

Utilidad del Test Rápido de Ureasa para la Detección de *Helicobacter pylori* en la Hemorragia Digestiva Alta por Úlcera Péptica

Eduar Bravo Paredes¹, Patricia Guzmán Rojas², Roxana Gallegos López², Manuel Corzo Maldonado², Arturo Zegarra Chang¹, Yolanda Surco Ochoa¹, Alejandro Piscocoya Rivera³, Jorge Huerta-Mercado Tenorio³, Ricardo Prochazka Zárate³, Raúl De los Ríos Senmache³, José Pinto Valdivia³.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La enfermedad ulcerosa péptica es la principal causa de hemorragia digestiva alta (HDA), siendo la infección por *Helicobacter pylori* su principal etiología. La sensibilidad de los métodos diagnósticos es menor para la detección de *H. pylori* en pacientes con hemorragia digestiva alta, existiendo significativa variación entre ellos.

OBJETIVO: Validar el test rápido de ureasa (TRU) en pacientes con HDA.

MÉTODOS: Se incluyeron prospectivamente pacientes mayores de 14 años que presentaron HDA por úlcera péptica y que tuvieron estudios histológicos y TRU para la búsqueda de *H. pylori*. Se tomó como prueba de oro la histología. Se tomaron una biopsia de antro y otra de cuerpo para el TRU y dos de antro y dos de cuerpo para la histología.

RESULTADOS: Se incluyeron 93 pacientes siendo la principal etiología la úlcera gástrica. Se diagnosticó *H. pylori* en 48 pacientes según la histología y 55 pacientes tuvieron resultado positivo según el TRU. La sensibilidad y especificidad calculada para el TRU fueron de 89.6% (IC 77.3-96.5) y 73.3% (IC 58.0-85.4) respectivamente.

CONCLUSIÓN: El TRU tiene una alta sensibilidad para la detección de *H. pylori* en pacientes con hemorragia digestiva alta por enfermedad ulcerosa péptica.

PALABRAS CLAVE: Hemorragia digestiva alta, úlcera péptica, *Helicobacter pylori*, Test rápido de ureasa.

Rev. Gastroenterol. Perú; 2011; 31-1: 17-20

SUMMARY

BACKGROUND: Peptic ulcer disease is the main cause of upper gastrointestinal bleeding and *Helicobacter pylori* is its principal etiology. The sensitivity of the diagnostics tests is low for the detection of *H. pylori* in the setting of bleeding peptic ulcer. In addition there are different results among them.

GOAL: To validate the rapid urease test (RUT) in patients with bleeding peptic ulcer.

STUDY: We prospectively included patients older than 14 years old who presented with bleeding peptic ulcer and performed diagnostic studies of RUT and histology for the detection of *H. pylori*. Two biopsies were taken (one from the antrum and another one from the corpus) for RUT and four biopsies (two from both antrum and corpus) for histology.

RESULTS Ninety-three patients were included, gastric ulcer was the most frequent site of the bleeding. 48 patients were positive for *H. pylori* by histology studies and 55 patients were positive to *H. pylori* by RUT. The sensitivity and specificity of the RUT were 89.6% (IC 77.3-96.5) y 73.3% (IC 58.0-85.4) respectively.

CONCLUSION: The RUT has a high sensitivity for the detection of *H. pylori* in the setting of bleeding peptic ulcer.

KEY WORDS: bleeding peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, rapid urease test.

1 Médico Residente de Gastroenterología del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

2 Alumno de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

3 Médico Asistente del Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú

INTRODUCCIÓN

La hemorragia digestiva alta (HDA) es una causa importante de mortalidad, morbilidad y altos costos médicos, siendo la úlcera péptica (UP) la causa más frecuente de sangrado¹. Se conoce que la infección por *Helicobacter pylori* es la principal etiología de la UP y su prevalencia en la HDA se reporta entre 55% a 68%^{2,3,4}. La erradicación de *H. pylori* es una medida necesaria para disminuir la posibilidad de recurrencia como también de resangrado⁵. Por ejemplo, en un meta-análisis se comparó el efecto de la erradicación de *H. pylori* versus terapia antisecretora para la prevención de HDA por UP. La tasa de resangrado se reportó en cerca del 3% en los pacientes que recibieron tratamiento para la erradicación de *H. pylori*, y 20% en aquellos que recibieron sólo terapia antisecretora^{6,7}.

