%). La especificidad de la serología en estos pacientes es solamente del 33%. Dado el pequeño número de pacientes con ausencia de infección los resultados en relación con especificidad deben ser interpretados con cautela. (Tabla 15, pág. 145).

### **2.2.2.3. Pacientes con esofagitis.**

Cuando analizamos los resultados en los 46 pacientes con esofagitis (entre los que se incluyen pacientes con esófago de Barrett), destaca especialmente la alta especificidad y valor predictivo positivo (100%) de los test invasivos. (Tabla 16, pág. 145).

### **2.2.3. DIAGNOSTICO CLINICO.**

Cuando clasificamos a los pacientes según el diagnóstico clínico, observamos como la sensibilidad y especificidad de los test en los pacientes con dispepsia funcional y dispepsia orgánica es similar a la tendencia observada en todos los pacientes (Tablas 17,18 y 13, pág. 146 y 144). En los pacientes con ERGE destaca la gran especificidad (100%) de los test invasivos y el test del aliento para descartar la presencia de infección por *H. pylori* (Tablas 19 y 20, pág. 147).

## **2.3. FALSOS RESULTADOS DE LOS TEST DIAGNOSTICOS.**

El número de resultados falsos positivos se correlaciona directamente con la especificidad de los test. Dado que se trata de test muy específicos hay muy pocos falsos positivos. La serología es una excepción presentando hasta un 29,2% de resultados falsos positivos. El número de resultados falsos negativos se correlaciona directamente con la sensibilidad de los test, siendo por tanto más frecuentes con los test invasivos (Tabla 21, pág. 148).

Los resultados de las pruebas invasivas (Tabla 22, pág. 149) mostraron que la toma de IBP durante el mes previo al test se asocia con mayor frecuencia de falsos negativos en cultivo (23 vs 9%), test rápido de ureasa (31 vs 8%) e histología de antro (28 vs 11%) con diferencia significativa  $p < 0,01$ . El aparente buen resultado de la histología de cuerpo gástrico (31 vs 21% con una diferencia estadística no significativa), en personas que tomaron IBP, es debido al peor resultado general de esta prueba, ya que el número de falsos negativos de los pacientes que no tomaron IBP es doble o triple que el resto de las pruebas (21 vs 9, 8 y 11%).

---

### 2.3.1. TEST INVASIVOS.

#### 2.3.1.1. Test de ureasa.

Solamente un paciente presentó un resultado falso positivo con el test de ureasa. Treinta y tres pacientes (14,7%) presentaron un resultado falso negativo (Tabla 21, pág. 148). Estos pacientes, cuando se compararon con los pacientes con infección por *H. pylori* que si presentaron un test de ureasa positivo (resultado verdadero positivo), presentaban una edad mayor (64,8 vs 52,5 años), con menor frecuencia eran fumadores activos (9,1 vs 33,9%) y con mayor frecuencia habían recibido tratamiento con AINE (27,3 vs 20,3%), antagonistas del calcio (12,1 vs 2,1%) e IBP (57,6 vs 21,4%) y presentaban atrofia gástrica (27,6 vs 5,7%) (Tabla 23, pág. 150).

El análisis de regresión logística confirmó el tratamiento con IBP ( $p=0,001$ ) (OR=5,2; 95% IC=2,2-12,1), la edad ( $p=0,0001$ ) (OR=1,05; 95% IC=1,02-1,08) y la existencia de atrofia gástrica ( $p=0,005$ ) (OR=4,92; 95%IC=1,6-14,9) como factores de riesgo independientes para presentar un resultado falso negativo con el test de ureasa.

#### 2.3.1.2. Histología.

##### 2.3.1.2.1. *Histología de cuerpo gástrico.*

Solamente un paciente presentó un resultado falso positivo en el examen histológico de biopsias de cuerpo gástrico. Cincuenta y cinco pacientes (24,4%) presentaron un resultado falso negativo (Tabla 21, pág. 148). Estos pacientes no presentaron diferencias, en cuanto a edad, sexo y los factores clínicos analizados, cuando se compararon con los pacientes con un resultado verdadero positivo. (Tabla 24, pág. 151). El análisis de regresión logística no identificó ningún factor de riesgo independiente para presentar un resultado falso negativo en la histología de biopsias de cuerpo.

##### 2.3.1.2.2. *Histología de antro gástrico.*

Solamente dos pacientes presentaron un resultado falso positivo en el examen histológico de biopsias de antro gástrico. Treinta y seis pacientes (16%) presentaron un resultado falso negativo (Tabla 21, pág. 148). Estos pacientes, cuando se compararon con los pacientes con un resultado verdadero positivo, con mayor

frecuencia habían recibido tratamiento con nitritos (8,3 vs 1,1%) e IBP (47,2 vs 22,8%) y presentaban atrofia gástrica (22,2 vs 6,3%) (Tabla 25, pág. 152).

El análisis de regresión logística confirmó la existencia de atrofia gástrica ( $p=0,0053$ ) (OR=4,2; 95% IC=1,5-11,6), el tratamiento con IBP ( $p=0,02$ ) (OR=2,5; 95% IC=1,1-5,4) y el tratamiento con nitritos ( $p=0,05$ ) (OR=6,7; 95% IC=1,01-44,9) como factores de riesgo independientes para presentar un resultado falso negativo en la histología de biopsias de antro gástrico.

### **2.3.1.3. Cultivo.**

Veintinueve pacientes (12,9%) presentaron un resultado falso negativo (Tabla 21, pág. 148). Estos pacientes, cuando se compararon con los pacientes con un resultado verdadero positivo, presentaban una edad mayor (61,4 vs 53,3 años) y con mayor frecuencia habían recibido tratamiento con IBP (48,3 vs 23,5%) (Tabla 26, pág. 153).

El análisis de regresión logística identificó el tratamiento con IBP ( $p=0,007$ ) (OR=3,1; 95% IC=1,4-6,9) y la edad ( $p=0,02$ ) (OR=1,03; 95% IC=1-1,06) como factores de riesgo independientes para presentar un resultado falso negativo con el cultivo microbiológico.

### **2.3.2. TEST NO INVASIVOS.**

#### **2.3.2.1. Test del aliento.**

Ningún paciente presentó un resultado falso positivo con el test del aliento y solamente 6 (2,7%) presentaron un resultado falso negativo (Tabla 21, pág. 148). No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con infección por *H. pylori* en relación con el resultado del test del aliento, si bien se observa con mayor frecuencia una edad mayor, tratamiento con IBP y nitritos y la presencia de atrofia gástrica en los pacientes con resultado falso negativo (Tabla 27, pág. 154). En la tabla 28, pág. 155, se muestran las características clínicas y en la tabla 29, pág. 155, el resultado del resto de los test diagnósticos en los pacientes con resultado falso negativo.

El análisis de regresión logística confirmó el tratamiento con nitritos ( $p=0,03$ ) (OR = 16,4; IC 95%=1,4-194,1) y la existencia de atrofia gástrica ( $p=0,04$ ) (OR=7,3;

---

IC 95%=1,1-46,5) como factores de riesgo independientes para presentar un resultado falso negativo con el test del aliento.

### **2.3.2.2. Serología.**

Veintiséis pacientes (29,2%) presentaron un resultado falso positivo en la serología IgG y 8 pacientes (3,6%) presentaron un resultado falso negativo (Tabla 21, pág. 148). Cuando se compararon con los pacientes con un resultado verdadero negativo, los pacientes con resultado falso positivo presentaban una edad mayor (62,7 vs 50 años) y con mayor frecuencia habían recibido tratamiento con calcio-antagonistas (19,2 vs 4,8%) y presentaban una atrofia gástrica (40 vs 12,9%) (Tabla 30, pág. 156).

El análisis de regresión logística confirmó la existencia de atrofia gástrica ( $p=0,008$ ) (OR=4,6; 95%IC=1,5-14,5) y tratamiento con calcio antagonistas ( $p=0,02$ ) (OR=7,9; 95% IC=1,3-47,4) como factores de riesgo independientes para presentar un resultado falso positivo en la serología.

## **3. VALOR DIAGNÓSTICO DEL TEST DEL ALIENTO Y/O LA SEROLOGÍA EN LOS PACIENTES CON DISPEPSIA.**

Se ha evaluado la sensibilidad y especificidad de los test diagnósticos no invasivos (test del aliento y serología) en los pacientes con dispepsia ( $n=190$ ), así como el valor que tendrían estos test para predecir la existencia de patología gastroduodenal.

### **3.1. TEST DEL ALIENTO.**

#### **3.1.1. TODOS LOS PACIENTES.**

La prevalencia de la infección en estos pacientes fue del 74,2% (141/190). El test del aliento presentó una sensibilidad del 97,9 % y una especificidad del 100% para el diagnóstico de infección por *H. pylori* (Tabla 31, pág. 157). No se observaron diferencias en la frecuencia de úlcera gástrica, úlcera doble gástrica y duodenal, cáncer o presentar una endoscopia normal en relación con el resultado del test del aliento. Sin

embargo, se observó una mayor frecuencia de úlcera duodenal en los pacientes con test del aliento positivo (20,1% vs 7,7%) y una menor frecuencia de esofagitis (5,1% vs 26,9%) (Tabla 32, pág. 158).

### 3.1.2. PACIENTES MENORES DE 45 AÑOS.

La prevalencia de la infección en estos pacientes fue del 71,9%. El test del aliento presentó una sensibilidad y una especificidad del 100% para el diagnóstico de infección por *H. pylori* (Tabla 31, pág. 157). Al igual que ocurre con todos los pacientes con dispepsia, existe una mayor frecuencia de úlcera duodenal y una menor frecuencia de esofagitis en los pacientes que presentaron un test del aliento positivo. Tampoco se observaron diferencias en la ausencia de lesiones en la mucosa esofagogastroduodenal en la endoscopia entre los pacientes con test del aliento positivo y negativo (tabla 33, pág. 159).

### 3.1.3. PACIENTES MENORES DE 50 AÑOS.

La prevalencia de la infección en estos pacientes fue del 72,3%. El test del aliento presentó una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 100% para el diagnóstico de infección por *H. pylori* (Tabla 31, pág. 157). De forma semejante a lo que ocurre con todos los pacientes con dispepsia, existe una mayor frecuencia de úlcera duodenal y una menor frecuencia de esofagitis en los pacientes que presentaron un test del aliento positivo. Tampoco se observaron diferencias en la ausencia de lesiones en la mucosa esofagogastroduodenal en la endoscopia entre los pacientes con test del aliento positivo y negativo (tabla 35, pág. 160).

### 3.1.4. PACIENTES MENORES DE 55 AÑOS.

La prevalencia de la infección en estos pacientes fue del 72,2%. El test del aliento presentó tanto la sensibilidad como la especificidad del 100% para el diagnóstico de infección por *H. pylori* (Tabla 31, pág. 157). Al igual que ocurre con los grupos de edad anteriores, existe una mayor frecuencia de úlcera duodenal y una menor frecuencia de esofagitis en los pacientes que presentaron un test del aliento positivo. Tampoco se observaron diferencias en la ausencia de lesiones en la mucosa



---

esofagogastroduodenal en la endoscopia entre los pacientes con test del aliento positivo y negativo (tabla 37, pág. 161).

### **3.2. SEROLOGÍA.**

#### **3.2.1. TODOS LOS PACIENTES.**

La prevalencia de la infección en estos pacientes fue del 74,2%. La serología presentó una sensibilidad del 97,2 % y una especificidad del 73,5% para el diagnóstico de infección por *H. pylori* (Tabla 31, pág. 157). No se observaron diferencias en la frecuencia de úlcera gástrica, úlcera doble gástrica y duodenal, cáncer o ausencia de lesiones mucosas en relación con el resultado de la serología. Sin embargo, se observó una mayor frecuencia de úlcera duodenal en los pacientes con serología positiva (18,7% vs 10%) y una menor frecuencia de esofagitis (8,7% vs 20%) (Tabla 32, pág. 158).

#### **3.2.2. PACIENTES MENORES DE 45 AÑOS.**

La prevalencia de la infección en estos pacientes fue del 71,9%. La serología presentó una sensibilidad del 94,9 % y una especificidad del 91,3% para el diagnóstico de infección por *H. pylori* (Tabla 31, pág. 157). Al igual que ocurre con todos los pacientes con dispepsia, existe una mayor frecuencia de úlcera duodenal y una menor frecuencia de esofagitis en los pacientes que presentaron un resultado positivo en la serología. No hubo diferencias en ausencia de lesiones mucosas en la endoscopia entre los pacientes con resultado positivo y negativo en la serología (tabla 33, pág. 159).

#### **3.2.3. PACIENTES MENORES DE 50 AÑOS.**

La prevalencia de la infección en estos pacientes fue del 72,3%. La serología presentó una sensibilidad del 95,6 % y una especificidad del 88,5% para el diagnóstico de infección por *H. pylori* (Tabla 31, pág. 157). Tal como ocurre con todos los pacientes con dispepsia, existe una mayor frecuencia de úlcera duodenal y una menor frecuencia de esofagitis en los pacientes que presentaron un resultado positivo en la serología. Tampoco se observaron diferencias en la ausencia de lesiones mucosas en la endoscopia entre los pacientes con resultado positivo y negativo en la serología (tabla 35, pág. 160).

#### 3.2.4. PACIENTES MENORES DE 55 AÑOS.

La prevalencia de la infección en estos pacientes fue del 72,2%. La serología presentó una sensibilidad del 96,2 % y una especificidad del 86,7% para el diagnóstico de infección por *H. pylori* (Tabla 31, pág. 157). De forma semejante a lo que ocurre con los otros grupos de edad, en los pacientes con dispepsia, existe una mayor frecuencia de úlcera duodenal y una menor frecuencia de esofagitis en los pacientes que presentaron un resultado positivo en la serología. No hubo diferencias en ausencia de lesiones mucosas en la endoscopia entre los pacientes con resultado positivo y negativo en la serología (tabla 37, pág. 161).

### 3.3. ESTRATEGIAS “TEST Y ENDOSCOPIA” Y “TEST Y TRATAMIENTO” EN EL PACIENTE CON DISPEPSIA.

Si no se hubiera realizado la gastroscopia en los pacientes con dispepsia que son *H. pylori* negativos, no presentan signos de alarma y que no refieren ingesta de AINE los resultados por grupos de edad fueron:

#### 3.3.1. PACIENTES MENORES DE 45 AÑOS.

El test del aliento habría evitado únicamente 16 (8,4%) de las endoscopias en todos los pacientes con dispepsia, que es el 25% de los menores de 45 años; y se habría dejado sin diagnosticar 1 paciente con úlcera duodenal y 3 pacientes con esofagitis. Si la negatividad de *H. pylori* se hubiera basado en la serología se habrían evitado 15 (7,9%) de las endoscopias en todos los pacientes con dispepsia, que es 23% de los menores de 45 años; y se habrían dejado de diagnosticar 1 paciente con úlcera duodenal y 2 pacientes con esofagitis. Por otra parte, 37 (75,5%) con test del aliento positivo y 37 (74%) con serología positiva no habrían presentado lesiones en la endoscopia (Tabla 34, pág. 159). Estos resultados habrían orientado hacia tratamiento erradicador de *H. pylori* al 75% de los dispépticos menores de 45 años, sin síntomas de alarma y sin consumir AINE, según resultado del test de aliento, y de igual manera al 74% tras resultado de la serología (tabla 39, pág. 162).

---

### 3.3.2. PACIENTES MENORES DE 50 AÑOS.

El test del aliento habría evitado únicamente 19 (10%) de las endoscopias en todos los pacientes con dispepsia, que supone 25% de los menores de 50 años; y se habría dejado sin diagnosticar 1 paciente con úlcera duodenal y 4 pacientes con esofagitis. Si la negatividad de *H. pylori* se hubiera basado en la serología se habrían evitado 17 (8,9%) de las endoscopias en todos los pacientes con dispepsia, que es 23% de los menores de 50 años; y se habrían dejado de diagnosticar 1 paciente con úlcera duodenal y 2 pacientes con esofagitis. De igual forma, 39 (70,9%) con test del aliento positivo y 39 (68,4%) con serología positiva no habrían presentado lesiones en la endoscopia (Tabla 36, pág. 160). Estos datos hubieran inducido tratamiento erradicador, según resultado del test de aliento, al 71% de los pacientes con dispepsia menores de 50 años sin tener síntomas de alarma y sin tratamiento con AINE; y con las mismas características, tras hacer serología, se hubiera tratado al 68% (tabla 39, pág. 162).

### 3.3.3. PACIENTES MENORES DE 55 AÑOS.

El test del aliento habría evitado únicamente 23 (12%) de las endoscopias en todos los pacientes con dispepsia, y el 26% de los menores de 55 años; y se habría dejado sin diagnosticar 1 paciente con úlcera duodenal y 7 pacientes con esofagitis. Si la negatividad de *H. pylori* se hubiera basado en la serología se habrían evitado 20 (10,5%) de las endoscopias en todos los pacientes con dispepsia, que supone 23% de los menores de 55 años; y se habrían dejado de diagnosticar 1 paciente con úlcera duodenal y 4 pacientes con esofagitis. En este grupo, 43 (68,3%) con test del aliento positivo y 43 (65,2%) con serología positiva no habrían presentado lesiones en la endoscopia (Tabla 38, pág. 161). Estos datos conducirían a erradicar *H. pylori*, por ser positivo el test de aliento, al 68% de los dispépticos menores de 55 años que no son tratados con AINE ni tienen síntomas de alarma; y por ser positiva la serología, al 65% del mismo grupo de pacientes (tabla 39, pág. 162).

**Tabla 8:** Características demográficas.

	POBLACIÓN	MUESTRA	CONTROLES
Tamaño	895	314	112
Edad media	54.8 (±18)	54.1 (±18)	54 (±18)
Hombres	50.9 %	46.5 %	44.6 %
Mujeres	49.1 %	53.5 %	55.4 %

**Tabla 9:** Diagnóstico endoscópico de la población del estudio y de la muestra de pacientes.

<b>Diagnóstico endoscopia</b>	<b>Población (n=895)</b>		<b>Pacientes (n=314)</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Sin hallazgos patológicos	530	59,2	193	61,5
Úlcera péptica	149	16,7	57	18,2
Esofagitis	85	9,5	41	13,1
LAMG	38	4,2	7	2,2
Esófago de Barrett	25	2,8	5	1,6
Pólipos adenomatosos	25	2,8	7	2,2
Cáncer gástrico	16	1,8	3	1
Cáncer esófago	2	0,2	-	
Otros	25	2,7	1	0,3

LAMG: Lesiones agudas mucosa gástrica.

**Tabla 10:** Características clínicas de los pacientes de la muestra.

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Habito tabáquico</b>	91	29
<b>Antecedentes</b>		
- Úlcera péptica	69	22
- Hemorragia digestiva	38	12,1
- Enfermedad osteoarticular	12	3,8
- Enfermedad cardiovascular	15	4,8
- EPOC	17	5,4
<b>Tratamiento</b>		
- Acido acetilsalicílico	103	32,8
- AINE	67	21,3
- Antagonistas del calcio	16	5,1
- Nitritos	8	2,5
- Antisecretores anti-H2	53	16,9
- Inhibidores bomba protones	80	25,5
- Antibióticos	20	6,4

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

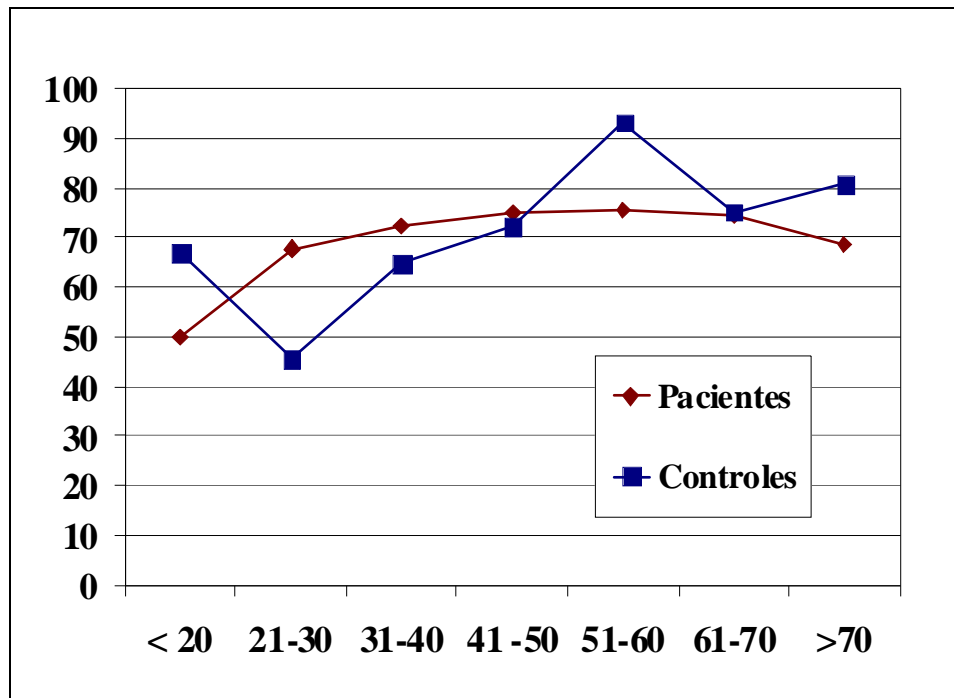
AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Tabla 11: Prevalencia de la infección por *H. pylori* en relación con los diferentes test diagnósticos.

	n	%
<b>Test invasivos</b>		
Test ureasa	193	61,5
Histología		
Cuerpo	171	54,5
Antro	191	60,8
Ambas	200	63,7
Cultivo	196	62,4
<b>Test no invasivos</b>		
Test aliento	219	69,7
Serología IgG	239	76,1
<b>Global*</b>	<b>225</b>	<b>71,7</b>

\*Global: Dos test positivos y/o cultivo positivo.

