

# ¿CUÁLES SON LAS NOVEDADES EN LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE HELICOBACTER PYLORI?

## WHAT ARE THE UPDATES IN HELICOBACTER PYLORI DIAGNOSTIC METHODS?

A. Sobrino López, F. Ramírez Esteso, M. Rodríguez González, J. A. García Valverde, E. de la Santa Belda, J. Olmedo Camacho

*Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital General Universitario de Ciudad Real*

### RESUMEN

*Helicobacter pylori* (Hp) es un patógeno de transmisión fecal-oral causante de múltiples patologías gastrointestinales entre las que se encuentran la enfermedad ulcerosa péptica, gastritis atrófica, adenocarcinoma gástrico y linfoma tipo MALT. Su colonización es considerada enfermedad infecciosa con una alta prevalencia en la población mundial <sup>1</sup>. En 2017 se publicó el consenso Maastrich V estableciendo la necesidad de fijar estrategias de erradicación del HP independientemente de los síntomas. Una de las más aceptadas hasta el momento ha sido la de "test and treat" tras el diagnóstico mediante métodos no invasivos en pacientes sin síntomas de alarma, quedando en segundo lugar el cultivo y la detección de resistencia a antibióticos en caso de fallo primario terapéutico <sup>2</sup>. Con el desarrollo de altas tasas de resistencia, nuevos métodos diagnósticos están surgiendo ante la necesidad

de mapeo de las mismas previo a iniciar tratamiento. El estudio molecular mediante técnica PCR detectando ADN bacteriano en heces resulta el método no invasivo más prometedor, obteniendo en un solo paso no solo el diagnóstico sino también test de resistencia a claritromicina y levofloxacino <sup>5</sup>. La secuenciación genómica y la transcriptómica están dando lugar a resultados prometedores, pudiendo obtener de forma rápida y eficaz un antibiograma preliminar que oriente hacia la estrategia terapéutica más eficiente según la población bacteriana predominante <sup>1,3,4</sup>.

**PALABRAS CLAVE:** gastritis, secuenciación genómica, resistencia antibiótica, *helicobacter pylori*.

### ABSTRACT

*Helicobacter pylori* (Hp) is a fecal-oral pathogen that causes multiple gastrointestinal pathologies, including peptic ulcer disease, atrophic gastritis, gastric adenocarcinoma, and MALT-type lymphoma. Its colonization is considered an infectious disease with a high prevalence in the world population <sup>1</sup>. In 2017, the Maastrich V consensus concluded the need to establish HP eradication strategies regardless of symptoms. One of the most accepted so far has been the "test and treat" technique after diagnosis by non-invasive methods in patients without alarm symptoms, remaining in se-

**TRABAJO ENVIADO:** 13/05/2021

**ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN:** 05/07/2021

**CORRESPONDENCIA:**

Ana Sobrino López  
*Dirección Responsable de la correspondencia:*  
Hospital General Universitario  
de Ciudad Real  
Calle Obispo Rafael Torija, s/n  
13005 Ciudad Real  
anasobrino12@gmail.com

cond place culture and the detection of antibiotic resistance in case of primary therapeutic failure<sup>2</sup>. With the development of high rates of resistance, new diagnostic methods are emerging due to the need to map them prior to starting treatment. The molecular study by PCR technique detecting bacterial DNA in feces is the most promising non-invasive method, obtaining in a single step not only the diagnosis but also the resistance test to clarithromycin and levofloxacin<sup>5</sup>. Genomic and transcriptomic sequencing are giving rise to promising results, being able to quickly and efficiently obtain a preliminary antibiogram that guides towards the most efficient therapeutic strategy according to the predominant bacterial population<sup>1,3,4</sup>.