Se ha reportado una menor prevalencia de *H. pylori* en pacientes con úlcera péptica durante eventos de sangrado en comparación a aquellos con úlcera no complicada^{8,9}. Se postula que las pruebas rutinarias, histología, test rápido de ureasa (TRU), test de aliento, tienen un menor rendimiento diagnóstico en el contexto de hemorragia aguda¹⁰. Los métodos de identificación de *H. pylori* en enfermedad ulcerosa péptica no complicada tienen una alta tasa de sensibilidad y especificidad, superando el 90%. Esta sensibilidad se reduce durante las hemorragias, fluctuando desde el 33% a 90%^{11,12}, lo que genera un subdiagnóstico de la infección por *H. pylori* y por tanto disminuye el número de tratamientos para su erradicación.

En general, el estudio histológico presenta una tasa más alta de precisión diagnóstica en comparación con el test de ureasa⁹, pero ambos son considerados de elección y su combinación aumenta aún más la tasa de precisión diagnóstica en el evento de sangrado por úlcera péptica¹⁰. Por otro lado, un tema a considerar es la disponibilidad de los resultados, por ejemplo la lectura del test rápido de ureasa puede estar desde la primera hora hasta las siguientes 24 horas de la toma de muestra, en comparación de los 3 a 6 días que puede demorar los resultados de la histología. Esto podría dar a conocer el estado de *H. pylori* del paciente antes del alta y así permitir el inicio de terapia erradicadora para *H. pylori*.

Previamente se ha realizado en nuestra institución un estudio de validación para detección de *H. pylori*, con una prueba de cuerda encapsulada¹³, obteniéndose resultados adecuados en pacientes con dispepsia, sin embargo, al momento no hay estudios de validación en nuestro medio de la prueba rápida de ureasa en pacientes con hemorragia digestiva alta.

El objetivo del presente estudio es validar el test rápido de ureasa para el diagnóstico de *Helicobacter pylori* en pacientes con sangrado digestivo por úlcera péptica tomando como prueba de oro al estudio histológico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Es un estudio de validación de test diagnóstico.

Pacientes

Se incluyeron consecutivamente los pacientes que se hospitalizaron por HDA por úlcera péptica, o que presentaron HDA durante la hospitalización. Los pacientes fueron reclutados en el Hospital Nacional Cayetano Heredia en el periodo de Julio 2009 a Junio 2010. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 14 años con clínica de HDA como vómito tipo borra de café, melena, o hematemesis, en los cuales el origen de sangrado fue UP, y a quienes se les hizo estudio histológico y TRU para la búsqueda de *H. pylori*. Fueron excluidos los pacientes que tenían alguna de las siguientes condiciones: cirugía gástrica previa, presencia de neoplasia gástrica o duodenal, uso de antibióticos en las últimas 4 semanas, omisión de la toma de biopsias para histología o test rápido de ureasa para la identificación de *H. pylori*. Los pacientes que aceptaron participar lo hicieron a través de un consentimiento informado y en caso de los menores de edad, la aceptación se dio a través de sus padres.

Se registró la información sobre uso reciente de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), uso de inhibidores de bomba de protones (IBP), antiácidos, inhibidores anti H₂ y presencia de sangrado activo o sangre al momento de la endoscopia.

Se definió uso reciente de AINES como al menos una toma durante las últimas 4 semanas. Se consideró uso reciente de inhibidores de IBP a la ingesta oral de al menos una dosis en las 2 semanas previas al ingreso, o a la administración de al menos una dosis oral o endovenosa durante la hospitalización previa a la endoscopia y toma de biopsias para detectar *H. pylori*.