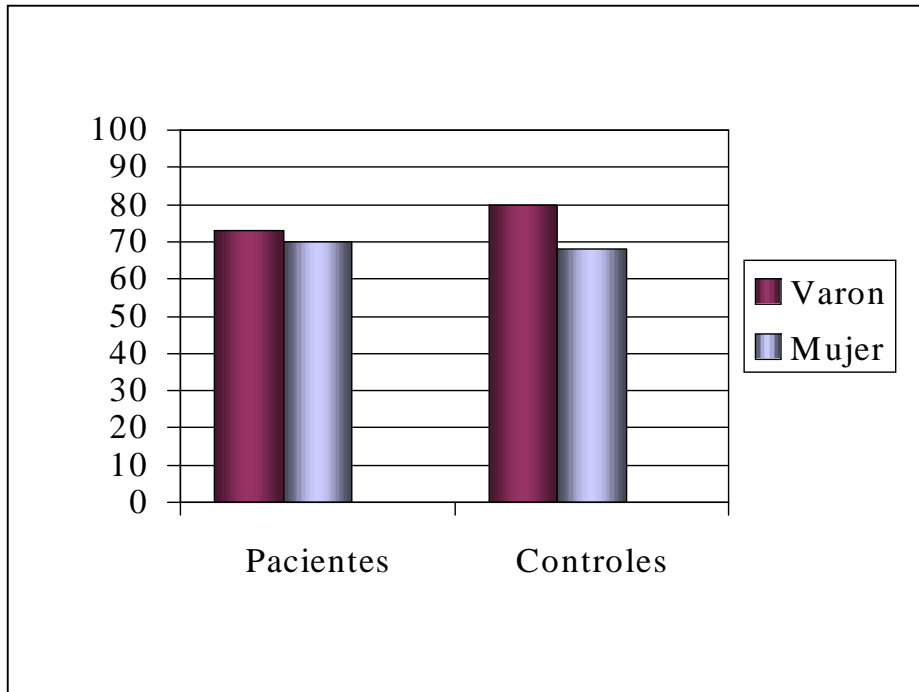
**Figura 2:** Infección por *H. pylori* en relación con la edad.



	Edad						
	< 20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	>70
<b>Pacientes</b>	4	21	34	36	31	49	50
(%)	(50)	(67,7)	(72,3)	(75)	(75,6)	(74,2)	(68,5)
<b>Controles<sup>1</sup></b>	2	5	11	13	14	15	21
(%)	(66,7)	(45,5)	(64,7)	(72,2)	(93,3)	(75)	(80,8)

<sup>1</sup> Diagnostico mediante test del aliento con Urea-13C.

**Figura 3:** Infección por *H. pylori* (%) en relación con el sexo.





**Tabla 12:** Prevalencia de la infección por *H. pylori* en relación con los hallazgos de la endoscopia.

	Normal (n=194)	Úlcera duodenal (n=41)	Úlcera gástrica (n=13)	Úlcera gastroduode. (n=3)	Esofagitis <sup>1</sup> (n=46)	Resto <sup>2</sup> (n=17)
<b>Test invasivos</b>						
Test ureasa	118 (60,8%)	35 (74,5%)	10 (21,3%)	2 (4,3%)	21 (45,7%)	7 (41,2%)
Histología						
Cuerpo	101 (52,1%)	29 (67,4%)	11 (25,6%)	3 (7%)	19 (41,3%)	8 (47,1%)
Antro	115 (59,3%)	34 (70,8%)	11 (22,9%)	3 (6,3%)	20 (43,5%)	8 (47,1%)
Ambas	119 (61,3%)	35 (70%)	12 (24%)	3 (6%)	21 (45,7%)	10 (58,8%)
Cultivo	122 (62,9%)	35 (74,4%)	10 (21,3%)	2 (4,2%)	22 (47,8%)	9 (52,9%)
<b>T no invasivos</b>						
Test aliento	136 (70,1%)	35 (70%)	12 (24%)	3 (6%)	22 (47,8%)	11 (64,7%)
Serología	145 (75,5%)	36 (69,2%)	13 (25%)	3 (5,7%)	31 (68,9%)	12 (70,6%)
<b>Global<sup>3</sup></b>	<b>139</b> <b>(71,6%)</b>	<b>37</b> <b>(90,2%)<sup>≈</sup></b>	<b>12</b> <b>(92,3%)<sup>#</sup></b>	<b>3</b> <b>(100%)<sup>∞</sup></b>	<b>24</b> <b>(52,2%)*</b>	<b>11</b> <b>(64,7%)</b>

<sup>1</sup>Esofagitis: Incluye también pacientes con esófago de Barrett.

<sup>2</sup>Resto: Incluye pacientes con LAMG (lesiones agudas de mucosa gástrica), pólipos adenomatosos gástricos y cáncer.

<sup>3</sup>Dos test positivos y/o cultivo positivo.

<sup>≈</sup> p < 0,05 vs gastroscopia normal; OR 3,6; 95% IC = (1,2 – 10,6).

<sup>#</sup> p = 0,2 no significativa vs gastroscopia normal.

<sup>∞</sup> p = no significativa vs gastroscopia normal.

<sup>\*</sup> p < 0,05 vs gastroscopia normal; OR = 0,4; 95% IC = 0,2 – 0,8.

**Tabla 13:** Sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) de los diferentes test diagnósticos cuando se analizan todos los pacientes (n=314).

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
<b>Test invasivos</b>				
Test ureasa	192/225 (85,3%)	88/89 (98,9%)	99,5%	72,6%
<b>Histología</b>				
Cuerpo	170/225 (75,6%)	88/89 (98,9%)	99,4%	61,5%
Antro	189/225 (84%)	87/89 (97,8%)	99%	70,6%
Ambos	198/225 (88%)	87/89 (98%)	99%	76%
Cultivo	196/225 (87,1%)	89/89 (100%)	100%	75,3%
<b>Test no invasivos</b>				
Test aliento	219/225 (97,3%)	89/89 (100%)	100%	93,6%
Serología IgG	213/221 (96,4%)	63/89 (70,8%)	89,3%	88,5%

Para el cálculo de los valores predictivos se ha asumido como prevalencia de infección por *H. pylori* 71,7%.

**Tabla 14:** Sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de los diferentes test diagnósticos cuando se analizan los pacientes con gastroscopia normal (n=194).

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
<b>Test invasivos</b>				
Test ureasa	117/139 (85 %)	55/55 (100%)	100%	72%
<b>Histología</b>				
Cuerpo	100/139 (72%)	55/55 (100%)	100%	59%
Antro	113/139 (82%)	54/55 (98%)	99%	68%
Ambos	117/139 (85%)	54/55 (98%)	98%	72%
Cultivo	122/139 (88%)	55/55 (100%)	100%	77%
<b>Test no invasivos</b>				
Test aliento	136/139 (97,8%)	55/55 (100 %)	100%	94,9%
Serología IgG	133/136 (98%)	44/55(80%)	92%	93%

Para el cálculo de los valores predictivos se ha asumido como prevalencia de infección por *H. pylori* 71%.

**Tabla 15:** Sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de los diferentes test diagnósticos cuando se analizan los pacientes con úlcera péptica (n=57).

	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>Test invasivos</b>				
Test ureasa	46/51 (90%)	5/6 (83%)	98%	50%
Histología				
Cuerpo	42/51 (89%)	5/6 (83%)	97%	36%
Antro	47/51 (92%)	5/6 (83%)	98%	56%
Ambos	49/51 (96%)	5/6 (83%)	98%	72%
Cultivo	43/51 (84%)	6/6 (100%)	100%	43%
<b>Test no invasivos</b>				
Test aliento	50/51 (98%)	6/6 (100%)	100%	86,1%
Serología IgG	47/50 (94%)	2/5 (33%)	92%	39%

Para el cálculo de los valores predictivos se ha asumido como prevalencia de infección por *H. pylori* 89%.

**Tabla 16:** Sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de los diferentes test diagnósticos cuando se analizan los pacientes con esofagitis (n=46).

	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>Test invasivos</b>				
Test ureasa	21/24 (87%)	22/22 (100%)	100%	88%
Histología				
Cuerpo	19/24 (52%)	22/22 (100%)	100%	81%
Antro	20/24 (83%)	22/22 (100%)	100%	84%
Ambos	21/24 (87%)	22/22 (100%)	100%	88%
Cultivo	22/24 (92%)	22/22 (100%)	100%	92%
<b>Test no invasivos</b>				
Test aliento	22/24 (92%)	22/22 (100%)	100%	91,7%
Serología IgG	22/23 (96%)	13/22 (59%)	72%	93%

VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo

Para el cálculo de los valores predictivos se ha asumido como prevalencia de infección por *H. pylori* 52%.

**Tabla 17:** Sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de los diferentes test diagnósticos cuando se analizan los pacientes con dispepsia funcional (n=120).

	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>Test invasivos</b>				
Test ureasa	78/89 (88%)	31/31 (100%)	100%	74%
Histología				
Cuerpo	65/89 (73%)	31/31 (100%)	100%	56%
Antro	74/89 (83%)	30/31 (97%)	99%	66%
Ambos	76/89 (85%)	30/31 (97%)	99%	69%
Cultivo	78/89 (88%)	31/31 (100%)	100%	74%
<b>Test no invasivos</b>				
Test aliento	87/89 (98%)	31/31 (100%)	100%	94,1%
Serología IgG	87/89 (98%)	26/31 (84%)	95%	93%

Para el cálculo de los valores predictivos se ha asumido como prevalencia de infección por *H. pylori* 74%.

**Tabla 18:** Sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de los diferentes test diagnósticos cuando se analizan los pacientes con dispepsia orgánica (n=70).

	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>Test invasivos</b>				
Test ureasa	46/52 (88%)	18/18 (100%)	100%	75%
Histología				
Cuerpo	43/52 (83%)	17/18 (94%)	98%	65%
Antro	48/52 (92%)	17/18 (94%)	98%	81%
Ambos	50/52 (96%)	17/18 (94%)	98%	89%
Cultivo	43/52 (83%)	18/18 (100%)	100%	67%
<b>Test no invasivos</b>				
Test aliento	51/52 (98%)	18/18 (100%)	100%	95,7%
Serología IgG	50/52 (96%)	10/18 (56%)	86%	83%

Para el cálculo de los valores predictivos se ha asumido como prevalencia de infección por *H. pylori* 74%.

**Tabla 19:** Sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de los diferentes test diagnósticos cuando se analizan los pacientes con ERGE sin esofagitis (n=34).

	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>Test invasivos</b>				
Test ureasa	20/25 (80%)	9/9 (100%)	100%	64%
Histología				
Cuerpo	18/25 (72%)	9/9 (100%)	100%	56%
Antro	20/25 (80%)	9/9 (100%)	100%	64%
Ambos	22/25 (88%)	9/9 (100%)	100%	75%
Cultivo	21/25 (84%)	9/9 (100%)	100%	69%
<b>Test no invasivos</b>				
Test aliento	24/25 (96%)	9/9 (100%)	100%	95,1%
Serología IgG	24/24 (100%)	5/9(56%)	86%	100%

Para el cálculo de los valores predictivos se ha asumido como prevalencia de infección por *H. pylori* 73%.

**Tabla 20:** Sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de los diferentes test diagnósticos cuando se analizan los pacientes con ERGE con esofagitis (n=41).

	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>Test invasivos</b>				
Test ureasa	17/20 (85%)	21/21 (100%)	100%	87%
Histología				
Cuerpo	16/20 (80%)	21/21 (100%)	100%	84%
Antro	16/20 (80%)	21/21 (100%)	100%	84%
Ambos	17/20 (85%)	21/21 (100%)	100%	87%
Cultivo	18/20 (90%)	21/21 (100%)	100%	91%
<b>Test no invasivos</b>				
Test aliento	18/20 (90%)	21/21 (100%)	100%	91,2%
Serología IgG	19/20 (95%)	13/21(62%)	70%	92%

Para el cálculo de los valores predictivos se ha asumido como prevalencia de infección por *H. pylori* 49%.

**Tabla 21:** Falsos positivos y negativos de los test diagnósticos de la infección por *H. pylori*.

	<b>Falsos positivos</b>	<b>Falsos negativos</b>
<b>Test invasivos</b>		
Test ureasa	1/89 (1,1%)	33/225 (14,7%)
Histología		
Cuerpo	1/89 (1,1%)	55/225 (24,4%)
Antro	2/89 (2,2%)	36/225 (16%)
Antro y cuerpo	2/89 (2,2%)	27/225 (12%)
Cultivo	0/89 (0%)	29/225 (12,9%)
<b>Test no invasivos</b>		
Test aliento	0/89 (0%)	6/225(2,7%)
Serología	26/89 (29,2%)	8/225 (3,6%)

Tabla 22. Porcentajes de pacientes **infectados** con resultados de pruebas **falso negativo** (FN) en relación con tratamiento farmacológico concomitante.

	CULTIVO		T. UREASA		HISTOLOGÍA CUERPO	HISTOLOGÍA ANTRO	T. ALIENTO
FNt n=225	29 (12%)		33 (14%)		55 (24%)	36 (16%)	6 (2%)
IBP si n=60	14 (23%)	*	19 (31%)	*	19 (31%)	17 (28%)	3 (5%)
IBP no n=165	15 (9%)		14 (8%)		36 (21%)	19 (11%)	3 (1%)
AB si n=13	0 (0%)		1 (7%)		2 (15%)	0 (0%)	0 (0%)
AB no n=212	29 (13%)		32 (15%)		53 (25%)	36 (16%)	6 (2%)
a-H2 si n=41	4 (9%)		4 (9%)		13 (31%)	7 (17%)	2 (4%)
a-H2 no n=184	25 (13%)		29 (15%)		42 (22%)	29 (15%)	4 (2%)

-FNt: Falsos negativos de todos los infectados (n =225), global de cada prueba.

-IBP: Tomaron inhibidores de la bomba de protones el mes anterior a la prueba.

-AB: Tomaron antibióticos el mes anterior a la prueba.

-Anti-H2 y a-H2: Tomaron inhibidores de receptores histamínicos H2 el mes anterior a la prueba.

-\*:  $p < 0,01$  (la toma de IBP en el mes previo se asocia con una mayor frecuencia de falsos negativos en cultivo, test rápido de ureasa e histología de antro). En el resto de grupos la diferencia estadística no es significativa.

**Tabla 23:** Falsos negativos del test de ureasa. Características clínicas de los pacientes con infección por *H. pylori* en relación con el resultado del test de ureasa.

	Pacientes (n=314)	Pacientes con infecc. por <i>H. pylori</i>		p
		T. ureasa negati (n=33)	T ureasa positiv (n=192)	
<b>Edad (+/- DS)</b>	54,1 (18,1)	64,8 (15,2)	52,5 (17,2)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sexo varón (%)</b>	146 (46,5)	15 (45,5)	92 (47,9)	NS
<b>Historia ulcerosa (%)</b>	69 (22)	10 (31,3)	49 (25,5)	NS
<b>Tabaco (%)</b>	91 (29)	3 (9,1)	65 (33,9)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Tratamiento</b>				
<b>Aspirina (%)</b>	103 (32,8)	7 (21,2)	58 (30,2)	NS
<b>AINE (%)</b>	67 (21,3)	9 (27,3)	39 (20,3)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Ca antagonista (%)</b>	16 (5,1)	4 (12,1)	4 (2,1)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Nitritos (%)</b>	8 (2,5)	3 (9,1)	2 (1)	NS
<b>AntiH2 (%)</b>	53 (16,9)	4 (12,1)	37 (19,3)	NS
<b>IBP (%)</b>	80 (25,5)	19 (57,6)	41 (21,4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Antibióticos (%)</b>	20 (6,4)	1 (3)	12 (6,3)	NS
<b>Atrofia-metaplasia</b>	38 (12,2)	9 (27,3)	11 (5,7)	<b>&lt;0,001</b>

**AINE:** Antiinflamatorios no esteroideos

**Ca antagonistas:** Inhibidores de los canales del calcio

**AntiH2:** Antisecretores anti-receptor histamina 2

**IBP:** Inhibidor de la bomba de protones

**NS:** Diferencias no significativas.



**Tabla 24:** Falsos negativos de la histología de cuerpo. Características clínicas de los pacientes con infección por *H. pylori* en relación con el resultado de la histología de cuerpo.

	Pacientes (n=314)	Pacientes con infecc. por <i>H. pylori</i>		p
		Histología neg (n=55)	Histología pos (n=170)	
<b>Edad (+/- DS)</b>	54,1 (18,1)	53,2 (17,3)	54,7 (17,5)	NS
<b>Sexo varón (%)</b>	146 (46,5)	28 (50,9)	79 (46,5)	NS
<b>Historia ulcerosa (%)</b>	69 (22)	13 (23,6)	46 (27,1)	NS
<b>Tabaco (%)</b>	91 (29)	19 (34,5)	49 (28,8)	NS
<b>Tratamiento</b>				
<b>Aspirina (%)</b>	103 (32,8)	17 (30,9)	48 (28,2)	NS
<b>AINE (%)</b>	67 (21,3)	9 (16,4)	39 (22,9)	NS
<b>Ca antagonista (%)</b>	16 (5,1)	2 (3,6)	6 (3,5)	NS
<b>Nitritos (%)</b>	8 (2,5)	2 (3,6)	3 (1,8)	NS
<b>AntiH2 (%)</b>	53 (16,9)	13 (23,6)	28 (16,5)	NS
<b>IBP (%)</b>	80 (25,5)	19 (34,5)	41 (24,1)	NS
<b>Antibióticos (%)</b>	20 (6,4)	2 (3,6)	11 (6,5)	NS
<b>Atrofia-metaplasia</b>	38 (12,2)	3 (5,5)	17 (10)	NS

**AINE:** Antiinflamatorio no esteroideo

**Ca antagonistas:** Inhibidores de los canales del calcio

**AntiH2:** Antisecretores anti-receptor histamina 2

**IBP:** Inhibidor de la bomba de protones

**NS:** Diferencias no significativas.

**Tabla 25:** Falsos negativos de la histología de antro. Características clínicas de los pacientes con infección por *H. pylori* en relación con el resultado de la histología de antro.

	Pacientes (n=314)	Pacientes con infecc. por <i>H. pylori</i>		p
		Histología neg. (n=36)	Histología pos. (n=189)	
<b>Edad (+/- DS)</b>	54,1 (18,1)	58,2 (16,8)	53,6 (17,5)	NS
<b>Sexo varón (%)</b>	146 (46,5)	20 (55,6)	87 (46)	NS
<b>Historia ulcerosa (%)</b>	69 (22)	11 (30,6)	48 (25,4)	NS
<b>Tabaco (%)</b>	91 (29)	11 (30,6)	57 (30,2)	NS
<b>Tratamiento</b>				
<b>Aspirina (%)</b>	103 (32,8)	11 (30,6)	54 (28,6)	NS
<b>AINE (%)</b>	67 (21,3)	6 (16,7)	42 (22,2)	NS
<b>Ca antagonista (%)</b>	16 (5,1)	3 (8,3)	5 (2,6)	NS
<b>Nitritos (%)</b>	8 (2,5)	3 (8,3)	2 (1,1)	<b>P&lt;0,05</b>
<b>AntiH2 (%)</b>	53 (16,9)	7 (19,4)	34 (18)	NS
<b>IBP (%)</b>	80 (25,5)	17 (47,2)	43 (22,8)	<b>P&lt;0,01</b>
<b>Antibióticos (%)</b>	20 (6,4)	-	13 (6,9)	NS
<b>Atrofia-metaplasia</b>	38 (12,2)	8 (22,2)	12 (6,3)	<b>P&lt;0,01</b>

**AINE:** Antiinflamatorio no esteroideo

**Ca antagonistas:** Inhibidores de los canales del calcio

**AntiH2:** Antisecretores anti-receptor histamina 2

**IBP:** Inhibidor de la bomba de protones

**NS:** Diferencias no significativas.

**Tabla 26:** Falsos negativos del cultivo microbiológico. Características clínicas de los pacientes con infección por *H. pylori* en relación con el resultado del cultivo.

	Pacientes (n=314 )	Pacientes con infecc. por <i>H. pylori</i>		p
		Cultivo negativ (n=29)	Cultivo positiv (n=196)	
<b>Edad (+/- DS)</b>	54,1 (18,1)	61,4 (17,7)	53,3 (17,2)	<b>P&lt;0,05</b>
<b>Sexo varón (%)</b>	146 (46,5)	16 (55,2)	91 (46,4)	NS
<b>Historia ulcerosa (%)</b>	69 (22)	8 (27,6)	51 (26)	NS
<b>Tabaco (%)</b>	91 (29)	6 (20,7)	62 (31,6)	NS
<b>Tratamiento</b>				
<b>Aspirina (%)</b>	103 (32,8)	6 (20,7)	59 (30,1)	NS
<b>AINE (%)</b>	67 (21,3)	9 (31)	39 (19,9)	NS
<b>Ca antagonista (%)</b>	16 (5,1)	2 (6,9)	6 (3,1)	NS
<b>Nitritos (%)</b>	8 (2,5)	1 (3,4)	4 (2)	NS
<b>AntiH2 (%)</b>	53 (16,9)	4 (13,8)	37 (18,9)	NS
<b>IBP (%)</b>	80 (25,5)	14 (48,3)	46 (23,5)	<b>P&lt;0,01</b>
<b>Antibióticos (%)</b>	20 (6,4)	-	13 (6,6)	NS
<b>Atrofia-metaplasia</b>	38 (12,2)	5 (17,2)	15 (7,7)	NS

**AINE:** Antiinflamatorios no esteroideos

**Ca antagonistas:** Inhibidores de los canales del calcio

**AntiH2:** Antisecretores anti-receptor histamina 2

**IBP:** Inhibidor de la bomba de protones

**NS:** Diferencias no significativas.

**Tabla 27:** Falsos negativos del test del aliento. Características clínicas de los pacientes con infección por *H. pylori* en relación con el resultado del test del aliento.

	Pacientes (n=314 )	Pacientes con infecc. por <i>H. pylori</i>		p
		Test aliento neg (n=6)	Test aliento pos (n=219)	
<b>Edad (+/- DS)</b>	54,1 (18,1)	67,2 (13,7)	54 (17,4)	NS
<b>Sexo varón (%)</b>	146 (46,5)	4 (66,7)	103 (47)	NS
<b>Historia ulcerosa (%)</b>	69 (22)	3 (50)	56 (25,6)	NS
<b>Tabaco (%)</b>	91 (29)	-	68 (31,1)	NS
<b>Tratamiento</b>				
<b>Aspirina (%)</b>	103 (32,8)	2 (33,3)	63 (28,8)	NS
<b>AINE (%)</b>	67 (21,3)	-	48 (21,9)	NS
<b>Ca antagonista (%)</b>	16 (5,1)	1 (16,7)	7 (3,2)	NS
<b>Nitritos (%)</b>	8 (2,5)	1 (16,7)	4 (1,8)	NS
<b>AntiH2 (%)</b>	53 (16,9)	2 (33,3)	39 (17,8)	NS
<b>IBP (%)</b>	80 (25,5)	3 (50)	57 (26)	NS
<b>Antibióticos (%)</b>	20 (6,4)	-	13 (5,9)	NS
<b>Atrofia-metaplasia</b>	38 (12,2)	2 (33,3)	18 (8,2)	NS

**AINE:** Antiinflamatorio no esteroideo

**Ca antagonistas:** Inhibidores de los canales del calcio

**AntiH2:** Antisecretores anti-receptor histamina-2

**IBP:** Inhibidor de la bomba de protones

**NS:** Diferencias no significativas.

**Tabla 28:** Características clínicas de los pacientes con resultado falso negativo en el test del aliento.

	<b>Edad</b>	<b>Sexo</b>	<b>Tabaco</b>	<b>H<sup>a</sup> ulcera<sup>1</sup></b>	<b>Anti-H2</b>	<b>IBP<sup>2</sup></b>	<b>Antibióticos</b>	<b>Atrofia</b>
<b>1</b>	68	V	No	<b>Si</b>	<b>Si</b>	No	No	<b>Si</b>
<b>2</b>	76	M	No	No	No	<b>Si</b>	No	<b>Si</b>
<b>3</b>	40	V	No	No	No	No	No	No
<b>4</b>	77	V	No	No	No	<b>Si</b>	No	No
<b>5</b>	70	V	No	<b>Si</b>	<b>Si</b>	No	No	No
<b>6</b>	72	M	No	<b>Si</b>	No	<b>Si</b>	No	No

<sup>1</sup> H<sup>a</sup> Ulcera: Historia previa de ulcera péptica

<sup>2</sup> IBP: Toma de inhibidores de la bomba de protones en el mes previo.