**KEYWORDS:** gastritis, genomic sequencing, antibiotic resistance, helicobacter pylori.

## INTRODUCCIÓN

Hp es un patógeno que se transmite de humano a humano causando gastritis crónica activa en todos los sujetos colonizados. Es causante de otras patologías gastrointestinales como úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico y linfoma MALT. Su erradicación no solo cura la gastritis asociada, sino que evita la progresión de complicaciones a largo plazo. Es considerado una enfermedad infecciosa a tratar independientemente de los síntomas del paciente. Está ampliamente aceptado que es la principal causa de cáncer gástrico en el mundo<sup>1,2</sup>.

Entre las indicaciones más frecuentes para la investigación del HP destacan la dispepsia no investigada, consumidores de AINES y ACOS (anticoagulantes orales), consumidores crónicos de IBP (inhibidos de la bomba de protones), ferropenia, anemia, déficit de B12, PTI (púrpura trombocitopénica idiopática) y linfoma MALT. Más controvertido en caso de afectación extraintestinal como demencia, enfermedad de Parkinson, asma y atopia en niños<sup>1,2</sup>. El screening se recomienda en población asintomática en regiones de alta prevalencia y en aquellos individuos con alto riesgo de padecer cáncer gástrico.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la actualidad los métodos diagnósticos disponibles y validados a nivel mundial se dividen en invasivos y no invasivos:

- **No invasivos:** El test de aliento con urea marcada con C13 o prueba de aliento de urea (PAU) se considera el gold estándar por su bajo coste, alta especificidad y

sensibilidad. También es el método de elección para comprobar erradicación. Se basa en la capacidad de la ureasa producida por Hp para hidrolizar una solución de urea previamente marcada con el isótopo C13. El CO<sub>2</sub> marcado se absorbe, se difunde a la sangre, es transportado a los pulmones y es excretado a través del aire espirado<sup>8</sup>. Durante la situación de pandemia por Covid 19 a partir de marzo de 2020 ha quedado relegado en muchas áreas de salud por alto riesgo de contagio, quedando sustituido en muchos casos por el test de Antígeno en heces monoclonal (Ag heces). Presenta S (sensibilidad) y E (especificidad) elevada, sin embargo, menos usado en algunas sociedades. Consta de un reactivo capaz de identificar la presencia de antígeno de Hp en las heces. Numerosos estudios han intentado comparar eficacia y precisión diagnóstica entre ambos métodos diagnósticos, con resultados controvertidos. En 2018 se publicó una revisión en Cochrane realizando un metaanálisis que finalmente incluyó un total de 101 estudios con 11003 pacientes, en los que el objetivo principal fue comparar la precisión entre PAU, Ag en heces monoclonal y serología en pacientes sintomáticos y asintomáticos. Concluyen que la PAU presenta mayor precisión y sensibilidad que el resto de pruebas, mientras que la especificidad es similar sin diferencias estadísticamente significativas<sup>6</sup>. En 2020 Alzoubi et al publicó un estudio prospectivo unicéntrico incluyendo un total de 67 pacientes siendo sometidos a gastroscopia con toma de biopsias previa realización 1-3 días previos PAU y Ag en heces, comparando resultados y precisión diagnóstica. Con respecto a la técnica invasiva considerada gold estándar, el test de aliento presentó una S del 94% frente a un 76% para el Ag en heces. El VPN (valor predictivo negativo) y VPP (valor predictivo positivo) fue del 86.7% y 76.7% respectivamente. Sin embargo, la especificidad fue similar, en torno al 87%. En cuanto a la precisión a la hora de comprobar erradicación, no existen diferencias estadísticamente significativas situándose en torno al 86% en ambos casos<sup>7</sup>.

Los test serológicos forman parte del tercer grupo de métodos no invasivos, aunque deben ser validados dependiendo de las variantes predominantes de cada zona geográfica. Son útiles sobre todo en regiones de alta prevalencia. En Asia se utiliza el denominado “gastric panel”, que incluye pepsinógeno I y II, gastrina 17 y anticuerpos antiHP, con un alto valor predictivo negativo. Como inconveniente aún no queda establecido el punto de corte a partir del cual podría aceptarse correlación con gastritis atrófica. Útil en pacientes de alto riesgo de cáncer gástrico<sup>2,3</sup>.