Métodos diagnósticos para la identificación de *Helicobacter pylori*

Histología: Para determinar la presencia de *H. pylori* se tomaron dos biopsias del antro y dos del cuerpo gástrico que se fijaron inmediatamente en un frasco de formol al 10% para su posterior estudio histológico. Se utilizaron las tinciones de hematoxilina-eosina. A los pacientes con úlcera gástrica se les tomó biopsias de los bordes para descartar malignidad.

Test rápido de ureasa: Se utilizó el kit comercial producido en Perú y validado en pacientes con dispepsia, con una sensibilidad de 96% y especificidad de 98% (HpTest)¹⁴. Se tomaron dos biopsias, una del antro y la otra del cuerpo, que inmediatamente fueron sumergidas en la sustancia reactiva. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 horas y transcurridas las 24 horas se observó el color del reactivo. Si ésta viraba a color rojo grosella, la prueba se consideraba positiva para *H. pylori*. De no observarse viraje de color a rojo grosella, la prueba era considerada negativa.

Se tomó como prueba de oro el estudio histológico, y se definió infección por *Helicobacter pylori* al identificarla por este medio.

Estudio estadístico

Se usó STATA 10 para Windows para el análisis estadístico. Inicialmente se realizó la descripción de la población incluida en el estudio, y se analizó la data obtenida del TRU en una tabla tetracórica (2x2) para compararla con la prueba de oro (histología). Se calculó la: sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo (VPP), negativo (VPN), coeficiente de probabilidad positivo (LR+) y coeficiente de probabilidad negativo (LR-). Se incluyó además los intervalos de confianza al 95%.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio ingresaron 210 pacientes con diagnóstico de hemorragia digestiva alta de los cuales 109 fueron excluidos debido a tener otra etiología de sangrado como vrices esofágicas, neoplasia, esofagitis o tenían cirugía gástrica previa. De los 101 pacientes con diagnóstico de HDA por UP, se excluyeron 8 por omisión de la toma de biopsias para estudio histológico o para el TRU, de modo que 93 pacientes fueron incluidos en el estudio. La edad media fue 57 años (DE: 18.5) siendo 62.7% de sexo masculino. La úlcera gástrica (62.7%) fue la causa más frecuente de HDA. El 11.8% de pacientes tuvo evidencia de sangrado activo o de sangre reciente al momento de la endoscopia (Tabla 1). Ninguna de las biopsias de las úlceras gástricas reveló malignidad.

Tabla 1 Características de la población de estudio

	Número (%)
Número de pacientes	93
Edad	57 ±18.5
Sexo masculino	59 (62.7)
Historia de sangrado previo	19 (20.0)
Uso de AINES	28 (30.1)
Ubicación de úlceras	
Sólo gástrica	44 (47.3)
Sólo duodeno	36 (38.7)
Gástrico y duodenal	13 (14.0)
Biopsias tomadas con sangre en endoscopia	11 (11.8)

Tabla 2 Test rápido de ureasa para la detección de H. Pylori en pacientes con hemorragia digestiva alta por úlcera péptica

	Sensibilidad % (95% IC)	Especificidad % (95% IC)	VPP % (95% IC)	VPN % (95% IC)	LR(+) (95% IC)	LR(-) (95% IC)
Test rápido de ureasa	89.6% (77.3-96.5)	73.3% (58.0-85.4)	78.1% (64.9-88.1)	86.8% (71.9-95.6)	3.36 (2.05-5.51)	0.14 (0.06-0.33)

El diagnóstico de *H. pylori* por histología (prueba de oro) se realizó en 48 (51.6%) pacientes. Según el TRU 55 pacientes fueron positivos (43 verdaderos positivos). De igual modo, de los 38 negativos para el TRU (33 fueron verdaderos negativos). Cuando se comparó con la prueba de oro, el TRU obtuvo una sensibilidad de 89.6% (95% IC: 77.3-96.5) y la especificidad fue de 73.3% (95% IC: 58.0-85.4). (Tabla 2).