**Tabla 29:** Pacientes con resultado falso negativo en el test del aliento. Resultado del resto de los test diagnósticos.

	<b>Histología</b>		<b>Test ureasa</b>	<b>Cultivo</b>	<b>Serología</b>	<b>Test aliento (cuantitativo)</b>
	<b>Antro</b>	<b>Cuerpo</b>				
<b>1</b>	+	+	+	+	+	0,3
<b>2</b>	-	-	-	+	+	0,9
<b>3</b>	-	-	-	+	-	0,7
<b>4</b>	+	-	-	-	+	3
<b>5</b>	-	-	-	+	+	1,6
<b>6</b>	-	-	-	+	+	3

**Tabla 30:** Falsos positivos de la serología. Características clínicas de los pacientes sin infección por *H. pylori* en relación con el resultado de la serología.

	Pacientes (n=314 )	Pacientes sin infecc. por <i>H. pylori</i>		p
		Serología positiv (n=26)	Serología negativ (n=63)	
<b>Edad (+/- DS)</b>	54,1 (18,1)	62,7 (17,4)	50 (19,7)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Sexo varón (%)</b>	146 (46,5)	11 (42,3)	28 (44,4)	NS
<b>H<sup>a</sup> ulcerosa (%)</b>	69 (22)	5 (19,2)	5 (7,9)	NS
<b>Tabaco (%)</b>	91 (29)	3 (11,5)	20 (31,7)	NS
<b>Tratamiento</b>				
<b>Aspirina (%)</b>	103 (32,8)	13 (50)	25 (39,7)	NS
<b>AINE (%)</b>	67 (21,3)	3 (11,5)	16 (25,4)	NS
<b>Ca antagonista (%)</b>	16 (5,1)	5 (19,2)	3 (4,8)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Nitritos (%)</b>	8 (2,5)	1 (3,8)	2 (3,2)	NS
<b>AntiH2 (%)</b>	53 (16,9)	6 (23,1)	6 (9,5)	NS
<b>IBP (%)</b>	80 (25,5)	9 (34,6)	11 (17,5)	NS
<b>Antibióticos (%)</b>	20 (6,4)	2 (7,7)	5 (7,9)	NS
<b>Atrofia-metaplasia (%)</b>	38 (12,2)	10 (40)	8 (12,9)	<b>&lt;0,01</b>

**AINE:** Antiinflamatorio no esteroideo

**Ca antagonistas:** Inhibidores de los canales del calcio

**AntiH2:** Antisecretores anti-receptor histamina 2

**IBP:** Inhibidor de la bomba de protones

**NS:** Diferencias no significativas.

**Tabla 31:** Sensibilidad y especificidad del test del aliento y de la serología para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en los pacientes con dispepsia.

	TODOS LOS PACIENTES (N=190)		PACIENTES ≤ 45AÑOS (N=82)		PACIENTES ≤ 50 AÑOS (N=94)		PACIENTES ≤ 55AÑOS (N=108)	
	Sensib	Especif	Sensib	Especif	Sensib	Especif	Sensib	Especif
T aliento (%)	138 / 141 97,9 %	49 / 49 100 %	59 / 59 100 %	23 / 23 100 %	68 / 68 100%	26 / 26 100%	78 / 78 100%	30 / 30 100%
Serología (%)	137 / 141 97,2 %	36 / 49 73,5 %	56 / 59 94,9 %	21 / 23 91,3 %	65 / 68 95,6%	23 / 26 88,5%	75 / 78 96,2%	26 / 30 86,7%

Prevalencia de *H pylori*:

- ◆ 141 / 190 (74,2%) en todos los pacientes
- ◆ 59 / 82 (71,95 %) en los pacientes ≤ 45 años
- ◆ 68 / 94 (72,3 %) en los pacientes ≤ 50 años
- ◆ 78 / 108 (72,2 %) en los pacientes ≤ 55 años.

**Tabla 32:** Hallazgos de la endoscopia en los pacientes con dispepsia en relación con el diagnóstico de la infección por *H. pylori* por Test del aliento y Serología.

	Test del aliento		Serología	
	NEG (n=52)	POS (n=138)	NEG (n=40)	POS (n=150)
Normal (%)	33 (64,7)	87 (63)	28 (70)	92 (61,3)
U Duodenal (%)	4 (7,7)	28 (20,1)	4 (10)	28 (18,7)
U Gástrica (%)	1 (1,9)	8 (5,8)	-	9 (6)
U D + U G (%)	-	3 (2,2)	-	3 (2)
Esofagitis (%)	14 (26,9)	7 (5,1)	8 (20)	13 (8,7)
Cáncer (%)	-	1 (0,7)	-	1 (0,7)
Otros (%)	-	4 (2,9)	-	4 (2,7)

UD + U G: Úlcera duodenal y gástrica.



**Tabla 33:** Hallazgos de la endoscopia en los pacientes con dispepsia menores o igual a 45 años en relación con el diagnóstico de la infección por *H. pylori* por Test del aliento y Serología.

	Test del aliento		Serología	
	NEG (n=23)	POS (n=59)	NEG (n=24)	POS (n=58)
Normal	17 (73,9%)	43 (72,9%)	18 (75%)	42 (72,4%)
U Duodenal	1 (4,3%)	12 (20,3%)	2 (8,3%)	11 (19%)
U Gástrica	-	2 (3,4%)	-	2 (3,4%)
U D + U G	-	1 (1,7%)	-	1 (1,7%)
Esofagitis	5 (21,7%)	-	4 (16,7%)	1 (1,7%)
Cáncer	-	-	-	-
Otros	-	1 (1,7%)	-	1 (1,7%)

UD + U G: Úlcera duodenal y gástrica.

**Tabla 34:** “Test y endoscopia”: Valor diagnóstico del test del aliento y serología para predecir la existencia de lesiones gastroduodenales en pacientes  $\leq 45$  años con dispepsia, sin síntomas de alarma y sin consumo habitual de AINE.

	Test del aliento		Serología	
	NEG (n=16)	POS (n=49)	NEG (n=15)	POS (n=50)
Normal	12 (75%)	37 (75,5%)	12 (80%)	37 (74%)
U Duodenal	1 (6,3%)	9 (18,4%)	1 (6,7%)	9 (18%)
U Gástrica	-	1 (2%)	-	1 (2%)
U D + U G	-	1 (2%)	-	1 (2%)
Esofagitis	3 (18,8%)	-	2 (13,3%)	1 (2%)
Cáncer	-	-	-	-
Otros	-	1 (2%)	-	1 (2%)

UD + U G: Úlcera duodenal y gástrica.

**Tabla 35:** Hallazgos de la endoscopia en los pacientes con dispepsia menores o igual a 50 años en relación con el diagnóstico de la infección por *H. pylori* por test de aliento y serología.

	Test del aliento		Serología	
	NEG (n=26)	POS (n=68)	NEG (n=26)	POS (n=68)
Normal	19 (73%)	47 (69,1%)	20 (76,9%)	46 (67,6%)
U Duodenal	1 (3,8%)	17 (25%)	2 (7,7%)	16 (23,5%)
U Gástrica	-	2 (2,9%)	-	2 (2,9%)
U D + U G	-	1 (1,5%)	-	1 (1,5%)
Esofagitis	6 (23,1%)	-	4 (15,4%)	2 (2,9%)
Cáncer	-	-	-	-
Otros	-	1 (1,5%)	-	1 (1,5%)

UD + U G: Úlcera duodenal y gástrica.

**Tabla 36:** “Test y endoscopia”: Valor diagnóstico del test del aliento y serología para predecir la existencia de lesiones gastroduodenales en pacientes  $\leq 50$  años con dispepsia, sin síntomas de alarma y sin consumo habitual de AINE.

	Test del aliento		Serología	
	NEG (n=19)	POS (n=55)	NEG (n=17)	POS (n=57)
Normal	14 (73,7%)	39 (70,9%)	14 (82,4%)	39 (68,4%)
U Duodenal	1 (5,3%)	13 (23,6%)	1 (5,9%)	13 (22,8%)
U Gástrica	-	1 (1,8%)	-	1 (1,8%)
U D + U G	-	1 (1,8%)	-	1 (1,8%)
Esofagitis	4 (21,1%)	-	2 (11,8%)	2 (3,5%)
Cáncer	-	-	-	-
Otros	-	1 (1,8%)	-	1 (1,8%)

UD + U G: Úlcera duodenal y gástrica.

**Tabla 37:** Hallazgos de la endoscopia en los pacientes con dispepsia menores o igual a 55 años en relación con el diagnóstico de la infección por *H. pylori* por Test del aliento y Serología.

	Test del aliento		Serología	
	NEG (n=30)	POS (n=78)	NEG (n=29)	POS (n=79)
Normal	20 (66,7%)	51 (65,4%)	21 (72,4%)	50 (63,3%)
U Duodenal	1 (3,3%)	20 (25,6%)	2 (6,9%)	19 (24,1%)
U Gástrica	-	3 (3,8%)	-	3 (3,8%)
U D + U G	-	1 (1,3%)	-	1 (1,3%)
Esofagitis	9 (30%)	1 (1,3%)	6 (20,7%)	4 (5,1%)
Cáncer	-	-	-	-
Otros	-	2 (2,6%)	-	2 (2,5%)

UD + U G: Úlcera duodenal y gástrica.

**Tabla 38:** “Test y endoscopia”: Valor diagnóstico del test del aliento y serología para predecir la existencia de lesiones gastroduodenales en pacientes  $\leq 55$  años con dispepsia, sin síntomas de alarma y sin consumo habitual de AINE.

	Test del aliento		Serología	
	NEG (n=23)	POS (n=63)	NEG (n=20)	POS (n=66)
Normal	15 (65,2%)	43 (68,3%)	15 (75%)	43 (65,2%)
U Duodenal	1 (4,3%)	15 (23,8%)	1 (5%)	15 (22,7%)
U Gástrica	-	2 (3,2%)	-	2 (3%)
U D + U G	-	1 (1,6)	-	1 (1,5%)
Esofagitis	7 (30,4%)	-	4 (20%)	3 (4,5%)
Cáncer	-	-	-	-
Otros	-	2 (3,2%)	-	2 (3%)

UD + U G: Úlcera duodenal y gástrica.

**Tabla 39:** Estrategia “prueba y tratamiento” en pacientes con dispepsia, sin síntomas de alarma y sin consumo habitual de AINE.

	≤ 45 años (n = 65 )		≤ 50 años (n = 74)		≤ 55 años (n = 86)	
	T aliento Neg. 16 Pos. 49	Serología Neg. 15 Pos. 50	T aliento Neg. 19 Pos. 55	Serología Neg.17 Pos. 57	T aliento Neg. 23 Pos. 63	Serología Neg. 20 Pos. 66
1- Test NEGAT Todos dispépticos (Endoscop. q se hubieran evitado)	16/190 (8,4%)	15/190 (8%)	19/190 (10%)	17/190 (9%)	23/190 (12%)	20/190 (10,5%)
2- Test NEGAT grupos edad (Endoscop. q se hubieran evitado)	16/65 (25%)	15/65 (23%)	19/74 (25%)	17/74 (23%)	23/86 (26%)	20/86 (23%)
3- Test NEGAT Úlceras no diagnosticadas	1/16 (6,3%)	1/15 (6,7%)	1/19 (5,3%)	1/17 (6%)	1/23 (4,3%)	1/20 (5%)
4- Test NEGAT Esofagitis no diagnosticadas	3/16 (18%)	2/15 (13%)	4/19 (21%)	2/17 (12%)	7/23 (30%)	4/20 (20%)
5- Test POSIT Sin lesiones endoscop.	37/49 (75%)	37/50 (74%)	39/55 (71%)	39/57 (68%)	43/63 (68%)	43/66 (65%)

Todos los pacientes con dispepsia son 190.

- 1: Porcentaje de endoscopias q se hubieran evitado (prueba con resultado negativo), de todos los pacientes con dispepsia (190).
- 2: Porcentaje de endoscopias que se hubieran evitado en los pacientes dispépticos sin síntomas de alarma y sin consumo de AINE.
- 3, 4 y 5: Estos datos hacen referencia a dispépticos sin síntomas de alarma y sin AINE.

Los datos de esta tabla están más detallados en las tablas 34, 36 y 38.

## VI. DISCUSIÓN



La detección de *H. pylori* no es una tarea fácil debido a la dificultad de acceso al nicho ecológico y a la frágil naturaleza de la bacteria. La detección de esta bacteria ha sido un tópico de gran interés desde su descubrimiento, no obstante aún ahora, no se puede proponer el método perfecto.

La evolución de la infección por *H. pylori* es muy dependiente no sólo del tipo de la bacteria, sino también de las características del huésped <sup>482</sup>. Por ejemplo, una combinación de *cag* PAI- positivo y ciertos alelos de interleukina-1 $\beta$  del huésped incrementa considerablemente el riesgo de carcinoma gástrico <sup>483</sup>. La determinación de hormonas gástricas del huésped (gastrina 17 y pepsinógeno 1, añadido a los anticuerpos de *H. pylori*) ha permitido el diagnóstico de lesiones precancerosas <sup>484</sup>. El estudio del polimorfismo de Citocromo P450-2C19 que diferencia entre metabolitos altos o bajos de inhibidores de la bomba de protones puede ser también una ayuda para determinar un tratamiento con éxito <sup>485</sup>. Estos argumentos pueden explicar porqué la prevalencia de la infección de *H. pylori* es la misma en los pacientes y en los controles de nuestro estudio, aunque la población tiene un elevado número de infectados pocos han desarrollado enfermedad, como ocurre en la mayoría de las enfermedades infecciosas, la presencia del agente causal no es suficiente por sí misma para provocar la enfermedad; es decir, el microorganismo sería un factor necesario (en la gran mayoría de los casos), pero no suficiente; recordemos que el meningococo también se encuentra en faringe de un considerable número de personas sanas.

Desde el punto de vista de la práctica clínica la detección de la infección es un punto clave en la toma de decisiones clínicas, puesto que es a menudo el único factor que puede ser modificado mediante el tratamiento.

Existe acuerdo en que debemos diagnosticar la infección por *H. pylori* siempre que vayamos a tratarla en caso de demostrar su existencia, y debemos tratarla siempre que obtengamos un beneficio demostrado.

El médico de familia para diagnosticar y resolver patologías de forma autónoma, es decir, para optimizar el rendimiento de su consulta, con el objetivo prioritario de proporcionar una asistencia adecuada y satisfactoria al paciente necesita unas

condiciones: poder estudiar al paciente sin necesidad de derivarlo a la consulta especializada; así como disponer de pruebas diagnósticas, que deberían poder hacerse en su consulta para tomar decisiones sin esperar resultados del hospital. Esta accesibilidad a pruebas diagnósticas fiables permitiría llevar a la práctica estrategias de tratamiento eficientes, sin que el paciente abandone el área de la Atención Primaria.

La limitación de los costes, tanto en personal como de exploraciones y farmacia, es uno de los máximos objetivos de la gestión sanitaria en nuestro ámbito. En este contexto, la aproximación ideal es diseñar medidas que mejoren el bienestar del paciente a la vez que permitan reducir el consumo de recursos sanitarios.

Las indicaciones de realizar tratamiento erradicador están bien descritas y consensuadas<sup>21,157</sup>, en general, la enfermedad ulcerosa no complicada y la dispepsia funcional, asociada o no a la infección por *H. pylori*, son afecciones que pueden ser diagnosticadas, tratadas y controladas por el médico de familia.

La posibilidad de actuación en este ámbito de la patología por parte del médico de familia es, no obstante, críticamente dependiente de la disponibilidad de pruebas diagnósticas adecuadas. Por ello, nuestro estudio se ha dirigido fundamentalmente a comprobar si en la práctica real las exploraciones no invasivas, realizables en el ámbito extrahospitalario, son suficientemente fiables. Tratando de aproximarnos lo más posible a la realidad cotidiana del médico de familia no hemos excluido a pacientes por su edad, sexo, patología concomitante o tratamientos asociados. Es decir: hemos evitado conscientemente las limitaciones más habituales de los ensayos clínicos que suelen concentrarse en personas con escasas patologías de entre 16 y 65 años; muy a menudo solo en varones, y evitando aquellos con tratamientos complejos. Nuestros pacientes han sido todos aquellos que acudían a la Unidad de Endoscopias, muchos de ellos remitidos por su médico de familia, y por tanto incluyen edades avanzadas, ambos sexos por igual, pacientes con patología concomitante y con tratamientos múltiples: aquellos que realmente acuden cada día a la consulta de Atención Primaria. En este apartado, revisamos la validez de nuestros resultados, primero en cuanto a las pruebas realizadas, y después en cuanto a su potencial aplicabilidad clínica.



---

## RESULTADOS DE LAS PRUEBAS.

En nuestro estudio pretendemos evaluar de la manera más objetiva y rigurosa, la efectividad de los diversos métodos diagnósticos disponibles en las condiciones que más se aproximan a la “práctica real”, al día a día de los médicos en nuestro medio. Para garantizar el rigor de nuestro estudio hemos seguido las recomendaciones de David Sackett <sup>476</sup>, en cuanto a la evaluación de los métodos diagnósticos según los patrones de la “medicina basada en la evidencia”. Con demasiada frecuencia se suele considerar la medicina basada en la evidencia como un conjunto de herramientas metodológicas aplicables sólo a los procedimientos terapéuticos. Es obvio, sin embargo, que sin un diagnóstico correcto el tratamiento está condenado al fracaso. Para argumentar el rigor de nuestro estudio debemos justificar varios puntos: haber utilizado un patrón de referencia correcto; haber llevado a cabo los diversos test adecuadamente; haber hecho un análisis estadístico fiable; y, finalmente, haberlo hecho todo en una población representativa de la “práctica real” en nuestro entorno, (sin excluir pacientes en relación con edad, síntomas o tratamiento activo con antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>o inhibidores de la bomba de protones).

No hay consenso universal respecto a establecer un “patrón oro” para el diagnóstico de infección por *H. pylori*. El cultivo del microorganismo podría ser un buen patrón oro (por su especificidad absoluta), pero el aislamiento de *H. pylori* en el cultivo a menudo es difícil, y, en la mayoría de los estudios previos, hay un alto porcentaje de resultados falsos negativos. Pegas similares en cuanto a especificidad o sensibilidad podrían aplicarse a cualquiera del resto de los test disponibles, como hemos repasado detalladamente en la introducción. Consecuentemente la mayoría de estudios han elegido la concordancia de resultados de diferentes pruebas diagnósticas como la mejor opción disponible para determinar presencia o ausencia de infección <sup>320, 365, 438, 462-475</sup>. Este enfoque está fundado en sólidos argumentos matemáticos, y es la base de nuestros métodos <sup>486</sup>. En realidad, Wong y col. han informado que la combinación de dos de tres pruebas (prueba rápida de ureasa, histología y prueba del aliento con urea marcada <sup>13</sup>C) tenía una exactitud próxima al 100% para el diagnóstico de *H. pylori* <sup>466</sup>. En el presente estudio la infección es confirmada por cultivo en 89% de los casos, y en la mayoría de casos de cultivo negativo el diagnóstico de infección

está basado en la coincidencia de tres pruebas positivas (76%). A la inversa, en la mayoría de los casos sin infección, ésta se descarta por la coincidencia de cuatro o cinco test negativos. Un punto muy importante es que cada una de las pruebas fue evaluada por investigadores independientes “ciegos” para los datos clínicos de los pacientes (con la excepción de la prueba rápida de la ureasa) como recomendaron Sackett y Haynes <sup>476</sup>. Todos los participantes tenían amplia experiencia clínica y científica en la infección por *Helicobácter*, habiendo participado en estudios previos que han sido objeto de publicaciones nacionales e internacionales. Sin embargo, con la excepción del microbiólogo, todos ellos realizaron sus estudios dentro de la práctica clínica diaria, sin utilizar ningún método diferente del rutinario en sus departamentos, por lo que sus resultados reflejan de forma completa la “práctica real”.

Los valores predictivos cambian en cribados hechos en Atención Primaria (con su baja prevalencia o probabilidad pre-test de la enfermedad en estudio, la prueba se aplicaría a una población en fase precoz de la enfermedad) y Atención Hospitalaria (con su alta probabilidad de tener la enfermedad, la prueba se haría en un momento avanzado de la enfermedad) <sup>476</sup>. Es claro, y en el terreno específico de la infección por *H. pylori* ha señalado Vaira <sup>467</sup>, los valores de sensibilidad y especificidad de las pruebas clínicas deben combinarse con el índice médico de sospecha (o probabilidad pre-test) de la infección presente en la persona a estudiar. La selección del test para diagnosticar la infección por *H. pylori* debe basarse en la prevalencia de la infección en la comunidad, la probabilidad de infección pre-test en el paciente, coste económico y utilidad de cada test.

La prevalencia de infección por *H. pylori* en el área geográfica de Huesca, donde este dato no era conocido, es elevada (71,7%), de acuerdo con el estudio paralelo al principal que llevamos a cabo. La distribución de la prevalencia de infección según patologías fue de la misma manera que en otros estudios: en los pacientes con esofagitis la prevalencia es inferior, incluso menor que los pacientes sanos y que en la población general; los diagnosticados de úlcera tenían la prevalencia muy alta, desde 90% y 92% cuando era duodenal o gástrica, hasta el 100% en las gastroduodenales (tabla 12, pág. 143).