- **Invasivos:** se basan en métodos que estudian directamente la presencia de Hp sobre tejido gástrico mediante toma de biopsias previa realización de gastroscopia. En este grupo incluimos el estudio histológico. Es la técnica de elección para el diagnóstico de gastritis por Hp. La inmunohistoquímica es más precisa en casos de carga bacteriana baja, con menor tiempo de procesamiento. No está disponible en todos los centros y tiene un mayor coste, con S y E en torno al 95-100%. La histología por su parte presenta una S 66-90% y una E cercana al 100%.

El test rápido de ureasa se considera el gold estándar si se va a realizar gastroscopia para el diagnóstico y tratamiento inmediato en caso de positividad. No se aconseja para comprobar erradicación. Tras toma de muestra de antro y cuerpo gástrico se deposita en un dispositivo que contiene urea y un reactivo de pH. La ureasa del Hp transforma la urea en amoníaco, modificando el pH haciendo que el reactivo cambie de color.

El cultivo se recomienda en caso de fallo primario terapéutico. Se utiliza para obtención de antibiograma y test de resistencia a antibióticos, sobre todo a claritromicina y Levofloxacino. Pierde importancia si se plantean terapias combinadas con bismuto. La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) es una alternativa al antibiograma, detectando poblaciones con heterorresistencia. En general, todos los métodos invasivos presentan una serie de inconvenientes en común, ya que su resultado depende de la experiencia del patólogo, la carga bacteriana, la calidad y cantidad de las muestras y la subjetividad a la hora de ser valorado. El cultivo puede tardar entre 7-14 días para obtener resultado, con alta probabilidad de contaminación<sup>2,3</sup>.

Es comúnmente conocido que la erradicación del HP produce mejoría histológica de la gastritis aguda y la gastritis atrófica, no así la metaplasia intestinal ni la displasia. También enlenteció la progresión de lesiones precancerosas hacia neoplasia. Algunos estudios abogan por la erradicación precoz como estrategia más efectiva. La erradicación del HP se considera coste efectivo en aquellas regiones de alta prevalencia, siendo además el método más eficaz como prevención de cáncer gástrico por encima del screening de lesiones precancerosas gástricas<sup>1</sup>.

El desarrollo de resistencia a antibióticos supone un problema cada vez más frecuente, sobre todo en algunos países de Europa, donde la estrategia hasta ahora más comúnmente utilizada en sujetos sin síntomas de alarma "test and treat" está perdiendo eficacia, con altas tasas de

fallo terapéutico y cobrando importancia la necesidad de realizar un test de sensibilidad y resistencia antibiótica pretratamiento.

Técnicas como la PCR y la secuenciación genómica específica o total que detecte mutaciones en el ADN causantes de las resistencias antibióticas son el nuevo futuro en el diagnóstico de la infección por Hp<sup>1,4</sup>.

Surge ante este aspecto la controversia sobre a qué pacientes deberíamos investigar y tratar la infección por Hp. Según el consenso de Maastrich V todos los sujetos con un diagnóstico positivo deberían recibir tratamiento, demostrando beneficio estadístico únicamente en países con alta prevalencia, sin quedar claro si esta misma estrategia es igual de válida en regiones de baja prevalencia. Tampoco se ha demostrado la mejoría clínica de síntomas como la dispepsia con la erradicación. Uno de los puntos clave que el médico debe plantearse antes de prescribir el tratamiento es asegurarse una buena adherencia terapéutica. Ya en el IV Consenso español sobre el manejo y tratamiento de la infección por Hp en 2016 establece que es de elección como primera línea de tratamiento la cuádruple terapia sin bismuto debido al aumento de resistencia a antibióticos<sup>5</sup>.

Se plantean diferentes métodos diagnósticos novedosos que podemos dividir en no invasivos e invasivos.