DISCUSIÓN

La enfermedad ulcerosa péptica está asociada con complicaciones mayores como es la hemorragia digestiva, teniendo repercusión en la morbilidad y mortalidad del paciente^{15,16}. El diagnóstico de *H. pylori* en este contexto es importante ya que tiene impacto en el manejo a corto y largo plazo. La búsqueda de *H. pylori* y su posterior tratamiento se sustenta en numerosos estudios que han demostrado que su erradicación disminuye el riesgo de resangrado^{6,7}.

Existen diversos métodos invasivos y no invasivos para la identificación de *H. pylori* con excelentes tasas de precisión diagnóstica, sin embargo su utilidad en pacientes con hemorragia debida a úlcera péptica es objeto de investigación con resultados divergentes. Se sabe que la sensibilidad de la histología se reduce en pacientes con hemorragia digestiva de 96% a 80%.^{12,17} La información sobre la utilidad del TRU es aún más divergente, variando su sensibilidad de 32 a 95% en los estudios existentes¹⁰. En el presente trabajo tomamos como prueba de oro el estudio histológico obteniendo una buena sensibilidad del TRU (89.5%), una de las más altas entre las tasas de sensibilidad publicadas^{10,12}. Un elemento a considerar es que los estudios de TRU en HDA que tomaron biopsias de antro y cuerpo gástrico obtuvieron una mejor sensibilidad, entre 70 y 90%^{10,18}, en comparación con las tomadas sólo de antro, entre 30 y 67%.^{19,20} En el presente trabajo hemos tomado biopsias de antro y cuerpo, lo cual podría explicar la sensibilidad obtenida. Por ejemplo en el estudio de Jui Tang¹² se compararon dos grupos de pacientes, 324 con HDA por UP y 164 controles sanos, sin HDA ni UP, en los cuales se tomaron biopsias de antro y cuerpo para la búsqueda de *H. pylori*, a través del TRU, obteniendo una sensibilidad de 83.3% en el grupo de HDA por UP y una sensibilidad de 94.4% en el grupo control.

En la práctica clínica, es suficiente obtener un resultado positivo de cualquiera de las dos pruebas para definir que el paciente tiene infección por *H. pylori*. Esto es debido a su alta especificidad. Así, si combinamos ambas pruebas se obtendría una mayor prevalencia de *H. pylori* (64.5%) comparada con cualquiera de las dos pruebas por separado: histología (51.6%) y TRU (59.1%). De tal modo que se podría postular que la combinación de ambas pruebas aumenta la tasa de detección de *H. pylori*. De igual modo si analizamos el coeficiente de probabilidad negativo, LR (-) 0.14, del test de ureasa en comparación con la histología, encontramos que al tener un resultado negativo de TRU disminuye de manera importante la probabilidad de que el paciente sea portador de *H. pylori*.

Una de las ventajas del uso del TRU es su simplicidad y la rápida obtención de resultados, en un máximo de 24 horas, comparado con la histología con un tiempo mínimo de 3 días, permitiendo iniciar antes del alta el tratamiento para *H. pylori* en los casos positivos.

El principal aporte del presente estudio es la experiencia local de una alta sensibilidad del TRU en el sangrado agudo, como también que la combinación de ambas pruebas aumenta la tasa de detección de *H. pylori*. Una limitación del estudio es el número limitado de pacientes por lo que

no se puede obtener conclusiones si el uso prolongado de inhibidores de bomba de protones endovenoso previo a endoscopia, la ingesta de AINES o la presencia de sangrado activo al momento de la toma de biopsias podría influir en la sensibilidad del TRU. Otra limitación, es que no hemos considerado el aporte de la histología en términos de metaplasia intestinal, displasia y atrofia gástrica, información que no es obtenida a través del TRU, que nos ayudaría a elegir que prueba realizar y en qué tipo de pacientes.