Con esta metodología se encontró que la prueba del aliento con urea marcada con  $^{13}\text{C}$  es el mejor método para el diagnóstico de infección por *H. pylori*, con una sensibilidad de 97% (mejor que todas las pruebas invasivas) y una especificidad de 100%. Hay una importante evidencia que indica que los inhibidores de la bomba de protones o incluso los antagonistas de receptores  $\text{H}_2$  pueden disminuir la fiabilidad de la prueba del aliento<sup>446</sup>. No obstante, en nuestro estudio el resultado positivo de la prueba fue general cuando la infección estaba presente a pesar de que los pacientes informaron que tomaban estos fármacos. Así, 39 (18%) y 57 (26%) de los pacientes con una prueba de aliento positiva e infección por *H. pylori* habían tomado antagonistas de receptores  $\text{H}_2$  o inhibidores de la bomba de protones, respectivamente, el mes anterior y por lo general el día anterior al que se hizo la prueba; de igual forma 13 (6%) de ellos habían estado con tratamiento antibiótico el mes anterior (tabla 27, pág. 154). Entre los pacientes que tuvieron falso negativo en la prueba de aliento el 83% tuvieron serología positiva (tabla 29, pág. 155), en éstos los valores cuantitativos del test del aliento fueron muy bajos; este resultado falso probablemente sea debido al aclaramiento de la bacteria en la mucosa gástrica,

De todas las pruebas, es el test del aliento la que mejor predice la ausencia de enfermedad, con un valor predictivo negativo de 93% en todos los pacientes (tabla 13, pág. 144), además es el único test aceptable para predecir ausencia de enfermedad en todos los grupos (toda la muestra, pacientes con gastroscopia normal, ulcerosos, pacientes con ERGE con y sin esofagitis, dispepsia orgánica y funcional), porque es la única prueba que obtiene valores predictivos negativos superiores a 85%; al contrario, las otras pruebas dan pobres resultados en cuanto a predecir la ausencia de infección por *H. pylori* cuando su resultado es negativo (tablas 13 a 20, pág. 144 a 147). Este dato es especialmente importante para una posible aplicación en Atención Primaria, donde el médico necesita a menudo mucho más un valor predictivo negativo alto (para poder excluir patologías) que un valor predictivo positivo.

La prueba del aliento con urea marcada con  $^{13}\text{C}$  demostró ser una prueba fiable para el diagnóstico de *H. pylori* en estos pacientes y no le afectaron posibles variables, tal como la función cognitiva, discapacidad, comorbilidad y tratamientos con fármacos<sup>323</sup>. Las guías actuales<sup>21, 157</sup> sugieren que la prueba del aliento con urea

marcada con  $^{13}\text{C}$  es una prueba adecuada en estrategias “probar y tratar”, y los datos presentes añaden evidencia a estos argumentos. Un punto importantísimo, que fue nuestro motivo inicial para empezar este estudio, es que se confirma que la edad del paciente puede afectar a la fiabilidad de diversos test (a mayor edad varios de ellos resultaron menos fiables), pero el test del aliento mostró unos resultados excelentes en todos los grupos etarios.

Hay varios equipos comerciales para la detección de *H. pylori* mediante serología con una precisión variable en relación a la técnica del análisis y la preparación de los anticuerpos usados <sup>367</sup>. En este estudio, mediante enzimoimmunoanálisis cualitativo para detectar IgG en suero, se observó una alta sensibilidad (96,4%), pero una baja especificidad (70,8%) y un bajo valor predictivo positivo (89%) (Tabla 13, pág. 144). En un detallado análisis (Tabla 30, pág. 156), la serología fue positiva en 26 casos con cada una de las otras cuatro pruebas negativas. De ellos 9 (34%) pacientes habían tomado inhibidores de la bomba de protones durante el mes previo, y en 10 (40%) tenían atrofia o metaplasia de la mucosa. Aunque una baja carga bacteriana podría explicar algunos de estos casos; los resultados falsos positivos es una explicación mucho más probable, considerando las otras 4 pruebas, incluyendo 4 diferentes muestras histológicas (tabla 21, pág. 148). En realidad, estudios previos también demostraron que la serología en la práctica clínica es menos fiable que la prueba del aliento o la histología <sup>365, 464, 438</sup>. Esta baja especificidad puede ser explicada por la persistencia de los niveles de anticuerpos en la sangre durante largos periodos de tiempo tras la erradicación.

El diagnóstico de infección por *H. pylori* en personas mayores puede ser difícil debido a que la prevalencia de gastritis crónica atrófica es mayor que en adultos o en pacientes jóvenes, y *H. pylori* puede encontrarse solo en el fondo o el cuerpo gástrico y no en mucosa antral <sup>203</sup>. Así, una prueba diagnóstica invasiva realizada con una sola biopsia tenía la sensibilidad más baja <sup>487</sup>. En el presente estudio la sensibilidad del examen histológico de biopsia antral (84%) y del cuerpo gástrico (75%) aumentaba con la evaluación de las dos biopsias, antro y cuerpo (88%) (Tabla 13, pág. 144). Estos resultados sugieren que es aconsejable obtener biopsias gástricas por lo menos de antro

y de cuerpo si el diagnóstico de infección por *H. pylori* se realiza por una prueba invasiva.

Las pruebas invasivas han dado un estimable número de falsos negativos y además valores predictivos negativos en varios test inferiores a 80%, esta baja validez está en función de la alta prevalencia de *H. pylori*.

En los pacientes infectados que tuvieron resultados falso negativo las pruebas invasivas fueron relacionadas con la toma de IBP (Tabla 22, pág. 149).

En Atención Primaria a la limitación de acceso a las pruebas invasivas hay que añadir los resultados obtenidos en nuestro estudio, que han sido siempre inferiores a los logrados con las pruebas no invasivas. Desde el punto de vista práctico las pruebas invasivas carecen de interés en este ámbito.

Los resultados de los diversos tipos de test en nuestro estudio son coherentes con lo publicado previamente en los trabajos más rigurosos metodológicamente. Los casos con resultados potencialmente confusos son numéricamente muy poco importantes, y las cifras globales de sensibilidad, especificidad y valores predictivos se modificarían muy poco si los excluimos del análisis. Creemos, además, que los métodos estadísticos utilizados han sido correctos, y el número de pacientes estudiado es suficientemente grande como para garantizar la validez de las comparaciones. En lo que respecta a los análisis de subgrupos los números son más pequeños, pero la coherencia de los resultados con otras publicaciones (por ejemplo la menor frecuencia de la infección en aquellos pacientes con esofagitis) añade una garantía externa de validez a los resultados. El tamaño muestral manejado limita los resultados en aspectos concretos, pero creemos que es suficiente para definir el marco que nos habíamos propuesto.

Todos los test se llevaron a cabo como se hacen en la práctica diaria, por lo que no dudamos de su aplicabilidad en la práctica real. Resulta bastante afortunado el hecho de que el test más fiable haya sido precisamente aquél que puede realizarse con

mayor facilidad en el ámbito primario, siendo además inocuo, y por tanto con una excelente aceptación por parte del paciente.

### ACTITUDES ANTE EL ENFERMO CON DISPEPSIA.

La dispepsia es una de las causas más frecuentes de consulta tanto en Atención Primaria como en Especializada. Al menos el 60% de los pacientes que son estudiados por este motivo son finalmente catalogados de dispepsia funcional <sup>18</sup>.

La aplicación de la estrategia “prueba y tratamiento” propuesta por la mayoría de guías y consensos <sup>21, 147, 157</sup> es una alternativa diagnóstico-terapéutica que sigue siendo controvertida y no aceptada por todos los gastroenterólogos ni, frecuentemente, puesta en práctica en Atención Primaria. El fondo de la cuestión es qué debemos hacer con el paciente que acude a nuestra consulta con síntomas dispépticos. Detrás de una dispepsia no estudiada podemos encontrar básicamente enfermedad ulcerosa, dispepsia funcional, enfermedad por reflujo gastroesofágico como causas más frecuentes, sin olvidar enfermedad celíaca, síndrome de intestino irritable, cáncer en tracto digestivo, enfermedades de páncreas y vías biliares, alteraciones endocrinometabólicas e infecciosas, psicopatología y el uso de algunos medicamentos. El paciente que consulta por dispepsia y presenta una endoscopia digestiva normal en raros casos se trata de paciente con enfermedad ulcerosa. En este punto es cuando surge la duda de cómo afrontar el estudio del paciente que consulta en Atención Primaria por dispepsia.

Los puntos fuertes de “prueba y tratamiento” son:

-tras una completa historia clínica, en pacientes jóvenes, sin síntomas de alarma y con un perfil sintomático sugestivo de úlcera péptica, el tratamiento de la infección por *H. pylori* evitaría algunas endoscopias (con la consecuente reducción de listas de espera, ahorro económico de la endoscopia y molestias propias de una prueba invasiva), disminución del consumo de fármacos y mejoría en la calidad de vida,

-al tratar pacientes infectados con *H. pylori* disminuiría el riesgo de cáncer gástrico,

-la baja incidencia de cáncer gástrico en un joven es la razón de la relativa edad elevada del umbral, no obstante puede aumentarse o disminuirse en dependencia de la población y el entorno particular.

Por otra parte, podemos plantearnos, si no hubiera protocolos ni guías de actuación ¿qué actitud toma el médico de familia ante un paciente con dispepsia: derivarlo a la consulta de Digestivo, solicitar endoscopia para todos los dispépticos, tratar empíricamente? Está claro que esto resulta anárquico, por ello son necesarias las guías de actuación clínica, son una herramienta de ayuda en la práctica clínica, incluso con sus limitaciones, utilizándolas de forma racional y personalizando cada caso.

Algunos de los temores de aplicar “prueba y tratamiento” son:

- retraso en el diagnóstico de algún cáncer gástrico,
- tratar de forma inadecuada un elevado número de enfermedades no relacionadas con *H. pylori*,
- la presencia de *H. pylori* no permite discriminar entre pacientes asintomáticos, ulcerosos y cáncer gástrico,
- el uso de antibióticos no está exento de efectos adversos e incrementa el número de resistencias,
- la investigación sistemática de *H. pylori* no es coste efectiva, por la elevada prevalencia de dispepsia funcional, salvo en los pacientes seleccionados con mayor probabilidad de padecer úlcera péptica,
- no hay evidencia en la asociación entre infección por *H. pylori* y dispepsia funcional.

Indudablemente, aunque haya argumentos teóricos a favor y en contra, los ensayos clínicos han demostrado que la estrategia de “prueba de la infección y tratamiento” es eficiente en muchas poblaciones, y no es en prácticamente ningún caso inferior a otras estrategias, salvo que la prevalencia de la infección sea muy baja, lo que no es el caso en nuestro medio. En cualquier caso, cuanto mejor sea la prueba escogida para evaluar la infección, más eficiente será la estrategia. Nuestro estudio demuestra que el mejor test es precisamente el test del aliento, aplicable en Atención Primaria, donde es perfectamente válida esta estrategia.

### 2.1. ESTRATEGIA “PRUEBA Y ENDOSCOPIA”

Esta estrategia solo está indicada en regiones donde la prevalencia de infección por *H. pylori* es baja, esto lo ratifica nuestro estudio (hecho en una población con prevalencia de infección alta) porque en los pacientes con test de aliento negativo hubiera evitado endoscopia solo a 8% de los dispépticos menores de 45 años y a 12% de los dispépticos menores de 55 años. En los pacientes con resultado de test de aliento positivo, posteriormente, hubiéramos hecho un elevado número de endoscopias (75% en dispépticos menores de 45 años y a 65% en dispépticos menores de 55 años) sin encontrar lesiones endoscópicas.

### 2.2. ESTRATEGIA “PRUEBA Y TRATAMIENTO”

En nuestro estudio en los pacientes catalogados como dispepsia, ERGE, tanto si hay esofagitis como si no la hay, y cuando la gastroscopia era normal: todas las pruebas fueron excelentes para la especificidad y predecir la presencia de infección. Por el contrario, cuando la gastroscopia revelaba úlcera péptica la sensibilidad y el valor predictivo positivo de todos los test fueron los mejores resultados. En todos los grupos de patologías todas las pruebas predicen mal la ausencia de infección, excepto el test del aliento que dio buenos resultados en todos ellos (Tablas 13 a 20, pág. 144 a 147).

Por tanto, en la estrategia “prueba y tratamiento” cuando la anamnesis y exploración clínica sean sugerentes de úlcera el resultado positivo de cualquiera de las pruebas tiene elevadísima probabilidad de que haya infección por *H. pylori*. Con esta estrategia, si la historia clínica indica esofagitis o dispepsia, a los pacientes que las pruebas resulten negativas con bastante seguridad podremos descartar infección por *H. pylori*. El test del aliento es el único test del que nos podamos confiar cuando sea negativo para predecir la ausencia de infección.



### Y ¿QUÉ OCURRIRÍA EN NUESTRO MEDIO CON NUESTROS DATOS?

Dados los buenos resultados del test del aliento en nuestro estudio, nos preguntamos qué ocurriría en la práctica diaria si utilizáramos este test como eje de la estrategia “prueba y tratamiento”, y para ello hemos hecho varios modelos suponiendo que habría ocurrido en nuestra población, con los datos disponibles. Para los distintos modelos hemos escogido los tres puntos de corte diferentes de edad (45,50 y 55 años) que utilizan las guías disponibles<sup>21, 147, 157, 482</sup>, en todos los grupos, el consumo habitual de AINE modificó poco los resultados.

El test de aliento hubiera evitado un número ligeramente mayor de endoscopias que la serología, con mejores resultados a mayor edad (8,4% en menores de 45 años, 10% en menores de 50 años y 12% en menores de 55 años) (Tabla 39, pág. 162). Solo una úlcera no se hubiera diagnosticado (por ser el test negativo) que representa el 6% en  $\leq 45$  años, 5% en  $\leq 50$  años y 4% en  $\leq 55$  años.

En los pacientes con el test de aliento negativo no hubiéramos diagnosticado esofagitis en 18% en  $\leq 45$  años, 21% en  $\leq 50$  años y 30% en  $\leq 55$  años (Tabla 39, pág. 162). A estos pacientes no les hubiéramos dado tratamiento erradicador de *H. pylori*, probablemente se les recomendaría tratamiento antisecretor por presentar síntomas de esofagitis. De igual manera tampoco se habrían clasificado las lesiones endoscópicas de la esofagitis. En este punto, la estrategia es mejor a mayor edad.

A los pacientes con el resultado de esta prueba no invasiva positiva les hubiéramos dado tratamiento de la infección por *H. pylori*, pero sin tener lesiones endoscópicas, a un considerable número de personas, con peor resultado a menor edad: al 75% de  $\leq 45$  años, 71% de  $\leq 50$  años y 68% de  $\leq 55$  años (Tabla 39, pág. 162). Este hecho cuestiona la estrategia y obliga a profundizar en todos los datos que podamos obtener de los síntomas antes de decidir el tratamiento.

En el rango de edad de 45 a 55 años los resultados, aunque con poca diferencia, han sido mejores a mayor edad, por tanto creemos que en la estrategia “prueba y

tratamiento” el corte de edad podría delimitarse a los 55 años, como han recomendado algunas de las guías británicas y en nuestro medio.

El escaso número de tumores hace los resultados difícilmente interpretables en este punto.

La historia clínica establece la base sobre la que debe sustentarse la toma de decisiones respecto a la necesidad de investigar o tratar al enfermo con dispepsia. La edad del paciente, la presencia o ausencia de síntomas de alarma y la preocupación del paciente por sus síntomas son elementos primordiales para establecer la indicación de pruebas diagnósticas invasivas. Éstas podrían ser evitadas en pacientes menores de 55 años sin síntomas de alarma, que no hayan tomado AINE, cuando la anamnesis indica la posibilidad de una úlcera péptica. En este caso la estrategia “prueba y tratamiento”, mediante test de aliento, de la infección por *H. pylori* puede ser de utilidad en el ámbito de Atención Primaria del área geográfica de Huesca. Sin embargo debe hacerse endoscopia a los pacientes con uno o más síntomas de alarma y a los mayores de 55 años con inicio de dispepsia reciente. Hay que mencionar la buena comunicación que hay, cuando se demanda, entre Atención Primaria y el Servicio de Digestivo en Huesca así como la coordinación entre estos niveles.

En este ámbito la estrategia “prueba y tratamiento” mejoraría si no hubiese que derivar al paciente al hospital para realizar la prueba del aliento con urea marcada con  $^{13}\text{C}$  ya que es fácil de efectuar, no necesita condiciones especiales de manejo, se puede hacer en cualquier consulta de un centro de salud y la muestra se puede enviar a analizar al laboratorio de referencia como se viene haciendo con el resto de especímenes.

Creemos que estos resultados se pueden extrapolar a poblaciones de similares características.

## RESUMEN.

En resumen, en nuestro medio el test del aliento, una prueba fácilmente realizable en Atención Primaria de Salud, es el método más eficaz para el diagnóstico positivo y negativo de la infección por *Helicobacter pylori*. Su realización en el Centro de Salud facilitaría las estrategias de diagnóstico y tratamiento en una patología tan frecuente como la dispepsia, evitaría que muchos pacientes tuvieran que salir del contexto de Atención Primaria, y mejoraría la confianza del paciente en su médico de familia. Creemos que los datos que hemos obtenido se ajustan a una metodología suficientemente rigurosa, y son comparables con los disponibles en la literatura médica.



## VII. CONCLUSIONES



Basados en los resultados obtenidos podemos extraer las siguientes conclusiones:

1ª. La prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en el área geográfica de Huesca, donde este dato no era conocido, es 71,7%.

2ª. La prueba de aliento con urea marcada con  $^{13}\text{C}$  es una prueba muy fiable, en nuestro medio, para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*, por su altísima sensibilidad y su especificidad absoluta; además, comparando con las otras pruebas, éste es el mejor método diagnóstico. Los datos de este estudio se han obtenido en pacientes que acudieron de forma ambulatoria al Servicio de Endoscopia Digestivas del Hospital San Jorge derivados en su mayoría desde los centros de salud, por lo tanto, las conclusiones las podemos extrapolar a Atención Primaria de esta misma área. Es más, el hecho de no excluir a pacientes por edad, otras patologías y/o tratamiento concomitantes ha sido especialmente relevante para la práctica clínica real.

3ª. Todas las pruebas estudiadas, excepto la serología, tienen una alta especificidad y valor predictivo positivo, así que cuando la prueba es positiva es con seguridad indicador de la presencia de infección por *Helicobacter pylori*.

4ª. Las pruebas invasivas no son fiables para diagnosticar infección por *Helicobacter pylori* en personas que han tomado inhibidores de la bomba de protones en el mes previo a la prueba.

5ª. Los antagonistas de los receptores  $\text{H}_2$  y los antibióticos no influyen de forma relevante en los resultados de las pruebas.

6ª. En la práctica clínica diaria no hay indicación para obtener biopsias de cuerpo gástrico para diagnóstico histológico de *Helicobacter pylori*, a no ser que haya indicación para evaluación de la mucosa patológica.

7ª. La estrategia “prueba y endoscopia” no se puede recomendar en pacientes con dispepsia, sin síntomas de alarma y que no consumen AINE en esta área.

8ª. La estrategia “prueba y tratamiento”, en pacientes con dispepsia, sin síntomas de alarma y que no están tratados con AINE se puede recomendar en esta área; con un corte de edad que podría delimitarse a los 55 años.

9ª. Si se pudiese hacer el test de aliento en la consulta de Atención Primaria, muy probablemente, la estrategia “prueba y tratamiento” aumentaría su eficiencia y rentabilidad en el área de Huesca.



## VIII. BIBLIOGRAFÍA



1. Steer H. W. Ultraestructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. *J Clin Pathol* 1975; 28: 639-646.
2. Steer H. W., Newell D G. Immunological identification of *Campylobacter pyloridis* in gastric biopsy tissue. *Lancet* 1985; 2: 38.
3. Warren R.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273.
4. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the estomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-1315.
5. Gisbert J P, Pajares J M. Prevalence of *H. pylori* infection in gastroesophageal reflux disease and Barretts esophagus. *Med Clin (Barc)*. 2002 Jul 13; 119 (6): 217-223.
6. El-Omar EM., Carrington M., Chow WH., McColl KE., Bream JH., Young HA., Herrera J., Lissowska J., Yuan CC., Rothman N., Lanyon G., Martin M., Fraumeni JF., Rabkin CS. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000 Mar 23; 404 (6776) : 398- 402. Erratum in *Nature* 2001 Jul 5; 412 (6842):99.
7. García-Gonzalez MA, Lanas A, Savelkoul PH, Santolaria S, Benito R, Crusius JB, Pena AS. Association of interleukin 1 gene family polymorfisms with duodenal ulcer disease. *Clin Exp Immunol* 2003 Dec; 134(3): 525-31.
8. Sainz R, Gomollón F, Montoro M. Úlcera péptica. En Villardell F. (Ed.). *Enfermedades Digestivas*, 2ª ed. Aula Médica, Madrid 1998; 581-622.
9. Azagra R, Gené E, Bonet JM, Sole F, Calvet X. Beneficios del tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori* en pacientes ulcerosos en un centro de Atención Primaria. *Atención Primaria* 2000; 25: 377-82.
10. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gené E, Dominguez-Muñoz E. Meta-analysis: *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 617-29.
11. Martín Zurro A, Cano Pérez JF. Atención Primaria de Salud. En: Martín Zurro A, Cano Pérez JF.(Eds.). *Atención Primaria. Conceptos, organización y práctica clínica*. Vol. 1. Elsevier, Madrid 2003; 1-15.

12. Karnes WE, Samloff IM, Siurala M, Kekki M, Sipponen P, Kim SW, et al. Positive serum antibody and negative tissue staining for *Helicobacter pylori* in subjects with atrophic body gastritis. *Gastroenterology* 1991; 101: 167-74.
13. Gisbert JP, Vázquez MA, Cantero J y Pajares JM. Estudio de la validez de la serología “rápida” para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. *Atención Primaria* 2002. 30 (8): 501-506.
14. Duggan A, Logan R. Validation of a rapid whole blood test for diagnosing *Helicobacter pylori* infection. Conflicting results from the Helisal test. *Br Med J* 1997; 314: 1688-9 [discussion 1690-1].
15. Hook-Nikanne J, Pérez-Pérez GI, Blaser MJ. Antigenic characterization of *H pylori* strains from different parts of the world. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 592-7.
16. Duggan AE, Elliott C, Logan RF. Testing for *H pylori* infection: validation and diagnostic yield of a near patient test in primary care. *Br Med J* 1999; 319: 1236-9.
17. Valle LM, Valdepérez J, Tirado M, Verduras D, Yus C, Gomollón F. Fracaso de la serología rápida para *Helicobacter pylori* como método diagnóstico en la consulta de atención primaria. *Atención Primaria* 2001; 28:126-8.
18. Estudio Sociológico Libro Blanco. La Dispepsia en España y su control. Gabinete de Estudios Sociológicos Bernad Krief. Madrid, 1995.
19. Gisbert JP, De la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006 Aug; 101(8): 1921-30.
20. Calvet X, Quesada M, Sanfeliu I, Salceda F, Rosello M, Montserrat A, Brullet E, Segura F. Diagnosis of *H. pylori* infection in dyspeptic patients by stool antigen detection usefulness of a new monoclonal enzyme immunoassay test. *Dig Liv Dis* 2004 Jul; 36 (7): 450-4.
21. Monés J, Gisbert JP, Borda F, Domínguez-Muñoz, y Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. Indicaciones, métodos diagnósticos y tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97 (5): 348-374.
22. De Rafael L, Mir N, Valdezate S, Canton R. *Helicobacter pylori*: Aspectos microbiológicos. *Gastroenterología y Hepatología* 1995; 18 (supl. 2): 3-14.