- **No invasivos:** se basan en la detección de la infección por Hp mediante métodos indirectos sin necesidad de estudio endoscópico ni toma de biopsias. Su principal ventaja consiste en que consiguen diagnóstico y test de resistencia con una misma muestra y en el mismo tiempo de trabajo. La técnica más validada hasta el momento es la realización de inmunoensayos con técnica PCR sobre heces. Se conoce que la resistencia a claritromicina se basa en 3 mutaciones concretas principalmente: A2146C, A2146G y A2147G en el 23S del rRNA (RNA ribosómico). Es una técnica rápida, pudiendo obtener el resultado entre 2 a 4 horas. Depende del método de detección de ADN y la técnica PCR que se utilice, que por el momento no está estandarizado. Solo está comercializado hoy en día "HelicoDR assay", en Alemania, pudiendo detectar las tres mutaciones descritas y el gen *gyrA*, que determina resistencia a levofloxacino. Como ventajas; se trata de un método no invasivo, las muestras no tienen por qué procesarse en el momento, no precisa protocolo específico a la hora de manipularse y tiene una gran reproductibilidad. Es la técnica ideal planteada en el futuro como gold estándar, sin embargo, precisa de más estudios que homogeneicen la técnica y la interpretación de los resultados<sup>2</sup>. En 2018

Iannone et al publicó un estudio prospectivo donde comparaban esta nueva técnica molecular en heces con la PAU estándar. Se incluyeron 294 pacientes de 2 centros entre 19 y 63 años, concluyendo que la eficacia es similar sin diferencias estadísticamente significativas, con la ventaja de contar ya desde el diagnóstico con el test de resistencia a antibióticos sin someter a mayor riesgo al paciente <sup>5</sup>.

- **Invasivos:** requieren realización de gastroscopia con estudio de mucosa gástrica de forma directa y toma de biopsias. Se basan en técnicas de secuenciación genómica. Existen varias líneas de investigación en marcha al respecto. Se basan principalmente en tres ramas:
  - Estudio de mecanismos fundamentales del metabolismo del HP, como los genes asociados a la virulencia bacteriana, formación de biofilm, caracterización de metilasas, hidrolasas, endoribonucleasas, respuesta a exposición a diferentes sales, al calor y a terapias basadas con bismuto. La mayoría de estos estudios se basan en el estudio amplio de la secuenciación del rRNA sobre biopsia gástrica <sup>2,4</sup>.
  - La relación entre microbiota e infección por HP ha arrojado resultados contradictorios. El análisis de la microbiota intestinal es un tema candente, sin embargo, algunos estudios no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la composición taxonómica intestinal entre sujetos sanos e infectados. Con la introducción de la secuenciación genómica se han reportado aumento de familias como Xanthomonadaceae, Enterobacteriaceae, Spirochatae, streptococcus, lactobacillus, granulicatella, prevotella y veillonella en respuesta a la infección por Hp analizándose directamente sobre las biopsias gástricas. Además, el uso de antibióticos altera la composición bacteriana intestinal de forma temporal, recuperando su misma biodiversidad a largo plazo, de forma similar a las condiciones pretratamiento. Esta idea anima a calcular un índice de disbiosis que permita correlacionar afectación gástrica en pacientes infectados dependiendo de los cambios producidos en su microbiota intestinal, pudiendo orientar el manejo y actitud a seguir. Estos estudios tienen limitaciones, principalmente debido a que la secuenciación de ADN detecta cualquier tipo de microorganismo, incluidos bacterias muertas y fragmentos sueltos de ADN <sup>2</sup>. La meta transcriptómica por el contrario solo detecta aquellos microorganismos viables y con un metabolismo activo con alto grado de transcripción dentro de la microbiota, por lo que posee mayor sensibilidad y especificidad.