En conclusión, la utilización del TRU en pacientes con HDA por UP muestra una buena sensibilidad usando el estudio histológico como prueba de oro para la identificación de *H. pylori*; sin embargo, se requiere de más estudios para definir si el uso de AINES o la presencia de sangre en la toma de biopsias tienen impacto en el rendimiento diagnóstico del TRU.

REFERENCIAS

1. LAINE L, PETERSON WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med.* 1994; 331: 717-727
2. HUNG LCT, CHING JYL, SUNG JJY, et al. Long-term outcome of *Helicobacter pylori*-idiopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1845-1850.
3. SCHILLING D, DEMEL A, NUSSE T, et al. *Helicobacter pylori* infection does not affect the early re-bleeding rate in patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopy hemostasis: a prospective single-center trial. *Endoscopy* 2003; 35: 393-396.
4. OKAN A, TANKURT E, ASLAN BU, et al. Relationship between non-steroidal anti-inflammatory drug use and *Helicobacter pylori* infection in bleeding or uncomplicated peptic ulcer: a case control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 18: 18-25.
5. JASPERSEN D. *Helicobacter pylori* eradication: The best long-term prophylaxis for ulcer bleeding recurrence? *Endoscopy* 1995; 27: 622-625
6. GISBERT JP, KHORRAMI S, CARBALLO F, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy(with or without long term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD004062.
7. GISBERT JP, PAJARES JM, *Helicobacter pylori* and bleeding peptic ulcer: What is the prevalence of the infection in patients with this complication? *Scan J Gastroenterol* 2003; 38: 2-9.
8. VAIRA DM, MIGLIOLI M. What is the role of *Helicobacter pylori* in complicated ulcer disease? *Gastroenterology* 1997;113:S78-84
9. GISBERT JP, PAJARES JM. *Helicobacter pylori* and bleeding peptic ulcer. What is the prevalence of the infection in patients with this complication? *Scand J Gastroenterol* 2003;38:2-9
10. GISBERT JP, ABRAIRA V. Accuracy of *Helicobacter pylori* Diagnostic test in patients with Bleeding Peptic Ulcer: A Systemic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:848-863.
11. FALLONE CA. Detection of *Helicobacter pylori* in the setting of acute upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:6-8.
12. TANG JH, LIU NJ. Endoscopic Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection by Rapid Urease Test in Bleeding Peptic Ulcers, A Prospective Case-Control Study, *J Clin Gastroenterol* 2009;43:133-139
13. VELAPATIÑO B, BALQUI J, GILMAN R, et al. Validation of string Test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infections. *J Clin Microbiol* 2006; 44(3): 976-980
14. CHUMPITAZ R. Caldo-urea modificado para la detección de *Helicobacter pylori* en pacientes con dispepsia no ulcerosa. Tesis de laboratorio clínico. Lima, Perú. Facultad de Medicina Hipólito Unanue, Universidad Nacional Federico Villareal 1993.
15. LAINE L, NATHWANI R, NARITOKU W. The effect of GI bleeding on *Helicobacter pylori* diagnostic testing: a prospective study at time of bleeding and 1 month later. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 853-859.
16. VAKIL N. Peptic Ulcer disease, epidemiology and risk factors. In Sleisenger MH Fordtran JS eds. *Gastrointestinal diseases: Pathophysiology, diagnosis, management*, 9th ed. Philadelphia WB Saunders, 2010:861-862
17. AQUINO F, MONTES P, MONGE E. ACUTE-GI bleeding does not decrease the diagnostic yield of gastric biopsies for *Helicobacter pylori* infection. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:889
18. PEITZ U, LEODOLTER A, WEX T, et al. Diagnostics of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 141-126
19. LEE JM, BRESLIN NP, FALLON C, O'MORAIN CA. Rapid urease test lack sensitivity in *Helicobacter pylori* diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1166
20. COLIN R, CZERNICHOW P, BATY V, et al. Low sensitivity of invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding ulcer. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:31-35