- 
23. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers Tet al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen, nov., respectively. *Int J Syst Bacteriol* 1989; 39:397-405.
  24. Gisbert J P, Pajares J M, Khorrami S y Eurohepygast Study Group. Papel del antígeno Lewis y de los determinantes de virulencia de *H. pylori* en el desarrollo de gastritis crónica atrófica. *Gastroenterología y Hepatología* 2001; vol 24, nº 3: 155.
  25. Gomollón F. Infección por *Helicobacter pylori*. *Medicine* 1996; 7 (3): 81-88.
  26. Tomb J, White O, Kerlavange AR y cols. The complete genome sequence of the gastric pathogen *H. Pylori*. *Nature* 1997; 388: 539-547
  27. Marais A, Mendz GL, Hazell SL, Mégraud F. Metabolism and genetics of *H. pylori*: the genomic era. *Microbiol Mol Biol Rev* 1999; 63: 642-674.
  28. Blaser M. Role of *vacA* and the *cagA* locus of *Helicobacter pylori* in human disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 (supl. 1): 73-77.
  29. Helicobacterspain.com.[sede Web]. [actualizado el 5 de marzo de 2007; acceso el 8 de marzo de 2007]. Sección Microbiología.- Características de virulencia. Disponible en: <http://www.helicobacterspain.com/micro/caraviru.htm>.
  30. Santolaria S., Lanas A., Benito R., Piazuelo E., Sáinz R. Anticuerpos frente a las citotoxinas CagA y VacA y riesgo de úlcera péptica en pacientes con infección por *H. pylori*. *Med Cli (Barc)* 2001; 116: 641-644.
  31. Piqué JM, Cirera Y, Elizalde JI. Aspectos microbiológicos y epidemiológicos de la infección por *H. pylori*. En: Actualidades en Gastroenterología y Hepatología; de Rodés J y Chantar C. J R Prous Editores, Barcelona 1995, 1-17.
  32. The Eurogast Study Group. Epidemiology of, and risk factors for, *H. pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1993, 34: 105-109.
  33. Medall M A, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D. Childhood living-conditions and *H. pylori* seropositivity in adult life. *Lancet* 1992; 339: 896-897.
  34. Taylor DN, Parsonnet J. The epidemiology and natural history of *H. pylori* infection. En: Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, Greenberg HB, Guerrant RL (Eds.). *Infections of the gastrointestinal tract*. Raven Press, New York 1995; 551-564.

35. Genta RM, Graham DY. Intestinal metaplasia, not atrophy or achlorhydria, creates a hostile environment for *H. pylori*. Scand J Gastroenterol 1993; 28: 924-928.
36. Boixeda de Miquel D, Martín de Argila C. Úlcera péptica. El Médico 2000, 30 Jun: 25-56.
37. Smoak B, Kelley P, Taylor DN. Seroprevalence of *H. pylori* infections in a cohort of U.S. Army Recruits. AM J Epidemiol 1994; 139: 513-519.
38. Parsonnet J, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Hagret-Bean N, Tauxe R V. Symptoms and risk factors with *H. pylori* infection in a cohort of epidemiologist. Gastroenterology 1992; 102: 41-46.
39. Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *H. pylori* infection. Gut 1994, 35: 742-745.
40. Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, Graham DY. *H. pylori* infection: Genetic and environmental influences. A Ann Intern Med 1994; 120: 982-986.
41. Hulten K, Han SW, Enrth H y cols. *H. pylori* in the drinking water in Peru. Gastroenterology 1996; 110: 1031-1035.
42. Klein PD and The Gastrointestinal Physiology Working Group. Water source as risk factor for *H. pylori* infection in Peruvian children. Lancet 1991; 1: 1503-1506.
43. Fantry GT, Zheng QX, James SP. Conventional cleaning and disinfection techniques eliminate the risk of endoscopic transmission of *H. pylori*. Am J Gastroenterol 1995; 90: 227-232.
44. Chong J, Marshall BJ, Barking JS y cols. Occupational exposure to *H. pylori* for the endoscopy professional: A sera epidemiological study. Am J Gastroenterol 1994; 89: 1987-1992.
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; 197:1671.
46. Hazell SL, Mitchell HM, Hedges M y cols. Hepatitis A and evidence against the community dissemination of *H. pylori* via feces. J Infect Dis 1994; 170: 686-689.
47. Mapstone NP, Lynch DA, Lewis FA y cols. Identification of *H. pylori* DNA in the mouths and stomachs of patients with gastritis using PCR. J Clin Pathol 1993; 46: 540-543.

- 
48. Nasrolahei M, Maleki I, Emadian O. *Helicobacter pylori* colonization in dental plaque and gastric infection. Rom J Gastroenterol. 2003 Dec; 12 (4): 293-6.
  49. Shames B, Kraiden S, Fuksa M, Babida C, Penner JL. Evidence for the occurrence of the same strain of *Campylobacter pylori* in the estomach and dental plaque. J Clin Microbiol 1989; 27: 2849-2850.
  50. Piqué JM, Cirera Y, Elizalde JI. Patogenia de la infección por *H. pylori* en la mucosa gástrica. En: Rodés J y Chantar C (Editores). Actualidades en Gastroenterología y Hepatología nº (18). J R Prous, Barcelona 1995; 19-41.
  51. Suerbaum S, Hur C, Josenhans C, Michetti P. Pathogenesis and virulence factors of *H. pylori*. Curr Op Gastroenterol 1999; 15 (supl. 1) : S11-S16.
  52. Mobley HL, Island MD, Hausinger RP. Molecular biology of microbial ureases. Microbiol Rev 1995; 59: 451-480.
  53. Meyer Rosberg K, Scott DR, Rex D y cols. The effect of environmental pH on the proton motive force of *H. pylori*. Gastroenterology 1996; 886-890.
  54. Eaton KA, Krakowka S. Effect of gastric pH on urease-dependent colonization of gnotobiotic piglets by *H. pylori*. Infect Immun 1994; 62: 3604-3607.
  55. McClom A, Bagshaw J, O'Malley C, McLaren A. Is urease a lethal target for therapy of *Helicobacter pylori*?. Microb Ecol Healt Dis 1991; 4(supl.): 145.
  56. Hazell SL. Urease and catalase as virulence factors of *Helicobacter pylori*. En: Menge H, Gregor M, Tytgat G N, Marshall B J, McNulty CAM (Eds.). *Helicobacter pylori* 1990. Springer-Verlag, Berlin 1991; 3-14.
  57. Davies GR, Simmonds NJ, Stevens TR y cols. *H. pylori* stimulates antral mucosal reactive oxygen metabolite production in vivo: Gut 1994; 35: 179-185.
  58. Domingo D, Alarcón T, Sanz JC y cols. Estudio del gen de la adhesina de *H. pylori*: Relación con la procedencia de los aislamientos y la enfermedad asociada. Enferm Infec Microbiol Clin 1999; 17: 342-346.
  59. Terrés AM, Pajares JM. Respuesta inmunológica en la infección gástrica por *H. pylori*. Rev Esp Enf Digest 1996; 88: 625-629.
  60. Crabtree JE, Shallcross TM, Heatley RV, Wyatt JI. Mucosal tumour necrosis factor-alfa and interleukin-6 in patients with *H. pylori* associated gastritis. Gut 1991; 32: 1473-1477,

61. Martín Guerrero JM, Hergueta Delgado P, Carretero JJ, Rivera Hueto FF, Pellicer Bautista FJ, Herrerías Gutierrez JM. Pathogenic implications of interleukin-8 activity and bacterial phenotype in antral gastritis associated with *H. pylori*. *Rev Esp Enfer Dig* 2000 May; 92 (5): 295-300.
62. Shimoyama T, Fukuda S, Liu Q, Nakaji S, Munakata A, Sugawara K. Ecabet sodium inhibits the ability of *H. pylori* to induce neutrophil production of reactive oxygen species and interleukin-8. *J Gastroenterol* 2001 Mar; 36 (3): 153-7.
63. Bruce DE, Newell DG. Alterations in serum and mucosal antibodies directed against *H. pylori*. *Mucosal immunology Update* 1994; 2: 8-10.
64. Newel DG, Stacey AR. Antigens for the serodiagnosis of *Campylobacter pylori*. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 378-418.
65. Mai UEH, Pérez-Pérez GI, Allen JB, Wahl SM, Blaser MJ, Smith PD. Surface proteins from *H. pylori* exhibit chemostatic activity for human leukocytes and are present in gastric mucosa. *J Exp Med* 1992; 1175: 517-525.
66. Newel DG y Stacey AR. B cell responses in *H. pylori* infection. En *H. pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure*. Hunt RH and Tytgat GNJ. KLUWER Academic Publishir Dordrecht, Boston, London.
67. Newel DG. Virulence factors of *H. pylori*. *Scand J Gastroenterology* 1991; 26(supl. 187): 31-38.
68. Bayerdöfer E, Lehn N, Hatz R, Manneg GA, Oertel H, Sauerbruch T, Stolte M. Different expresion of *H. pylori* gastritis in antrum and body. *Gastroenterology* 1992; 102: 1575-1582.
69. Graham DY. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 615-625.
70. Stolte M, Eidt S. Lymphoid follicles in antral mucosa: immune response to *Campylobacter pylori*?. *J Clin Pathol* 1989; 42: 1269-1271.
71. Eck M, Schaußer B, Haas R, Greiner A, Czub S, Müller-Hermelink HK. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *H. pylori* strains expressing the CagA protein. *Gastroenterol* 1997; 112: 1482-1486.



- 
72. Tarkkanen J, Kosunen TU, Saksela E. Contact of lymphocytes with *H. pylori* augments natural killer cell activity and induces production of gamma interferon. *Infect Immun* 1993; 61:3012-3016.
73. Suzuki M, Miura S, Suematsu M, Fukumura D, Kurose I, Suzuki H y cols. *H. pylori*-associated ammonia production enhances neutrophil-dependent gastric mucosal cell injury. *Am J Physiol* 1992; 263: G719-G725.
74. Rektorschek M, Weeks D, Sachs G, Melchers K. Influence of pH on metabolism and urease activity of *H. pylori*. *Gastroenterology* 1998; 115: 628-641.
75. Slomiany BL, Liao YH, Lopez RA, Piotrowski J, Czajkowski A. Effect of *H. pylori* lipopolysaccharide on the synthesis of sulfated gastric mucin. *Biochem Intern* 1992; 27: 687-697.
76. Sarosiek J, Marshall BJ, Peura DA, Hoffman S, Feng T, McCallum RW. Gastroduodenal mucus gel thickness in patients with *H. pylori*: A method for assessment of biopsy specimens. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 729-734.
77. Asante M, Ahmed H, Patel P, Davis T, Finlayson C, Mendall M, Northfield T. Gastric mucosal hydrophobicity in duodenal ulceration: Role of *H. pylori* infection density and mucus lipids. *Gastroenterology* 1997; 113: 449-454.
78. Wallace JL. Gastric resistance to acid: Is the "mucus-bicarbonate barrier" functionally redundant? *Am J Physiol* 1989; 256: G31-G38.
79. Blaser MJ. Hypothesis on the pathogenesis and natural history of *H. pylori* induced inflammation. *Gastroenterology* 1992; 102: 720-727.
80. Xuan J, Deguchi R, Watanabe S, Ozawa H, Urano T, Ogawa Y, Fukuda R, Kijima H, Koga Y, Takagi A. Relationship between IL-1beta gene polymorphism and gastric mucosal IL-1beta levels in patients with *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2005 Aug; 40 (8): 796-801.
81. Garza-Gonzalez E, Hold G, Perez-Perez GI, Bosques-Padilla FJ, Tijerina-Menchaca R, Maldonado-Garza HJ, el-Omar E. Role of polymorphism of certain cytokines in gastric cancer in Mexico. Preliminary results. *Rev Gastroenterol Mex* 2003 Apr-Jun; 68 (2): 107-12.
82. Harris PR, Mobley HL, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Smith PD. *H. pylori* urease is a potent stimulus of mononuclear phagocyte activation and inflammatory cytokine production. *Gastroenterology* 1996; 111: 419- 425.
-

83. Denizot Y, Sobhani Y, Rambaud JC, Jewin M, Thomas Y, Benveniste J. Paf-acether synthesis by *H. pylori*. *Gut* 1990; 31: 1241-1245.
84. Phadnis S, Ilver D, Janzon C, Normark S, Westblom TU. Pathological significance and molecular characterization of the vacuolating toxin gen of *H. pylori*. *Infect Immun* 1994; 62: 1565-1575.
85. Atherton JC, Peek RM, Tham KT, Cover TL, Blaser MJ. Clinical and pathological importance of heterogeneity in *vacA*, the vacuolating cytotoxin gene of *H. pylori*. *Gastroenterology* 1997; 112: 92-99.
86. Yamaoka Y, Kodama T, Kita M, Imanishi J, Kashima K, Graham DY. Relationship of *vacA* genotypes of *H. pylori* to *cagA* status, cytotoxin production, and clinical outcome. *Helicobacter* 1998; 3: 241-253.
87. Rocha GA, Guerra JB, Rocha AM, Saraiva IE, da Silva DA, de Oliveira CA, Queiroz DM. IL1 RN polymorphic gene and *cagA*-positive status independently increase the risk of noncardia gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2005 Jul 10; 115 (5): 678-83.
88. Xiang Z, Censini S, Bayeli PF, Telford JL, Figura N, Rappuoli R, Covacci A. Analysis of expression of CagA and VacA virulence factors in 43 of *H. pylori* reveals that clinical isolates can be divided into two major types and that CagA is not necessary for expression of the vacuolating cytotoxin. *Infect Immun* 1995; 63: 94-98.
89. Domingo D, Alarcón T, López-Brea M. Virulence factors of Spanish *H. pylori* strains isolates and correlation with gastritis or ulcer production. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 668-671.
90. Rudi J, Kolb C, Maiwald M y cols. University of *H. pylori vacA* and *cagA* genes and relationship to VacA and CagA protein expression, cytotoxin production and associated diseases. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 944-948.
91. Lanas A, Sáinz R. Fisiología y fisiopatología de la secreción gástrica. En Vilardell, F. (Ed.). *Enfermedades Digestivas*, 2ª ed. Aula Médica, Madrid 1998; 529-548.
92. Ramsey E, Carey K, Peterson W, Jackson F, Murphy F, Read N. Epidemic gastritis with hypochlorhydria. *Gastroenterology* 1979; 76: 1449-1457.
93. Cave DR, Vargas M. Effect of *Campylobacter pylori* protein on acid secretion by parietal cells. *Lancet* 1989; 2: 187-189.

- 
94. Konturek JW, Konturek SJ, Domschke W. Cholecystokinin in the control of gastric acid secretion and gastric release in response to a meal at low and high pH in healthy subjects and duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 738-744.
95. Parente F, Maconi G, Sangaletti O, Minguzzi M, Vago L, Bianchi-Porro G. Behaviour of acid secretion, gastrin release, serum pepsinogen I and gastric emptying of liquids over six months from eradication of *H. pylori* in duodenal ulcer patients. A controlled study. *Gut* 1995; 37: 210-215.
96. Chamonard P, Walter P, Wittersheim C, Demuynck P, Meunier O, Baumann R. Antral and fundic D-cell numbers in *H. pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 361-365.
97. Beals I, Calam J, Post L, Srinivasan S, Yamada T, Del Valle J. Effect of tumor necrosis factor alpha and interleukin 8 on somatostatin release from isolated canine D-cells. *Gastroenterology* 1997; 112 (1): 136-143.
98. Sáinz Samitier R, Alcedo J. Úlcera péptica gastroduodenal. En: Montoro M, Bruguera M, Gomollón F, Santolaria S, Arias W, Ducons J, García Cabezudo J, Guirao R Eds. Principios básicos de gastroenterología para médicos de familia. 2ª ed. Madrid: Jarpyo Editores; 2002. P 293-307.
99. Cave TR, Cave DR. *H. pylori* stimulates pepsin secretion from isolated rabbit gastric glands. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26 (supl. 181) : 9-14.
100. Young GO, Stemmet N, Lastovica A, Van der Merwe EL, Louws JA, Modlin IM, Marks IN. *H. pylori* lipopolysaccharide stimulates gastric mucosal pepsinogen secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6: 169-177.
101. Fraser AG, Prewett EJ, Pounder RE, Samloff IM. Twenty four hour hyperpepsinogaemia in *H. pylori* positive subjects is abolished by eradication of infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6: 389-394.
102. Wagner S, Haruma K, Gladziwa U, Soudah B, Gebel M, Bleck J, Schmidt H, Manns M. *H. pylori* infection and serum pepsinogen A, pepsinogen C and gastrin in gastritis and peptic ulcer: Significance of inflammation and effect of bacterial eradication. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1211-1218.
103. Lanás A, Serrano MT. Factores inmunogenéticos en la enfermedad gastroduodenal. En: Pérez J, Herrerías JM, Arenas JI, Díaz-Rubio M (eds.). Gastro'97. XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Patología Digestiva. ELA, Madrid 1997; 261-270.
-

104. Azuma T, Konish J, Tanaka Y y cols. Contribution of HLA- DQA gene to host's reponse against *H. pylori*. Lancet 1994; 343: 542-543.
105. Santolaria S., Barrios Y., Benito R., Piazuelo E., Quintero E., Lanas A. H. pylory y factores inmunogenéticos del huesped: relevancia de los alelos HLADQA1 \*0102 y \*0301. Gastroenterol Hepatol 2001 Mar; 24(3): 117- 121.
106. García-Gonzalez MA., Lanas A., Santolaria S., Crusius JB., Serrano MT., Pena AS. The polymorphic IL-1B and IL-1RN genes in the aetiopathogenesis of peptic ulcer. Clin Exp Immunol 2001 sep; 125 (3) : 368-375.
107. Lee KA, Ki CS, Kim HJ, Sohn KM, Kim JW, Kang WK, Rhee JC, Song SY, Sohn TS. Novel interleukin 1beta polymorfism increased the risk of gastric cancer in a Korean population. J Gastroenterol 2004; 39 (5): 429-33.
108. Boren T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normark S. Attachment of *H. pylori* to human gastric epithelium radiated by blood group antigens. Science 1993; 120: 982-986.
109. Hu PJ, Ly YY, Lin HL, Zhou SM, Du G, Chen MH, Mitchell HM, Hazell SL. Gastric athropy and regional variation in upper gastrointestinal disease. Am J Gastroenterol 1995; 90: 1102-110.
110. Gladwin MT. Haldane, hot dogs, halitosis, and hypoxic vasodilatación: the emerging biology of the nitrite anion. J Clin Invest 2004 Jan; 113 (1): 19-21.
111. Boixeda de Miquel, D., Martín de Argila, C. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Información Terapeutica del Sistema Nacional de Salud 2000 (24) N 6: 141-146.
112. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HPN. The prevalence of *H. Pylori* in peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 1995; (Suppl. 2): 59-69.
113. Sonneenberg A, Everhart JE. Healt Impact of peptic ulcer in the United Estates. Am J Gastroenterol 1997; 92: 614-620.
114. Forman D, Webb P, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Lancet 1994; 343: 243-244.
115. Infection with *Helicobacter pylori* in: IARC Working Group on the evaluation of carcinogenic risk to humans, schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*.

- 
- IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 61, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1994: 177-240.
116. Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolf B et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995; 345: 1591-1594.
117. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GNJ. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 45 (Suppl. II): 37-42.
118. Ferrandiz Santos J, Piqué Badía J M. Dispepsia. Tratamiento compartido entre la Atención Primaria y la Especializada. EUROMEDICE Ediciones Médicas, S.L. 2000.
119. Boixeda D, Gisbert JP, Martín de Argila C, Cantón R, Bermejo F, García Plaza A. ¿Existe alguna relación entre la sintomatología digestiva y la infección por *H. Pylori*?. *Rev Esp Enferm Dig* 1995; 87: 8-14.
120. Buckley M, O'Morain CA. Prevalence of *H pylori* in non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (supl. 2): 53-58.
121. Armstrong D, Hunt RH. *H pylori* and dyspepsia: A conceptual approach. En: Hunt RH, Tytgat, GNJ (Eds.). *H pylori*-Basic Mechanism to clinical cure. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht/Boston/London 1996; 324-339.
122. Mullins P, Steer HW. Densidad de la colonización por *H. Pylori* y secreción de ácido en dispepsia no ulcerosa y en la enfermedad por úlcera duodenal. *Helicobacter* 1998; (vol. 1) 3: 20-26.
123. Varanasi RV, Wilson G y K. Menor prevalencia de la infección por *H. pylori* en la gastroesofagitis por reflujo. *Helicobacter* 1998; 3 (3): 188-194.
124. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A. Curing *H. pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1442-7.
125. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gastroenterology* 1997; 112: A 113.
126. Verdú E F, Armstrong D, Idström JP y cols. Effect of curing *H Pylori* status on intragastric pH during treatment with omeprazol. *Gut* 1995; 37: 743-748.