- La correlación entre genómica y fenotipo y la resistencia a antibióticos supone la última línea de investigación. Se ha demostrado que la resistencia antibióticos se basa en mutaciones sobre genes específicos, por lo que el mapeo genómico de cada uno de ellas ha arrojado información vital a la hora de elegir estrategia terapéutica sobre todo en regiones con alta tasa de resistencias. En la **tabla 1** se recogen las mutaciones más comúnmente estudiadas y conocidas y su relación con familias de antibióticos. El objetivo de estos estudios es probar que existe correlación genotípica y fenotípica que permita determinar paneles de resistencia sin necesidad del estudio exhaustivo de todas estas mutaciones. Presentan como inconvenientes que se trata de técnicas invasivas con extracción de gran número de biopsias para estudio que permitan obtener gran cantidad de material genético secuenciando cada una de las muestras de ADN y generando subpoblaciones dirigidas al estudio de cada conjunto de mutaciones <sup>2</sup>.

**Tabla 1.** Mutaciones genómicas y relación con resistencia antibiótica <sup>2</sup>

CLARITROMICINA	A2146, A2147 en el 23S rRNA, gen rpl22 y infB.
LEVOFLOXACINO	codón 87 en el gen gyrA, aminoácidos N87 y D91 asociados a alta resistencia
RIFAMPICINA, RIFAXIMINA	Gen rpoB
METRONIDAZOL	Polimorfismos RdxA, frxA, mdaB, omp11, rpsU

## CONCLUSIONES

- La erradicación de HP se considera coste efectivo en aquellas regiones de alta prevalencia, siendo además el método más eficaz como prevención de cáncer gástrico por encima del screening de lesiones precancerosas gástricas.
- El desarrollo de altas tasas de resistencia a antibióticos nos ha llevado a poner en duda la eficacia de la estrategia “test and treat” en pacientes sin síntomas de riesgo.
- Técnicas como la secuenciación genómica y la transcriptómica abren nuevas líneas de investigación para la adquisición de test de resistencia a antibióticos previo a implementar cualquier tratamiento.
- El método ideal sería conseguir mediante técnicas no invasivas el mapeo de resistencias en las diferentes regiones geográficas. El estudio molecular de ADN bacteriano mediante PCR en heces presenta hasta el mo-

mento resultados prometedores, consiguiendo en un mismo tiempo diagnóstico y test de resistencia a antibióticos.

- Por el momento la mayoría de los estudios se basan en pruebas invasivas sobre biopsias gástricas, con alto coste, baja reproductibilidad y necesidad de gran cantidad de muestras.
- La definición de un índice de disbiosis que correlaciona cambios en la microbiota intestinal con afectación de la mucosa gástrica en pacientes con infección por *Hp* supone una línea de investigación prometedora que podría ser de gran utilidad a la hora de toma de decisiones en seguimiento y actitud terapéutica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pohl D, Keller PM, Bordier V, Wagner K. Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing. *World J Gastroenterol*. 2019;25(32):4629–60.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30.
3. Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: what should be the gold standard? *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):12847–59.
4. Ierardi E, Giorgio F, Iannone A, Losurdo G, Principi M, Barone M, et al. Noninvasive molecular analysis of *Helicobacter pylori*: Is it time for tailored first-line therapy? *World J Gastroenterol*. 2017;23(14):2453–8.
5. Iannone A, Giorgio F, Russo F, Riezzo G, Girardi B, Prisci M, et al. New fecal test for non-invasive *Helicobacter pylori* detection: A diagnostic accuracy study. *World J Gastroenterol*. 2018;24(27):3021–9.
6. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, Selladurai A, Gandhi A, Low B, et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD012080.
7. Alzoubi H, Al-Mnayyis A, Al Rfoa I, Aqel A, Abu-Lubad M, Hamdan O, et al. The use of <sup>13</sup>C-urea breath test for non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in comparison to endoscopy and stool antigen test. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(7):448.
8. Gisbert JP, González-Lama Y. Pruebas de aliento en el diagnóstico de enfermedades digestivas. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28(7):407–16.
9. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(10):697–721