127. Gasbarrini A, Francheschi F, Gasbarrini G, Pola P. Extraintestinal pathology associated with *Helicobacter* infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9: 231-233.
128. Parente F, Imbesi V, Cucino C i cols. *H. pylori* CagA seropositivity does not influence inflammatory parameters, lipid concentrations and haemostatic factors in healthy individuals. J Inter Med 2000; 247: 213-217.
129. Gasbarrini A, Serrichio M, Tondi P. Association of *H. pylori* infection with primary Raynaud phenomenon. Lancet 1996; 348: 966-967.
130. Höök-Nikanne J, Varjonen E, Harvima RJ, Kiistala R, Kosunen TU. *H. pylori* infection and chronic urticaria. Gut 1999; 45 (supl III): A90.
131. De Luis DA, Varela C, De la Calle H y cols. *H. pylori* infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis. J Clin Gastroenterol 1998; 26: 259-263.
132. Realdi G, Dore MP, Fastame L Extradigestive manifestations of *H. pylori* infection. Fact and fiction. Dig Dis Sci 1999; 44: 229-236.
133. Martín de Argila C, Boixeda M. Manifestaciones extradigestivas de la infección por *H. pylori*. ¿Ciencia o ficción?. Med Clin (Bar) 2000; 114: 308-317.
134. Santolaria S, Lanás A, Benito B, Pérez-Aisa MA, Montoro M, Sainz R. *Helicobacter pylori* infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID users: A case-control study. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1511-1518.
135. Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Monés J y “Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*”. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso. Med Clin (Barc) 2005; 125: 301-316.
136. Gomollón F, Santolaria S, Ducons JA, Guirao R, Vera J, Montoro M. ¿Erradicar significa curar en la úlcera duodenal? Resultados de un estudio prospectivo en nuestro medio. Gastroenterol Hepatol 2000; 23: 62-65.
137. Sonnenberg A, Townsend WF. Costs of duodenal ulcer therapy with antibiotics. Arch Intern Med 1995; 155: 922-928.
138. Gisbert JP, Boixeda D, de Argila CM, Bermejo F, Redondo C, de Rafael L. Erosive duodenitis: prevalence of *Helicobacter pylori* infection and response to

- 
- eradication therapy with omeprazole plus two antibiotics. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 957-962.
139. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosiccs B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 2004; 53: 34-7.
140. Lai KC, Lau CS, Ip WY, Wong BC, Hui WM, Hu WH et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 799-805.
141. Yeomans N, Tulassay Z, Juhasz L. y cols. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinmflamatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 719-726.
142. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L y cols. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-734.
143. Lanas A, Fuentes J, Benito R, Serano P, Bajador E, Sáinz R. *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 779-86.
144. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967-73.
145. Raghutath A, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with esophageal reflux disease: systematic review. *B M J* 2003; 326: 737-43.
146. Cremonini F, Di Caro S, Delgado-Aros S, Sepúlveda A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Meta-analysis: the relationship between *H pylori* infection and gastrooesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 279-89.
147. Shah R. Dyspepsia and *Helicobacter pylori*. *B M J* 2007 Jan 6; 334: 41-3.
148. Peek RM, Jr. Eradication of *H pylori* as a means towards eliminating gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 344-6.
-

149. El-Omar EM, Oien K, Murray LS y cols. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: Critical role of *H. pylori*. *Gastroenterology* 2000; 118: 22-30.
150. Uemura N, Mukai T, Okamoto S y cols. Effect of *H. pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 639-642.
151. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Non-gastrointestinal tract associations of *H. pylori* infection. *Arch Intern Med* 1999; 159: 925-940.
152. Gisbert JP, Calvet X, Gabriel R, Pajares JM. Infección por *H. pylori* y dispepsia funcional. Meta-análisis de la eficacia del tratamiento erradicador. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 405-9.
153. Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for *H. pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Intern Med* 2001; 134: 361-9.
154. Veldhuyzen van Zanten SJO, Talley NJ, Blum AL, Bolling-Sternvald E, Sundin M, Junghard O. Combined analysis of the ORCHID and OCAY studies. Does eradication of *H. pylori* lead to sustained improvement in functional dyspepsia symptoms? *GUT* 2005; 26-30.
155. Gisbert JP, Pajares JM. *H. pylori* test and treat strategy for dyspeptic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 644-652.
156. Monés J, Adán A, Segú JL, López JS, Artés MT, Guerrero T. Quality of life in functional dyspepsia. *Di Dis Sci* 2002; 47 (1): 20-6.
157. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of *H. pylori* infection. The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007 Jan 17;
158. Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Initial management strategies for dyspepsia (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD001961.
159. Gisbert JP, Badía X, Roset M, Pajares JM. The TETRA study: a prospective evaluation of *H. pylori* "test-and-treat" strategy on 736 patients in clinical practice. *Helicobacter* 2004 Feb; 9 (1): 28-38.



- 
160. Lassen AT, Hallas J, Schaffalitzky de Mukcadell OB. *H pylori* test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: 6.7 year follow up of a randomised trial. *Gut* 2004; 53: 1758-63.
161. Calvet X, Gisbert JP. Estrategia “test and treat” en la infección por *H pylori*. ¿Dónde, cuándo y a quién? *Gastroenterología Práctica* 2004; vol 17 (nº7): 4-12.
162. Farkkila M, Sarna S, Valtonen V, Sipponen P, Does the “test and treat” strategy work in primary health care for management of uninvestigated dyspepsia? A prospective two-year follow-up of study 1552 patients. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 327-35.
163. Chiba N, Van Zanten SJ, Sinclair P, Ferguson RA, Escobedo S, Grace E. Treating *H pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment-*Helicobacter pylori* positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 324: 1012-6.
164. Manes G, Menchise A, de Nucci C, Balzano A. Empirical prescribing for dyspepsia: randomised controlled trial of test and treat versus omeprazole treatment. *BMJ* 2003; 326: 1118.
165. Ladabaum U, Chey WD, Scheiman JM, Fendrik AM. Reappraisal of non-invasive management strategies for uninvestigated dyspepsia: a cost-minimization analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1491-501.
166. Gisbert JP, Boixeda D, Martín de Argila C, García Plaza A. *H pylori* dispepsia no ulcerosa: una asignatura pendiente. *Rev Esp Enfer Dig* 1998; 90: 441-53.
167. Monés J, Guilera M, Artés M, López JS, Guerrero T, Fillat O. Criterios de los médicos de atención primaria para la indicación de tratamiento con procinéticos o antisecretores en pacientes con dispepsia funcional. *Rev Esp Enf Dig* 2001; 93: 281-6.
168. Ducons JA, Santolaria S, Guirao R, Ferrero M, Montoro M, Gomollón F. Impact of clarithromycin resistance on the effectiveness of a regimen for *Helicobacter pylori*: A prospective study of 1-week lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in active peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 775-780.
169. Sobala GM, Crabtree JE, Pentith JA y cols. Screening dyspepsia by serology to *H. pylori*. *Lancet* 1991, 338: 94-96.
170. Heaney A, Collins JS, Tham TC, Watson PR, McFarland JR, Bamford KB. A prospective study of the management of the young *H. pylori* negative dyspeptic

- patient – Can gastroscopies be saved in clinical practice? Eur J Gastroenterol Hepatol 1998; 10: 953-956.
171. Silverstein MD, Petterson T, Talley NJ. Initial endoscopy or empirical therapy with or without testing for *H. pylori* for dyspepsia: A decision analysis. Gastroenterology 1996; 110: 72-83.
172. Barenys M, Abad A, Pons J y cols. Un score clínico es superior a un test de *Helicobacter* en la predicción de enfermedad orgánica en pacientes con dispepsia, si la prevalencia de infección es alta. Gastroenterol y Hepatol 1999; 22: 545 (Abstr.).
173. Gomollón F, Sicilia B. *Helicobacter pylori*: strategies for treatment. Expert Opin. Invest. Drugs 2001; 10(7): 1231-1241.
174. Gomollón F, Ducons JA, Ferrero M, García Cabezudo J, Guirao R, Simón MA, Montoro M. Quadruple therapy is effective for eradicating *H. pylori* after failure of triple proton-pump inhibitor-based therapy: a detailed, prospective analysis of 21 consecutive cases. Helicobacter 1999; 4: 222-225.
175. Gomollón F, Sicilia B, Ducóns JA Sierra E, Revillo MJ, Ferrero M. Third line treatment for *Helicobacter pylori*: a prospective, culture guided study in peptic ulcer patients. Aliment Pharmacol Ther 2000 Oct; 14: 1335-1338.
176. Gomollón F, Ducóns JA, Gimeno L, Fuentes J, García S, Vera J, Montoro M. The ideal therapy must be defined in each geographical area: experience with a quadruple therapy in Spain. Helicobacter 1998 Jun; 3(2): 110-114.
177. Gené E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. ¿Siete o diez días ? Estudio de coste-efectividad sobre la duración del tratamiento de la infección por *H. pylori* en atención primaria. Aten Primaria 2006; 38 (10) 555-62.
178. Gomollón F, Santolaria S, Sicilia B, Ferrero M, Revillo MJ, Ducons J, Villar M, Celaya MC, Montoro M. Resistencia de *H. pylori* a metronidazol y claritromicina: análisis descriptivo de 1997-2000. Med Clin (Barc). 2004 Oct; 123(13):481-5.
179. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Bermejo F, Pérez-Aisa A, Ducons J, Fernandez-Bermejo M, Bory F, Cosme A, Benito LM, López-Rivas L, Lamas E, Pabon M, Olivares D. The *H. pylori* Study Group of the Asociación Española De Gastroenterología. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two *H. pylori* treatment failures. Am J Gastroenterol 2006 Feb; 101 (2) : 243-7.

- 
180. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Moreno-Otero R, Pajares JM. Levofloxacin vs. Ranitidine Bismuth Citrate-Containing Therapy After *H. pylori* Treatment Failure. *Helicobacter* 2007 Feb; 12 (1): 68-73.
181. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Moreno-Otero R, Pajares JM. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *H. pylori* treatment failures. *Alimet Pharmacol Ther* 2006 Nov; 24 (10)1469-74.
182. Sancho FJ, Sáinz S, Monés J, González D, Mirelis B, Vilardell F. Morfología de la gastritis crónica asociada a infección por *Campylobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 1989; 76: 551-554.
183. Heilmann KL, Borchard F. Gastritis due to spiral shaped bacteria other than *H. pylori*: Clinical, histological and ultrastructural findings. *Gut* 1991; 32: 137-140.
184. Humphreys H, O'Morain C. Culture of the organism and histochemical identification. *Scand J Gastroenterol* 1988; 12 (supl.): 16-20.
185. Loffeld RJ, Stobberingh E, Arends JW. A review of diagnostic techniques for *H. pylori*. *Dig Dis Sci* 1993; 11: 173-180.
186. Warthin AS, Starry AC. The staining of spirochetes in coverglass smears by the silver-agar method. *J Infect Dis* 1992; 30: 592-600.
187. Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; i: 1273.
188. Glupczynski Y. The diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A microbiologist's perspective. *Rev Med Microbiol* 1994; 5: 199-208.
189. Mégraud F. Comparison of different tests for *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23(suppl. 142): 64-68.
190. Madan E, Kemp J, Westblom TU, Subik M, Sexton S, Cook J. Evaluation of staining methods for identifying *Campylobacter pylori*. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 450-453.
191. De Mascarel A, Merlio JP. Mises en évidence histologiques de *Campylobacter pylori*. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 26B-30B.
192. Westblom TU, Madan E, Kemp J, Subik MA, Tseng J. Improved visualisation of mucus penetration by *Campylobacter pylori* using a Brown-Hopps stain. *J Clin Pathol* 1988; 41: 232-233.
-

193. McMullen L, Walker MM, Bain LA, Karlm QN, Baron JH. Histological identification of *Campylobacter* using Giménez technique in gastric antral mucosa. *J Clin Pathol* 1987; 40: 464-465.
194. Langdale-Brown B, Haqqani MT. Acridine orange fluorescence, *Campylobacter pylori* and chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1990, 25: 127-133.
195. Hazell SL, Borody TJ, Gal A, Lee A. *Campylobacter pyloridis* gastritis. I: Detection of urease as a marker of bacterial colonization and gastritis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 292-296.
196. Salmenkyla S, Hyvarinen H, Halonen K, Sipponen P. Frozen section biopsy in perendoscopic diagnosis of *H. pylori*. *Helicobacter* 1997; 2: 123-126.
197. Negrini R, Lisato L, Cavazzini L y cols. Monoclonal antibodies for specific immunoperoxidase detection of *Campylobacter pylori*. *Gastroenterology* 1989, 96: 414-420.
198. Husson MO, Leclercq H. Detection of *H. pylori* in stomach tissue by use of a monoclonal antibody. *J Clin Microbiol* 1991, 29: 2831-2834.
199. Engstrand L, Pahlson C, Gustavsson S, Schwan A. Monoclonal antibodies for rapid identification of *Campylobacter pyloridis*. *Lancet* 1986; ii: 102-103.
200. Loffeld RJ, Stobberingh E, Flendrig JA, Arends JW. *H. pylori* in gastric biopsy specimens. Comparison of culture, modified giemsa stain and immunohistochemistry. A retrospective study. *J Pathol* 1991; 165: 69-73.
201. Axon A, Deltenre M, Eriksson S y cols. Guidelines for clinical trials in *H. pylori* infection. Technical annex: Tests used to assess *H. pylori* infection. Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. *Gut* 1997; 41: (suppl. 2): S10-S18.
202. Soltesz V, Zeeberg B, Wadstrom T. Optimal survival of *H. pylori* under various transport conditions. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1453-1456.
203. Mégraud F. Diagnosis of *H. pylori* infection. *Scan J Gastroenterol* 1996; (suppl. 214): 44-46.
204. Krajden S, Bohnen J, Anderson J y cols. Comparison of selective and non-selective media for recovery of *Campylobacter pylori* from antral biopsies. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1117-1118.

- 
205. Veenendaal RA, Lichtendahl-Bernards AT, Peña AS, Endtz HP, Van Boven CP, Lamers CB. Effect of transport medium and transportation time on culture of *H. pylori* from gastric biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1993; 46: 561-563.
206. Goodwin CS, Blicow ED, Warren JR, Waters TE, Sanderson CR, Easton L. Evaluation of cultural techniques for isolating *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1985; 38: 1127-1131.
207. Hazzell SL, Markesich DC, Evans DG, Graham DY. Influence of media supplements on Growth and survival of *Campylobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 597-602.
208. Westblom TU, Madan E, Midkiff BR, Subik MA. Transportation of gastric biopsies in a biphasic *Campylobacter pylori* media. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 483-484.
209. Hepp M, Scheibl K, Degrell A, Lehn N. Transport and storage of fresh and frozen gastric biopsy specimens for optimal recovery of *H. pylori*. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3764-3766.
210. Ansorg R, Von Recklinghausen G, Pomarius R, Schmid EN. Evaluation of techniques for isolation, subcultivation and preservation of *H. pylori*. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 51-53.
211. Westblom TU, Madan E, Midkiff BR. Egg yolk emulsion agar, a new medium for the cultivation of *H. pylori*. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 819-821.
212. Talley NJ, Newell DG, Ormand JE y cols. Serodiagnosis of *H. pylori*: Comparison of enzyme-linked immunosorbent assays. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1635-1639.
213. Xia HX, Keane CT, O'Morain CA. Culture of *H. pylori* under aerobic conditions on solid media. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 406-409.
214. Buck GE. *Campylobacter pylori* and gastroduodenal disease. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3: 1-12.
215. Van der Hulst RW, Verheul SB, Weel JF y cols. Effect of specimen collection techniques, transport media, and incubation of cultures on the detection rate of *H. pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 211-215
216. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *H. pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 5-19.
-

217. Drumm B, Sherman P. Long-term storage of *Campylobacter pylori*. J Clin Microbiol 1989; 27: 1655-1656.
218. Goodwin CS, Armstrong JA. Microbiological aspects of *H. pylori* (*Campylobacter pylori*). Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9: 1-13.
219. Schnell GA, Schubert TT. Usefulness of culture, histology and urease testing in the detection of *Campylobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1989; 84: 133-137.
220. Rautelin H, Seppälä K, Nuutinen H y cols. Culture of *H. pylori* from gastric biopsies transported in biopsy urease test tubes. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16: 380-383.
221. Windsor HM, Ho GY, Marshall BG. Successful recovery of *H. pylori* from rapid urease test (CLOtest). Am J Gastroenterol 1999; 94: 3181- 3183.
222. Morris A, Ali MR, Brown P, Lane M, Patton K. *Campylobacter pylori* infection in biopsy specimens of gastric antrum: Laboratory diagnosis and estimation of sampling error. J Clin Pathol 1989; 42: 727-732.
223. Montgomery EA, Martin DF, Peura DA. Rapid diagnosis of *Campylobacter pylori* by Gram's stain. Am J Clin Pathol 1988; 90: 606-609.
224. McNulty CA, Wise R. Rapid diagnosis of *Campylobacter* associated gastritis. Lancet 1985; i: 1443-1444.
225. Abdalla S, Marco F, Pérez RM, Piqué JM, Jiménez de Anta MT, Teres J. Rapid detection of gastric *Campylobacter pylori* colonization by a simple biochemical test. J Clin Microbiol 1989; 27: 2604-2605.
226. Marshall BJ, Warren JR, Francis GJ, Langton SR, Goodwin CS, Blincow ED. Rapid urease test in the management of *Campylobacter pylori* associated gastritis. Am J Gastroenterol 1987; 82: 200- 210.
227. McNulty CA, Dent JC, Uff JC, Gear MW, Wilkinson SP. Detection of *Campylobacter pylori* by the biopsy urease test: An assessment in 15 patients. Gut 1989, 30: 1058-1062.
228. Deltenre M, Glupczynski Y, De Prez C y cols. The reliability of urease test, histology and culture in the diagnosis of *Campylobacter pylori* infection. Scand J Gastroenterol 1989; 24 (suppl. 160): 19-24.

- 
229. Abdalla A, Sordillo E, Hanzely Z, Perez-Perez GI, Blaser M, Holt P, Moss S. Insensitivity of the CLOtest for *H. pylori*, Especially in the Elderly. *Gastroenterology* 1998; 243-4.
230. Loffeld RJ, Stobberingh E, Arends JW. A review of diagnostic techniques for *H. pylori*. *Dig Dis Sci* 1993; 11: 173-180.
231. Goldie J, Jalali S, Hunt RH, Richardson H. Study of media and pH requirements for the growth of *Campylobacter pylori*. *Gastroentrolology* 1988; 94: A-150.
232. Sperber AD, Fisch A, Sztarkier I y cols. Premedication with xylocaine spray does not lead to a false positive rapid urease test. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 267-268.
233. Laine L, Lewin D, Naritoku W, Estrada R, Cohen H. Prospective comparison of commercially available rapid urease tests for the diagnosis of *H. pylori*. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 523-526.
234. Puetz T, Vakil N, Phadnis S, Dunn B, Robinson J. The Pyloritek test and the CLO-test: Accuracy and incremental cost analysis. *Am J Gastroenterol* 1997; 254-257.
235. Ghang A T, Wen M, Deng C. Comparison of the Clinical Feasibility of Three Rapid Urease Tests in the Diagnosis of *H. pylori* Infection. *Dig Dis Sci* 2005 March; vol 50 N° 3: 449-52.
236. Barthel JS, Everett ED. Diagnosis of *Campylobacter pylori* infections: The gold standar and the alternatives. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (suppl. 1). S107-S114.
237. Laine L, Chun D, Stein C y cols. The influence of size or number of biopsies on rapid urease test results: A prsopective evaluation. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 49-53.
238. Lewis JD, Jroser J, Bevan J, Furth EE, Metz DC. Urease-based tests for *H. pylori* gastritis: Accurate for diagnosis but poor correlation with disease activity. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 415-420
239. Vaira D, Gatta L, Ricci C, Miglioli M. Diagnosis of *H. pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (supl. 1): 16-23
240. Basset C, Holton J, Ricci C, Gatta L, Tampieri A, Perna F et al. Diagnosis and treatment of *Helicobacter*: a 2002 update review. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 (supl. 2): 89-97.
-

241. Bermejo F, Boixeda D, Gisbert JP, Defarges V, Sanz JM, Redondo C et al. Rapid urease test utility for *H. pylori* infection diagnosis in gastric ulcer disease. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 572-5.
242. Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *H. pylori*. Urease tests. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 871-8.
243. Rautelin H, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *H. pylori* infection. *Helicobacter* 2003; 8 (supl 1): 13-20.
244. Laine L, Suchower L, Johnson E, Ronca P, Neil G. Accuracy of CLO-test after *H. pylori* therapy. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 250-252.
245. Schnading VJ, Bigio EH, Gourley WK, Stewart GD, Newton GA, Shabot JM. Identification of *Campylobacter pylori* by endoscopic brush cytology. *Diagn Cytopathol* 1990; 6: 227-233.
246. Pinto MW, Meriano FV, Afridi S, Tauben HL. Cytodiagnosis of *Campylobacter pylori* in Papanicolaou stained imprints of gastric biopsy specimens. *Acta Cytol* 1991; 35: 20-26.
247. Rozhavin MA, Sologub VV, Mikitiuk II, Popereka GM, Iurchenko ES, Perederii UG. Diagnosis of *Campylobacter pylori* based on the level of urea in the gastric juice. *Lab Delo* 1990; 4: 6-9.
248. Neithercut WD, Milne A, Chitajallu RS, Nujumi A, McColl KE. Detection of *H. pylori* infection in the gastric mucosa by measurements of gastric aspirate ammonium and urea concentrations. *Gut* 1991; 32: 973-976.
249. Wyatt JJ, Rathbone BJ. Immune response of the gastric mucosa to *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23 (suppl. 142): 44-49.
250. Varioli O, Tucci A, Landini MP. Detection of *Campylobacter pylori* in gastric juice aspirate. *Gastrointestinal pathology and Campylobacter pylori: Proceedings of the Second Meeting of the European Campylobacter pylori Study Group*. *Klin Wochenschr* 1989; 67 (suppl. 18): 69.
251. Mullis KB, Faloona F. Specific synthesis of DNA "in vitro" via a polymerase-catalysed chain reaction. *Meth Enzymol* 1987; 155: 335-350.
252. Engstrand L, Nguyen AM, Graham DY, El-Zaatari FA. Reverse transcription and polymerase chain reaction amplification of rRNA for detection of *Helicobacter* species. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2295-2301.



- 
253. Valentine JL, Arthur RR, Mobley HL, Dick JD. Detection of *H. pylori* by using the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 689-695.
254. Clayton CL, Kleanthous H, Coates PJ, Morgan DD, Tabaqchali S. Sensitive detection of *H. pylori* by using polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 192-200.
255. Scholte GH, van Doorn LJ, Quint WG, Linderman J. Polymerase chain reaction for the detection of *H. pylori* in formaldehyde-sublimate fixed, paraffin-embedded gastric biopsies. *Diagn Mol Pathol* 1997; 6: 238-243.
256. Monteiro L, Hua J, Birac C, Lamouliate H, Mégraud F. Quantitative polymerase chain reaction for the detection of *H. pylori* in gastric biopsy specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 143-149.
257. Stone G, Shortridge D, Versalovic J y cols. A PCR-oligonucleotide ligation assay to determine the prevalence of 23S rRNA gene mutations in clarithromycin-resistant *H. pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 412-414.
258. Roosendaal R, Kuipers EJ, Van der Brule AJ y cols. Importance of the fiberoptic endoscope cleaning procedure for detection of *H. pylori* in gastric biopsy specimens by PCR. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1123-1126.
259. Bamford KB, Bickely J, Collins JS y cols. *H. pylori*: Comparison of DNA fingerprints provides evidence for intrafamilial infection. *Gut* 1993; 34: 1348-1350.
260. Vaira D, Holton J, Menegatti M y cols. New immunological assays for the diagnosis of *H. pylori* infection. *Gut* 1999; 45 (suppl. 1): 123-127.
261. Gramley WA, Asghar A, Frierson HF, Powell SM. Detection of *H. pylori* DNA in fecal samples from infected individuals. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2236-2240.
262. Li C, Ha T, Ferguson DA y cols. A newly developed PCR assay of *H. pylori* in gastric biopsy, saliva, and feces. Evidence of high prevalence of *H. pylori* in saliva supports oral transmission. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2142-2149.
263. Pérez Trallero E, Montes M, Alcorta M, Zubillaga P, Tellería E. Non-endoscopic method to obtain *H. pylori* for culture. *Lancet* 1995; 345: 622-623.
264. Ferguson DA, Jiang C, Chi DS, Laffan JJ, Li C, Thomas E. Evaluation of two strings tests for obtaining gastric juice for culture, nested-PCR detection, and

- combined single and double stranded conformational polymorphism discrimination of *H. pylori*. Dig Dis Sci 1999; 44: 2056-2062.
265. Del Pozo García AJ, Gisbert JP. ¿Es el enterotest una alternativa válida a la gastroscopia con biopsia para la detección de *H. pylori*? Rev Esp Enf Dig 2006; 98 (7): 542-9.
266. Leodorter A, Wolle K, von-Arnim U, Kahl S, Treibert G, Ebert MP, et al. Breath and string test: A diagnostic package for the identification of treatment failure and antibiotic resistance of *H. pylori* without the necessity of upper gastrointestinal endoscopy. World J Gastroenterol 2005; 11(4): 584-6.
267. Kiesslich R, Goetz M, Burg J, Stolte M, Siegel E, Maeurer Mj, Thomas S, Strand D, Galle PR, Neurath MF. Diagnosing *H. pylori* in vivo by confocal laser endoscopy. Gastroenterology 2005 Jun; 128 (7): 2119-23.
268. Hoffman A, Goetz M, Vieth M, Galle PR, Neurath MF, Kiesslich R. Confocal laser endoscopy: technical status and current indications. Endoscopy 2006 Dec; 38 (12): 1275-83.
269. Kakeji Y, Yamaguchi S, Yoshida D, Tanoue K, Ueda M, Masurani A, Utsunomiya T, Imamura M, Honda H, Maehara Y, Hashizume M. Development and assessment of morphologic criteria for diagnosing gastric cancer using confocal endomicroscopy: an ex vivo and in vivo study. Endoscopy 2006 Sep; 38 (9): 886-90.
270. Kiesslich R, Goetz M, Neurath MF, Galle PR. Endomicroscopy-technology with future. Internist (Berl). 2006 Jan; 47 (1): 8-17.
271. Graham DY, Klein PD, Evans DJ y cols. *Campylobacter pylori* detected non-invasively by the <sup>13</sup>C-urea breath test. Lancet 1987; I: 1174-1177.
272. Kornberg HL, Davies RE, Wood DR y cols. The activity and function of gastric urease in the cat. Biochem J 1954; 56: 363-372.
273. Hamlet AK, Erlandsson KIM, Olbe L y cols. A simple, rapid and highly specific reliable capsule-based <sup>14</sup>C Urea Breath Test for diagnosis of *H. pylori* infection. Scand J Gastroenterol 1995; 30: 1058-1063.
274. Peura DA, Pambianco DJ, Dye KR y cols. Microdose <sup>14</sup>C-Urea Breath Test offers diagnosis of *H. pylori* in 10 minutes. Am J Gastroenterol 1996; 91: 233-238.

- 
275. Logan RPH. Urea Breath Tests in the management of *H. pylori* infection. *Gut* 1998; 43( suppl. 1): S47-50.
276. Goddard AF, Logan RPH. Review article: Urea Breath Tests for detecting *H. pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 641-649.
277. Thijs WJ, Thijs JC, Cleibeuker JH y cols. Evaluation of clinical and home performance of the  $^{13}\text{C}$ -Urea Breath Test for the detection of *H. pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 603-607.
278. Ferrante LC, Papponetti M, Marcuccitti J, Neri M, Festi D.  $^{13}\text{C}$ -Urea Breath Test for *H. pylori* infection: Stability of samples over time. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 942-943.
279. Pérez-García JL, Pajares JM, Jiménez I. Prueba del aliento con urea marcada con carbono 13 para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en la mucosa gástrica. Validación del método. *Rev Esp Enfer Dig* 1996; 88: 202-208.
280. Guilluy R, Billion-Rey F, Pachiaudi C y cols. On-line purification and carbon-13 isotopic analysis of carbon dioxide in breath: Evaluation of on-line gas chromatography-isotope ratio mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta* 1992; 259:193-202.
281. Logan RPH, Polson RJ, Miewicz JJ, Rao G, Karim NQ, Newel D y cols. Simplified single sample  $^{13}\text{C}$ Carbon Urea Test for *H. pylori* comparison with histology, culture, and ELISA serology. *Gut* 1991; 32: 1461-1464.
282. Koletzko S, Haisch M, Seeboth I et al. Isotope-selective non-dispersive infrared spectrometry for detection of *H. pylori* infection with  $^{13}\text{C}$ -Urea Breath Test. *Lancet*; 1995; 345: 961-962.
283. Braden B, Schäfer F, Caspary WF, Lembcke B. Nondispersive isotope-selective infrared spectroscopy: a new analytical method for  $^{13}\text{C}$ -urea breath test. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 442-445.
284. Ohara S, Kato M, Asaka M, Toyota T. The UbiT-100  $^{13}\text{CO}_2$  infrared analyser: comparison between infrared spectrometric analysis and mass spectrometric analysis. *Helicobacter* 1998; 3: 49-53.
285. Savarino V, Vigneri S, Celle G. The  $^{13}\text{C}$ -urea breath test in the diagnosis of *H. pylori* infection. *Gut* 1999; 45 (suppl 1): 118-122.
-

286. Lee HS, Gwee KA, Teng LY, et al. Validation of (<sup>13</sup>C)urea breath test for *H. pylori* using a simple gas chromatograph-mass selective detector. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 569-572.
287. Klein PD, Maly HM, Martin RF et al. Noninvasive detection of *H. pylori* infection in clinical practice: The <sup>13</sup>C Urea Breath Test. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 690.
288. Logan RPH, Dill S, Bauer FE, Walker MM, Hirschl AM, Gummett PA, Good D, Mossi S. The European <sup>13</sup>C-urea breath test for detection of *H. pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3: 915-921.
289. Dominguez-Muñoz JE, Leodolter A, Sauerbruch T, Malfertheiner P. A citric acid solution is an optimal test drink in the <sup>13</sup>C-urea breath test for the diagnosis of *H. pylori* infection. *Gut* 1997; 40:459-462.
290. Canena J, Santos AM, Reis J, et al. <sup>13</sup>C urea breath test (UBT) for *H. pylori* diagnosis. Is it possible to use a new low dose procedure? *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1610.
291. Bielanski W, Konturek SJ. New approach to <sup>13</sup>C-urea breath test: capsule-based modification with low-dose of <sup>13</sup>C-urea in the diagnosis of *H. pylori* infection. *J Physiol Pharmacol* 1996; 47: 543-553.
292. Johnston BJ, Gruer N, Johnson P. Effect of subject position on the performance of the <sup>13</sup>C-urea breath test for the detection of *H. pylori*. *Gut* 1998; 43(supp. 2): A57.
293. Malfertheiner P. <sup>13</sup>C-Urea Breath Test: Further Modification towards an Unrestricted Use. *Digestion* 2005; 71: 206-7.
294. Gisbert JP, Vazquez MA, Jimenez I, Cruzado AI, Carpio D, Del Castillo E, Martin MJ, Morales A, Pajares R, Rodriguez A, Pajares JM. <sup>13</sup>C-urea breath test for the diagnosis of *H. pylori* infection before treatment: is citric acid necessary?. *Dig Liver Dis* 2000; 32(1): 20-24.
295. Perri F, Maes B, Geypens B, et Al. The influence of isolated doses of drugs, feeding and colonic bacterial ureolysis on urea breath test results. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 705-709.
296. Moayyedi P, Branholtz D, Heminbrough E, et al. Do patients need to fast for a <sup>13</sup>C-urea breath test? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 275-277.

- 
297. Graham DY, Runke D, Anderson SY, Malay HM, Klein PD. Citric acid as the test meal for  $^{13}\text{C}$ -urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1214-1217.
298. Epple HJ, Kristein FW, Bojaeski C.  $^{13}\text{C}$ -urea breath test in *H. pylori* diagnosis and eradication. Correlation to histology, origen of “false” results, and influence of food intake. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 308-314.
299. Savarino V, Mela GS, Zentilin P, et al. Comparison of isotope mass spectrometry and non dispersive isotope-selective infrared spectroscopy for  $^{13}\text{C}$  urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1203-1208.
300. Gisbert JP, Ducons J, Gomollón F, Domínguez-Muñoz JE, Borda F, Mino G, et al. Validación del test del aliento con urea  $^{13}\text{C}$  en el diagnóstico inicial de la infección por *Helicobacter pylori* y en la confirmación de erradicación tras el tratamiento. *Rev Esp Enf Dig* 2003; 95: 115-26.
301. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: C-urea breath test in the diagnosis of *H. pylori* infection – a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1001-17.
302. Schoeller DA, Klein PD, Watkins JB, et al.  $^{13}\text{C}$  abundances of nutrients and the effect of variations in  $^{13}\text{C}$  isotopic abundances of test meals formulated  $^{13}\text{CO}_2$  breath tests. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2375-2385.
303. Graham DY, Klein PD. Accurate diagnosis of *H. pylori*.  $^{13}\text{C}$ -urea breath test. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29:885-93.
304. Chey WD, Spybrook M, Carpenter S, et al. Prolongued effect of Omeprazole on the  $^{14}\text{C}$ -urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 89- 92.
305. Chey WD, Woods M, Escheiman JM, et al. Lansoprazole and Ranitidine effect the accuracy of the  $^{14}\text{C}$ -urea breath test by a pH-dependent mechanism. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 446- 450.
306. Katelaris PH, Connor SJ, Seow F, et al. The effect of short-term omeprazol use on the accuracy of  $^{13}\text{C}$  urea breath test in *H. pylori* infected patients. *Gut* 1998; 43(suppl. 2): A53.
307. Laine L, Estrada R, Trujillo M, et al. Effect of Protom pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *H. pylori*. *Ann Intern Med* 1998; 129: 547-550.
308. Savarino V, Bisso G, Pivari M, et al. Effect of omeprazole and ranitidine on the accuracy of  $^{13}\text{C}$  urea breath test (UBT). *Gut* 1998; 43(suppl. 2): A51.

309. Cutler AF, Elnaggar M, Brooks E, et al. Effect of standard and high dose ranitidine on (<sup>13</sup>C) urea breath test results. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1297-1299.
310. Atherton JC, Spiller RC. The urea breath test for *H. pylori*. *Gut* 1994; 35: 723-725.
311. Eggers RH, Kulp A, Tegeler R. A methodological analysis of the <sup>13</sup>C-urea breath test for detection of *H. pylori* infections: high sensitivity and specificity within 30 min using 75 mg of <sup>13</sup>C-urea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1990; 2: 437-444.
312. Ellenrieder V, Glasbrenner B, Stoffels C, et al. Qualitative and semi-quantitative value of a modified <sup>13</sup>C-urea breath test for identification of *H. pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 1085-1089.
313. Klein PD, Graham DY. Minimum analysis requirements for the detection of *H. pylori* infection by the <sup>13</sup>C-urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1865-1869.
314. Malaty HM, El-Zimaity HMT, Genta RM, Klein PD, Graham DY. Twenty-minute fasting version of the use <sup>13</sup>C-urea breath test for the diagnosis of *H. pylori* infection. *Helicobacter* 1996; 1: 165-167.
315. Johnston BJ, Levi S, Johnson PG. Cut-off point for <sup>13</sup>C-urea breath test. *Gut* 1996; 39(suppl.2): A122.
316. Zagari RM, Pozzato P, Bazzoli F, et al. A comparative trial to optimize the protocol of the <sup>13</sup>C-urea breath test for the diagnosis of *H. pylori* infection. *Digestion* 1998; 59(suppl. 3): 461.
317. Mion F, Rosner G, Rousseau M, et al. <sup>13</sup>C-urea breath test for *H. pylori*: cut off point determination by cluster analysis. *Clin Sci* 1997; 93: 3-6.
318. Gisbert JP, Boixeda D, Redondo C, Alvarez Baleriola I, Pérez-García JI y cols. Prueba del aliento para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*: Concordancia con los métodos histológicos y correlación con las lesiones anatomopatológicas de la mucosa gástrica. *Rev Esp Enferm Dig* 1996; 88: 259-264.
319. Braden B, Duan LP, Caspary WF, et al. More convenient valid diagnosis of *H. pylori* infection. *Z Gastroenterol* 1994; 32: 198-202.
320. Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Schubert TT. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *H. pylori* infection. *Gastroenterology* 1995; 109: 136-141.

- 
321. Vaira D, Vakil N. Blood, urine, stool, breath, money, and *H. pylori*. *Gut* 2000; 48: 287-289.
322. Gomollón F, Ducons J, Santolaria S, Lera Omiste I, Guirao R, Ferrero M, et al. Breath test is very reliable for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in real clinical practice. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 612-8.
323. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Rassa M, Zagari RM, Bozzola L, Furlan F, Bazzoli F, Di Mario F, Valerio G. Non invasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in older subjects: comparison of the <sup>13</sup>C-urea breath test with serology. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55(3): M163-167.
324. Weil J, Bell GD. Detection of *Campylobacter pylori* by the <sup>14</sup>C-urea breath test. En: Rathbone BJ, Heatley VR (editores). *Campylobacter pylori* and gastroduodenal disease. Blackwell Scientific; 1989: 74-87.
325. Gisbert JP. Revisión crítica de los métodos diagnósticos de infección por *H. pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 135-143.
326. Michaud L, Gottrand F, Ganga PS, Wizla-Derambure N, Turck D. Gastric bacterial overgrowth is a cause of false positive diagnosis of *H. pylori* infection using the <sup>13</sup>C-urea breath test. *Gut* 1998; 42: 594-598.
327. Logan RP, Gummett PA, Misiewicz JJ, et al. One week eradication regimen for *H. pylori*. *Lancet* 1991; 338: 1249-1252.
328. Rollán A, Giancaspero R, Arrese M, Figueroa C, Vollrath V, Schultz M, Duarte I, Vial P. Accuracy of invasive and non-invasive tests to diagnose *H. pylori* infection after antibiotic treatment. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1268-1274.
329. Van de Wouw BA, De Boer WA, Hermsen HW, et al. Usefulness of the <sup>13</sup>C-urea breath test as a semi-quantitative monitoring instrument after therapy for *H. pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 112-117.
330. Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. Guidelines for clinical trials in *H. pylori* infection. *Gut* 1997; 41(suppl. 2): S1-23.
331. Glupczynski Y, Ectors N, Burette A, et al. Methodological lessons learned from a multicenter trial of *H. pylori* infection using centralised laboratory facilities. *Gut* 1997; 41(suppl. 1): A71.

332. Kokkola A, Rautelin H, Poulakkainen P, Sipponen P, Farkkila M, Haapiainen R, Kosunen TU. Diagnosis of *H. pylori* infection in patients with atrophic gastritis: Comparison of histology, <sup>13</sup>C-urea breath test and serology. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(2): 138-141.
333. Jones DM, Lasells AM, Eldridge J. *Campylobacter* like organisms on the gastric mucosa: Culture, histological, and serological studies. *J Clin Pathol* 1984; 37: 1002-1006.
334. Newell DG, Stacey AR. Antigens for the serodiagnosis of *Campylobacter pylori* infections. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 37B-41B.
335. Newell DG. Human serum antibody responses to the surface protein antigens of *Campylobacter pyloridis*. *Serodiagnost Immunother* 1987; 1: 209-217.
336. Dunn BE, Pérez-Pérez GI, Blaser MJ. Two-dimensional gel electrophoresis and immunoblotting of *Campylobacter pylori* proteins. *Infect Immun* 1989; 57: 1825-1833.
337. Newell DG, Rathbone BJ. The serodiagnosis of *Campylobacter pylori* infection. *Infect Dis* 1989; 3: 172-175.
338. Andersen LP, Espersen F. Immunoglobulin G antibodies to *H. pylori* in patients with dyspeptic symptoms investigated by the western immunoblot technique. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1743-1751.
339. Pérez-Pérez GI, Dworkin BM, Chodos JE, Blaser MJ. *Campylobacter pylori* antibodies in humans. *Ann Inter Med* 1988; 109: 11-17.
340. Von Wulffen H. An assessment of serological tests for detection of *H. pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 577-582.
341. Newell DG. Identification of the outer membrane proteins of *Campylobacter pyloridis* and antigenic cross-reactivity between *C. pyloridis* and *C. jejuni*. *J Gen Microbiol* 1987; 133: 163-170.
342. Pérez-Pérez GI, Blaser MJ. Conservation and diversity of *Campylobacter pyloridis* major antigens. *Infect Immun* 1987; 55: 1256-1263.
343. Hirschl AM. Frequency of occurrence of *Campylobacter pylori* and analysis of the systemic and local immune response. *Zbl Bakt A* 1987; 266: 526-542.



- 
344. Bauernfeind A, Przylenk B, Hörl G, Otto U. Representative *Campylobacter pylori* antigen for IgG-ELISA and diagnostic significance of antibodies titres. En: Mégraud F, Lamouliatte H (Eds.). Gastrointestinal Pathology and *Campylobacter pylori*. Elsevier, Amsterdam 1989; 185-188.
345. Talley NJ, Newell DG, Pérez-Pérez GI, Blaser MJ. Serodiagnosis of *H. pylori*: A comparison of enzyme-linked immunosorbent assays. Rev Esp Enf Dig 1990; 78(Supl. 1): 48.
346. Gerstenecker B, Eschweiler B, Vögele H, Koch HK, Hellerich U, Kist M. Serodiagnosis of *H. pylori* infections with an enzyme immunoassay using the chromatographically purified 120 kD protein. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 595-601.
347. Andersen LP, Espersen F. Immunoglobulin G antibodies to *H. pylori* in patients with dyspeptic symptoms investigated by the Western immunoblot technique. J Clin Microbiol 1993; 30: 1743-1751.
348. Rathbone BJ, Wyatt JJ, Worsley BW y cols. Systemic and local antibody responses to gastric *Campylobacter pylori* in non-ulcer dyspepsia. Gut 1986; 27: 642-647.
349. Von Wulffen H, Grote HJ. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin A and G antibodies to *Campylobacter pylori*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988; 7: 559-565.
350. Granberg C, Mansikka A, Lehtonen OP y cols. Diagnosis of *H. pylori* infection by using Pyloriset EIA-G and EIA-A for detection of serum immunoglobulin G (IgG) and IgA antibodies. J Clin Microbiol 1993; 31: 1450-1453.
351. Czinn SJ, Carr HS, Speck WT. Diagnosis of gastritis caused by *H. pylori* in children by means of an ELISA. Rev Infect Dis 1991; 13(suppl. 8): S700-S703.
352. Kosunen TU, Höök J, Rautelin JI, Myllylä G. Age-dependent increase of *Campylobacter pylori* antibodies in blood-donors. Scand J Gastroenterol 1989; 24: 110-114.
353. Martín de Argila C, Boixeda de Miquel D, Cantón R y cols. Usefulness of the combined IgG and IgA antibody determinations for serodiagnosis of *H. pylori* infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9: 1191-1196.
354. Talley NJ, Newell DG, Ormand JE y cols. Serodiagnosis of *H. pylori*: Comparison of enzyme-linked immunosorbent assays. J Clin Microbiol 1991; 29: 1635-1639.

355. Steer HW, Hawtin PR, Newell DG. An ELISA technique for the serodiagnosis of *Campylobacter pyloridis* infection in patients with gastritis and benign duodenal ulceration. *Serodiagnosis Immunotherapy* 1987; 1: 253-259.
356. Jones DM, Eldridge J, Fox AJ, Sethi P, Whorwell PJ. Antibody to the gastric campylobacter-like organisms ("*Campylobacter pyloridis*") –Clinical correlations and distribution in the normal population. *J Med Microbiol* 1986; 22: 57-62.
357. Faulde M, Cremer J, Zöller L. Humoral immune response against *H. pylori* as determined by immunoblot. *Electrophoresis* 1993; 14: 945-951.
358. Aguirre PM, Pascual CY, Merino FJ, Velasco AC. Evaluation of two commercial enzyme immunoassays for the diagnosis of *H. pylori* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 634-639.
359. Negrini R, Zanella I, Savio A y cols. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori*-associated gastritis with a monoclonal antibody competitive enzyme-linked immunosorbent assay. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 599-605.
360. Goodwin CS, Blincow E, Peterson G y cols. Enzyme linked immunosorbent assay for *Campylobacter pyloridis*: Correlation with presence of *C. pyloridis* in gastric mucosa. *J Infect Dis* 1987; 155: 488-494.
361. Dent JC, McNulty CA, Uff JS, Gear MW, Wilkinson SP. *Campylobacter pylori* urease: A new serological test. *Lancet* 1988; i: 1002.
362. Evans DJ, Evans DG, Graham DY, Klein PD. A sensitive and specific serologic test for detection of *Campylobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1989; 96: 1004-1008.
363. Hirschl AM, Rathbone BJ, Wyatt JI, Berger J, Rotter ML. Comparison of ELISA antigen preparations alone or in combination for serodiagnosis *H. pylori* infections. *J Clin Pathol* 1990; 43: 511-513.
364. Pozuelo MJ, Martín de Argila C, Cantón R y cols. Detección de IgG sérica (ELISA) frente a *H. pylori*: Relación con la edad y patología gastroduodenal. *Rev Esp Enferm Digest* 1993; 83: 415-420.
365. Thijs JC, van Zwet AA, Thijs WJ y cols. Diagnostic tests for *H. pylori*: A prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standar. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2125-2129.

- 
366. Feldman RA, Deeks JJ, Evans SJ. Multi-laboratory comparison of eight commercially available *H. pylori* serology kits. *Helicobacter pylori* Serology Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 428-433.
367. Laheij RJ, Straatman H, Jansen JB, Verbeek AL. Evaluation of commercially available *H. pylori* serology kits: A review. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2803-2809.
368. Herbrink P, van Doorn LJ. Serological methods for diagnosis of *H. pylori* infection and monitoring of eradication therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 164-173.
369. Steward M, Male D. Pruebas inmunológicas. En: Roitt IM, Brostoff J, Male DK (Eds.). *Inmunología*. Salvat Editores SA, Barcelona 1991; 25.1-25.13.
370. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelmann H. Risk factors for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *H. pylori* infection. *Gut* 1997; 40: 297-301.
371. Atherton JC. *H. pylori* virulence factors. *Br Med Bull* 1998; 54: 105-120.
372. Aucher P, Petit ML, Mannant PR y cols. Use of immunoblot assay to define serum antibody patterns associated with *H. pylori* infection and with *H. pylori*-related ulcers. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 931-936.
373. Bodger K, Wyatt JI, Heatley RV. Serologic screening before endoscopy: the value of *H. pylori* serology, serum recognition of the CagA and VacA proteins, and serum pepsinogen I. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 856-863.
374. Kist M. Immunology of *H. pylori*. En: Marshall BJ, McCallum RW, Guerrant RL (Eds.). *Helicobacter pylori* in peptic ulceration and gastritis. Blackwell Scientific Publications, Boston 1991; 92-110.
375. Stone MA, Mayberry JF, Wicks AC y cols. Near-patient testing for *H. pylori*: A detailed evaluation of the Cortecs Helisal Rapid Blood test. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 257-260.
376. Faigel DO, Magaret N, Corless C, Lieberman DA, Fennerty MB. Evaluation of rapid antibody tests for the diagnosis of *H. pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 72-77.
377. Faulde JL, Putzker M, Mertes T, Sobe D. Evaluation of an immunofluorescence assay for specific detection of immunoglobulin G antibodies directed against *H.*

- pylori*, and antigenic cross-reactivity between *H. pylori* and *Campylobacter pylori*. J Clin Microbiol 1991; 29: 323-327.
378. Aceti A, Pennica A, Leri O y cols. Time-resolved fluoroimmunoassay for *Campylobacter pylori* antibodies. Lancet 1989; ii: 505.
379. Von Wulffen H, Grote HJ, Gatermann S, Löning T, Berger B, Buhl C. Immunoblot analysis of immune response to *Campylobacter pylori* and its clinical associations. J Clin Pathol 1988; 41: 653-659.
380. Marshall BJ, McGeachie DB, Francis GJ, Utley PJ. Pyloric campylobacter serology. Lancet 1984; ii: 281.
381. Best LM, Veldhuyzen van Zanten SJ, Bezanson GS, Haldane DJ, Malatjalian DA. Serological detection of *H. pylori* by a flow microsphere immunofluorescence assay. J Clin Microbiol 1992; 30: 2311-2317.
382. Loeb MB, Ridell RH, James C y cols. Evaluation of salivary antibodies to detect infection with *H. pylori*. Can J Gastroenterol 1997; 11: 437-440.
383. Ballam LD, Mendall MA, Asante M y cols. Western blotting is useful in the salivary diagnosis of *H. pylori* infection. J Clin Pathol 2000; 53: 314-317.
384. García-Díaz E, Castro-Fernandez M, Romero-Gómez M, Vargas-Romero J. The effectiveness of (IgG-ELISA) serology as an alternative diagnostic method for detecting *H. pylori* infection in patients with gastro-intestinal bleeding due to gastro-duodenal ulcer. Rev Esp Enferm Dig 2002; 94: 725-36.
385. Testoni PA, Colombo E, Cattani L y cols. *H. pylori* serology in chronic gastritis with antral atrophy and negative histology for *H. pylori*-like organisms. J Clin Gastroenterol 1996; 22: 182-185.
386. Malfertheiner P, Gerards C, Leodolter A, Nilius M. Pitfalls in *H. pylori* diagnosis. En: Hunt RH, Tytgat GN, (Eds.). *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure 1998. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (Holanda) 1998; 274-292.
387. Cullen DJ, Cullen KJ, Collins BJ, Christiansen KJ, Epis J. Serological assesment of *H. pylori* eradication. Lancet 1992; 340: 1161-1162.
388. Van Zwet AA, Meyer BC, Berrelkamp RJ, Thijs JC. Serological tests to monitor treatment of *H. pylori*. Lancet 1992; 340:51

- 
389. Cutler AF, Schubert A, Schubert T. Role of *H. pylori* serology in evaluating treatment success. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2262-2266.
390. Vaira D, Malfertheiner P, Mégraud F y cols. Noninvasive antigen-based assay for assesing *H. pylori* eradication: A European multicenter study: *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 925-929.
391. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004; 9 (4): 347-68.
392. Braden B, Teuber G, Dietrich CF, Caspary WF, Lembcke B. Comparison of new faecal antigen test with <sup>13</sup>C-urea breath test for detecting *H. pylori* infection and monitoring eradication treatment prospective clinical evaluation. *Br Med J* 2000; 320: 148.
393. Dominguez J, Forne M, Blanco S, Prat C, Gali N, Latorre I, Viver JM, Ausina V. Comparison of a monoclonal with a polyclonal antibody-based enzyme immunoassay stool test in diagnosing *H. pylori* infection before and after eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (12):1735-40.
394. Forne M, Dominguez J, Fernandez-Banares F, Lite J, Esteve M, Gali N, Espinos JC, Quintana S, Viver JM. Accuracy of an enzyme immunoassay for the detection of *H. pylori* in stool specimens in the diagnosis of infection and posttreatment check-up. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (9): 2200-5.
395. Gisbert JP, Trapero M, Calvet X, Mendoza J, Quesada M, Guell M, Pajares JM. Evaluation of three different tests for detection of stool antigens to diagnose *H. pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 (8): 923-9.
396. McNulty CA, Whiting JW. Patients' attitudes to *H. pylori* breath and stool antigen tests compared to blood serology. *J Infect* 2007 Feb;
397. Kindermann A, Lehn N, Demmelmair H, Jesch I, Weigand H, Koleztko S. Validation of two ELISA-test kits for IgG and IgA antibodies against *H. pylori* in children. *Gut* 1998; 43(Suppl. 2):50.
398. Oderda G, Rapa A, Ronchi B y cols. Detection of *H. pylori* in stool specimens by non-invasive antigen enzyme immunoassay in children: Multicentre Italian study. *Br Med J* 2000; 320: 347-348.
-

399. Alemohammad MM, Foley TJ, Cohen H. Detection of IgG antibodies to *H. pylori* in urine by an enzyme immunoassay method. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2174-2177.
400. Katsuragi K, Noda A, Tachikawa T y cols. Highly sensitive urine-based ELISA for detection of antibody to *H. pylori*. *Helicobacter* 1998; 3: 289-295.
401. Miwa H, Hirose M, Kikuchi S y cols. How useful is the detection kit for antibody to *H. pylori* in urine (URINELISA) in clinical practice? *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3460-3463.
402. Kim MJ, Michener R, Triadafilopoulos G. Serum  $^{13}\text{C}$ -bicarbonate assay for the diagnosis of gastric *H. pylori* infection and response to treatment. *Gastroenterology* 1997; 113: 31-37.
403. Cutler AF, Toskes P. Comparison of ( $^{13}\text{C}$ )urea blood test to ( $^{13}\text{C}$ )urea breath test for the diagnosis of *H. pylori*. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 959-961.
404. Chey WD, Murthy U, Toskes P, Carpenter S, Laine L. The  $^{13}\text{C}$ -urea blood test accurately detects active *H. pylori* infection: A United States, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1522-1524.
405. Pathack CM, Bhasin DK, Panigrahi D, Goel RC. Evaluation of  $^{14}\text{C}$ -urinary excretion and its comparison with  $^{14}\text{CO}_2$  in breath after  $^{14}\text{C}$ -urea administration in *H. pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 734-738.
406. Tanigawa T, Mizo-Oku Y, Moriguchi K, Suzuki T, Osumi T, Odomi M. Simple and rapid quantitative assay of  $^{13}\text{C}$ -labelled urea in human serum using liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1996; 683: 135-142.
407. Krumbiegel P, Herbarth O, Kiess W, Müller DM, Richter TH. Diagnosis of *H. pylori* infection in children: Is the  $^{15}\text{N}$  urine test more reliable than the  $^{13}\text{C}$  breath test? *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 353-358.
408. Lee A, Fox JG, Hazell S. Pathogenicity of *H. pylori*: A perspective. *Infect Immun* 1993; 61: 1601-1610.
409. Genta RM, Graham DY. The gastric cardia in *H. pylori* infection. *Gastroenterology* 1993; 104: A86.

- 
410. Lynch DA, Mapstone NP, Clarke AM. Correlation between cell proliferation in *H. pylori* associated gastritis and histological scoring using the Sydney system. *Acta Gastroenterol Belg* 1993; 56(S): 54.
411. Bayerdörfer E, Oertel H, Lehn N y cols. Topographic association between active gastritis and *Campylobacter pylori* colonisation. *J Clin Pathol* 1989; 42: 834-839.
412. Elizalde JI, Gómez J, Ginés A y cols. Biopsy forceps disinfection technique does not influence *H. pylori* culture. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1450-1452.
413. Morris A, Ali MR, Brown P, Lane M, Patton K. *Campylobacter pylori* infection in biopsy specimens of gastric antrum: Laboratory diagnosis and estimation of sampling error. *J Clin Pathol* 1989; 42: 727-732.
414. Nedenskov-Sorensen P, Steiner A, Bjornekleit A, Fausa O, Bukholm G. Sampling efficiency in the diagnosis of *H. pylori* infection and chronic active gastritis. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 672-675.
415. Dooley CP, Cohen H, Fritzgibbons PL y cols. Prevalence of *H. pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321: 1562-1566.
416. Stolte M, Bethke B. Elimination of *H. pylori* under treatment with omeprazole. *Z Gastroenterol* 1990; 28: 271-274.
417. Unge P, Olsson J, Gad A, Lind T, Lonroth H, Sandmark S. Does omeprazole improve antimicrobial therapy directed towards gastric *Campylobacter pylori* in patients with antral gastritis? *Scand J Gastroenterol* 1989; 24(Suppl. 162): 49.54.
418. Laine L, Sugg J, Suchower L, Neil G. Endoscopic biopsy requirements for post-treatment diagnosis of *H. pylori*. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 664-669.
419. Gisbert JP, Blanco M, Mateos JM y cols. *H. pylori*-negative duodenal ulcer prevalence and causes in 774 patients. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2295-2302.
420. Lanás A, Remacha B, Esteva F, Sainz R. Risk factors associated with refractory peptic ulcers. *Gastroenterology* 1995; 109: 1124-1133.
421. Hirschowitz BI, Lanás A. NSAID association with gastrointestinal bleeding and peptic ulcer. *Agents Actions* 1991; 35: (Suppl.)93-101.
422. Phull PS, Halliday D, Price AB, Jacyna MR. Absence of dyspeptic symptoms as a test of *H. pylori* eradication. *Br Med J* 1996; 312: 349-350.
-

423. Gené E, Calvet X, Azagra R. Usefulness of *Helicobacter* determination after triple therapy in uncomplicated duodenal ulcers. A cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 433-442.
424. Montalbán C, Manzanal A, Boixeda D y cols. Tratamiento del linfoma gástrico MALT de bajo grado con erradicación de *H. pylori*. Seguimiento de la respuesta histológica y molecular. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 41-44.
425. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosiccs B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *H. pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 2004; 53: 34-7.
426. Leung WK, Sung JJ, Siu KL, Chan FK, Ling TK, Cheng AF. False-negative biopsy urease test in bleeding ulcers caused by the buffering effects of blood. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1914-1918.
427. Romero Gómez M, Vargas J, Utrilla D y cols. Estudio prospectivo sobre la influencia de la hemorragia por ulcus gastroduodenal en los métodos diagnósticos de infección por *H. pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 1998, 21: 267-271.
428. Tu T, Lee Ch, Wu Ch y cols. Comparison of invasive and noninvasive test for detecting *H. pylori* infection in bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 302-306.
429. Lee JM, Breslin NP, Fallon C, O'Morain CA. Rapid urease tests lack sensitivity in *H. pylori* diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1166-1170.
430. Chan FK, Sung JJ. The medical care of patients with gastrointestinal bleeding after endoscopy. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 7: 671-686.
431. González-Valencia G, Pérez-Pérez GI, Washburn RG, Blaser MJ. Susceptibility of *H. pylori* to the bactericidal activity of human serum. *Helicobacter* 1996; 1: 28-33.
432. Lee CL, Tu TC, Yang RN y cols. Does blood in the stomach influence the diagnosis of *H. pylori* infection in patients with bleeding peptic ulcer? *Gut* 1997; 41(Suppl. 1):76.
433. Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC y cols. Treatment of *H. pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 939-942.



- 
434. Castro-Fernández M, Sánchez-Muñoz D, García-Díaz E, Miralles-Sanchiz J, Vargas-Romero J. Diagnóstico de infección por *H. pylori* en pacientes con enfermedad ulcerosa hemorrágica: test rápido de ureasa e histología. Rev Esp Enferm Dig 2004; 96: 395-401.
435. Zambon CF, Basso D, Navaglia F, Mazza S, Razetti M, Fogar P, et al. Non-invasive diagnosis of *H. pylori* infection: simplified <sup>13</sup>C-urea breath test, stool antigen testing, or DNA PCR in human feces in a clinical laboratory setting? Clin Biochem 2004; 37: 261-7.
436. Graham DY, Genta R, Evans DG y cols. *H. pylori* does not migrate from the antrum to the corpus in response to omeprazole. Am J Gastroenterol 1996; 91: 2120-2124.
437. Adamsson I, Nord CE, Sjöstedt S, Wikström B, Seensalu R. The value of different detection methods of *H. pylori* during treatment. J Clin Gastroenterol 1998; 27: 138-142.
438. Lerang F, Morum B, Mowinckle P y cols. Accuracy of seven different tests for the diagnosis of *H. pylori* infection and the impact of H<sub>2</sub>-receptor antagonists on the results. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 364-369.
439. Manes G, Balzano A, Iaquinto G, Ricci C, Piccirillo MM, Giardullo N, et al. Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of *H. pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 73-9.
440. Connor SJ, Seow F, Ngu MC, Katelaris PH. The effect of dosing with omeprazole on the accuracy of the <sup>13</sup>C-urea breath test in *H. pylori*-infected subjects. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1287-1293.
441. Adachi K, Fujishiro H, Mihara T, Komazawa Y, Kinoshita Y. Influence of lansoprazole, famotidine, roxatidine and rebamipide administration on the urea breath test for the diagnosis of *H. pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18: 168-71.
442. McGowan CC, Cover TL, Blaser MJ. *H. pylori* and gastric acid: Biological and therapeutic implications. Gastroenterology 1996; 110: 926-938.
443. Nagata K, Satoh H, Iwahi T, Shimoyama T, Tamura T. Potent inhibitory action of the gastric proton pump inhibitor lansoprazole against urease activity of *H. pylori*: Unique action selective for *H. pylori* cells. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 769-773.

444. Kuhler TC, Fryklund J, Bergaman NA, Weilitz J, Lee A, Larsson H. Structure-activity relationship of omeprazole and analogues as *H. pylori* urease inhibitors. *J Med Chem* 1995; 38: 4906-4916.
445. Mauch F, Malfertheiner P, Bode G. Identification of an ATPase-system of *H. pylori* and its affection by benzoimidazoles. *Acta Gastroenterol Belg* 1993; 56: (Suppl.): 53.
446. Savarino V, Bisso G, Pivari M y cols. Effect of gastric acid suppression on <sup>13</sup>C-urea breath test: Comparison of ranitidine with omeprazol. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 291-297.
447. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *H. pylori*. *Ann Intern Med* 1998; 129: 547-550.
448. Hamlet A, Stage L, Lönroth H, Cahlin C, Nyström C, Pettersson A. A novel tablet-based <sup>13</sup>C urea breath test for *H. pylori* with enhanced performance during acid suppression therapy. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 367.374.
449. Cutler AF, Elnaggar M, Brooks E, O'Mara K. Effect of standard and high dose ranitidine on <sup>13</sup>C urea breath test results. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1297-1299.
450. Bravo LE, Realpe JL, Campo C, Mera R, Correa P. Effects of acid suppression and bismuth medications on the performance of diagnostic tests for *H. pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2380-2383.
451. Savarino V, Vigneri S, Celle G. The <sup>13</sup>C urea breath test in the diagnosis of *H. pylori* infection. *Gut* 1999; 45 (Suppl. 1): 118-122.
452. Connor SJ, Ngu MC, Katelaris PH. The impact of short-term ranitidine use on the precision of the <sup>13</sup>C-urea breath test in subjects infected with *H. pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 11: 1135.1138.
453. Bahnacy A, Kupcsulik P, Eles Z, Flautner L. Occurrence and significance of *H. pylori* infection after gastric surgery. *Acta Chir Hung* 1995; 35: 201-207.
454. Sheu BS, Lee SC, Lin PW y cols. <sup>13</sup>Carbon urea breath test is not as accurate as endoscopy to detect *H. pylori* after gastrectomy. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 670-675.

- 
455. Leivonen MK, Haglund CH, Nording SF. *H. pylori* infection after partial gastrectomy for peptic ulcer and its role in relapsing disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 371-374.
456. Offerhaus CJ, Tersmette AC, Huibregtse K y cols. Mortality caused by stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions: 40 years of follow-up of an Amsterdam cohort of 2633 postgastrectomy patients. *Gut* 1988; 29: 1588-1590.
457. Uemura N, Mukai T, Okamoto S y cols. Effect of *H. pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 639-642.
458. Leung WK, Lee YT, Choi CL, Chan FK, Ching J, Sung JJ. Diagnosis of *H. pylori* infection after gastric surgery for peptic ulcer: Is the rapid urease test useful? *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 586-589.
459. Archimandritis A, Apostolopoulos P, Sougioultzis S, Deladetsima I, Davaris P, Tzivras M. The CLO test is unreliable in diagnosing *H. pylori* infection in post-surgical stomach. Is there any role of *H. pylori* in peptic ulcer recurrence? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 93-96.
460. Kubota K, Shimoyama S, Shimizu N, Noguchi C, Mafune K, Kaminishi M, et al. Studies of <sup>13</sup>C-urea breath test for diagnosis of *H. pylori* infection in patients after partial gastrectomy. *Digestion* 2002; 65: 82-6.
461. Schilling D, Jakobs R, Peitz U, Sulliga M, Stolte M, Riemann J, et al. Diagnostic accuracy of (<sup>13</sup>C)-urea breath test in the diagnosis of *H. pylori* infection in patients with partial gastric resection due to peptic ulcer disease: a prospective multicenter study. *Digestion* 2001; 63: 8-13.
462. Andersen LP, Kiilerick S, Pedersen G, et al. An analysis of seven different methods to diagnose *H. pylori* infections. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 24-30.
463. Maconi G, Vago L, Galletta G, et al. Is routine histological evaluation an accurate test for *H. pylori* infection? *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 327-331.
464. Wejinen CF, De Wit NJ, Numas ME, Kuipers EJ, Hoes AW, Verheij TJ. *H. pylori* testing in the primary care setting: which diagnostic test should be used? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1205-1210.

465. Monteiro L, De Mascarel A, Sarrasqueta AM, et al. Diagnosis of *H. pylori* infection: noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 353-358.
466. Wong BC, Wong WM, Wang WH, et al. An evaluation of invasive and non-invasive tests for the diagnosis of *H. pylori* infection in Chinese. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 505-511.
467. Vaira D, Vakil N. Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001; 48: 287- 289.
468. Kuo CH, Wu DC, Lu CY, Su YC, et al. The media of rapid urease test influence the diagnosis of *H pylori*. *Hepatogastroenterolgy* 2002; 49 (47): 1191-4.
469. Garza-Gonzalez E, Bosque-Padilla FJ, Tijerina-Menchaca R, Flores-Gutierrez JP, Maldonado-Garza HJ, Perez-Perez GI. Comparision of endoscopy-based and serum-based methods for the diagnosis of *H. pylori*. *Can J Gastroenterol* 2003; 17 (2): 101-6.
470. Liao CC, Lee CL, Lai YC, Huang SH, Lee SC, Wu CH, Tu TC, Chen TK, Bai CH. Accuracy of three diagnostic tests used alone and in combination for detecting *H pylori* infection in patients with bleeding gastric ulcers. *Chin Med J* 2003; 116 (12): 1821-6.
471. Ozcay F, Kocak N, Temizel IN, Demir H, Ozen H, Yuce A, Gurakan F. *H pylori* infection in Turkish children: comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication. *Helicobacter* 2004; 9 (3): 242-8.
472. Hino B, Eliakim R, Levine a, Sprecher H, Berkowitz D, Hartam C, Eshach-Adiv O, Shamir R. Comparison of invasive and non-invasive tests diagnosis and monitoring of *H. pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39 (5): 519-23.
473. Aguilar-Soto O, Majalca-Matnez C, Leon-Espinosa F, Avila-Vargas G, Sanchez-Medina R, Figueroa SA, Padilla L, Di Silvio M. Comparative study between rapid urease test, imprint and histopathological study for *H pylori* diagnosis. *Rev Gastroenterol Mex* 2004; 69 (3): 136-42.
474. Peng NJ, Lai KH, Liu RS, Lee SC, Tsay DG, Lo CC et al. Capsule <sup>13</sup>C-urea breath test for the diagnosis of *H pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (9): 1361- 4.

- 
475. Fry LC, Curioso WH, Rickes S, Horton G, Hirschowitz BI, Monkmuller K. Comparison of  $^{13}\text{C}$ -urea blood test to  $^{13}\text{C}$ -breath test and rapid urease test for the diagnosis of *H. pylori* infection. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35 (4):225- 9.
476. Sackett D L, Haynes R B. Evidence base of clinical diagnosis. The architecture of diagnostic research. *B M J* 2002; 324: 539- 541.
477. The European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Guidelines on cleaning and disinfection in GI endoscopy. Update 1999. *Endoscopy* 2000; 32 (1): 77-80.
478. Nelson DB, Barkun AN, Block KP, Burdick JS, Ginsberg GG, Greenwald DA et al. Technology status evaluation report. Transmission of infection by gastrointestinal endoscopy. May 2001. *Gastrointest Endosc* 2001; 54 (6): 824 – 8.
479. Stephen B. Hulley / Steven R. Cummings. Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico. Ediciones Doyma. Barcelona 1993.
480. Rubio E y Martinez T. Fundamentos teórico-prácticos para médicos. Universidad de Zaragoza. Colección Monografías didácticas nº 9. Zaragoza 2001.
481. González Guitián C. Estilo Vancouver. Requisitos de Uniformidad para Manuscritos presentados a Revistas Biomédicas [Internet] A Coruña: Fistera.com; enero 2006 [acceso 8 de enero de 2007] Disponible en <http://www.fistera.com/recursos-web/mbe/vancouver.asp>.
482. Mégraud F and Lehours P. *Helicobacter pylori* Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing. *Clin Microbiol Rev* Apr. 2007; 20: 280- 322.
483. Figueiredo C, MachadoJC, Pharoah P, Seruca R, Sousa S, Carvalho R, Capelinha aF, Quint W, Caldas C, van Doorn L, Carneiro F, Sobrinho Simoes M. *H. pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1680-87.
484. Vaananen H, Vauhkonen M, Helske T, Kaariainen I, Rasmussen M, Tunturi H, Koskenpato J, Sotka M, Turunen M, Sandstrom R, Sipponen P. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol* 2003; 15: 885-91.
485. Inaba T, Mizuno M, Kawai K, Yokota K, Oguma K, Miyoshi M, Take S, Okada H, Tsuji T. Randomized open trial for comparison of proton pump inhibitors in triple therapy for *H. pylori* infection in relation to CYP2C19 genotype. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 748- 53.
-

486. Laheij RJF, de Boer WA, Jansen JBMJ, van Lier HJ, Sneeberger PM, Verbeek AL. Diagnostic performance of biopsy-based methods for determination of *H. pylori* infection with a reference standard. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 742-6.
487. Pilotto A, Malfertheiner P. An approach to *H. pylori* infection in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 683-91.
488. Shirin H, Frenkel D, Shevah O, Levine A, Bruck R, Moss SF, et al. Effect of proton pump inhibitors on the continuous real time <sup>13</sup>C-urea breath test. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 46-50.