

¿Está indicado buscar infección por *Helicobacter pylori* en sujetos con dispepsia no investigada?

Pros

En una era en la que la incidencia de cáncer gástrico y enfermedad ulceropéptica experimenta una disminución, los trastornos gastrointestinales como la dispepsia funcional (DF) y el síndrome de intestino irritable han adquirido importancia en la bibliografía médica.

Antes de aceptar de forma precipitada que la DF es una molestia que debe reconocerse y erradicarse, primero es preciso preguntar: ¿qué es la dispepsia? y, en su caso, ¿puede diagnosticarse? Al realizar un análisis crítico en la bibliografía se observa que no existe una definición apropiada de la dispepsia, ya que no es un síntoma o una enfermedad, sino un término que engloba una constelación de síntomas y por lo tanto un trastorno cuya interpretación está sujeta a diversos factores, como raza, sexo, cultura, edad y aspectos psicológicos, entre otros.

En general, se acepta que la dispepsia representa el malestar o dolor abdominal crónico o recurrente en la región abdominal superior y que afecta, al menos en forma esporádica, hasta 25% de la población.^{1,2} Su causa puede ser *orgánica*, aunque la mayor parte de las veces la naturaleza de los síntomas es *funcional*, dado que por lo regular no se observa ninguna anormalidad estructural identificable en la endoscopia superior. Se emplea el término *dispepsia sin investigar* en los pacientes que sufren dolor localizado en el abdomen superior no sometidos a ningún protocolo diagnóstico, casi siempre mediante endoscopia.^{2,3}

Se han propuesto múltiples mecanismos para explicar los síntomas dispépticos, entre ellos retardo del vaciamiento gástrico, alteración proximal del acomodamiento gástrico de los alimentos que favorece la distensión gástrica proximal durante la ingestión de alimentos, fenómenos de hipersensibilidad y disritmias

gástricas, e incluso alteraciones inmunocelulares mediadas por un agente infeccioso como *Helicobacter pylori* (Hp).^{4,5}

Estudios en grandes poblaciones demuestran que la presencia de Hp se detecta con mayor frecuencia en pacientes dispépticos en comparación con los controles.^{6,7} El-Omar y colaboradores han sugerido que la dispepsia vinculada con Hp se relaciona con alteraciones de la secreción ácida.⁸ Otro estudio demostró un aumento del número de células cebadas en pacientes con dispepsia negativos a Hp, lo cual sugiere una patogenia diferente en los individuos infectados con ese agente patógeno.⁹ Holtmann y colaboradores encontraron en un subgrupo de personas infectadas con Hp que los títulos altos de anticuerpos contra la bacteria se relacionaron sólidamente con síntomas de dispepsia funcional.¹⁰

Con base en estas relaciones fisiopatológicas, la alternativa de “buscar y tratar” Hp se ha validado en varios estudios como la primera elección en el tratamiento de pacientes jóvenes con síntomas de dispepsia sin signos de alarma (anemia, datos de sangrado agudo o crónico, antecedentes de úlcera péptica, odinofagia, disfagia, vómito persistente o recurrente, y pérdida de peso por causas gastrointestinales). En un meta-análisis del grupo de revisión de la colaboración Cochrane, Moayyedi y colaboradores consideraron los méritos relativos de ambas propuestas y concluyeron que el uso de inhibidores de la bomba es más efectivo en términos de costo en el tratamiento de la dispepsia y, aunque la endoscopia y toma de muestra para la detección de Hp puede beneficiar a ciertos pacientes, no resulta efectiva en relación con el costo.¹¹ Es importante considerar la capacidad diagnóstica de las pruebas no invasivas para establecer el diagnóstico de infección por Hp. La prueba del aliento de urea y la presencia de antígeno en heces tienen una sensibili-

dad y especificidad de 93 a 95%.^{2,11,12} El valor de las pruebas no invasivas depende del valor predictivo positivo y negativo, que a su vez se vinculan con la prevalencia de Hp en la población donde se realiza la prueba. Esta medida debe considerarse como necesaria en poblaciones con una prevalencia de Hp mayor de 20%, como es el caso de México. En poblaciones donde se demuestra que la prevalencia es menor, se recomienda el uso de inhibidores de la bomba de protones de forma empírica.¹²

Existen pocos estudios aleatorizados bien realizados que valoren la eficacia de la terapia de erradicación de Hp en la dispepsia funcional en comparación con la terapia antisecretora. En pacientes con úlcera péptica, se ha demostrado que la erradicación es más efectiva que el uso de antagonistas de los receptores H₂. Asimismo, gracias a un estudio de McCarthy en el que se siguió por un año a enfermos con dispepsia no ulcerosa tras la erradicación de Hp para comprobar la efectividad a largo plazo del tratamiento, se demostró que los individuos tratados con éxito permanecían asintomáticos en comparación con los que mostraban infección persistente o reinfección.¹³

Al revisar las publicaciones actuales, las guías de atención establecidas por la *American Gastroenterological Association* sugieren que la supresión empírica del ácido gástrico es la medida de elección en pacientes jóvenes, incluso en áreas con baja prevalencia de la infección. En pacientes mayores de 55 años, la endoscopia temprana es un método sensible. Un factor preponderante a considerar es el evidente nexo descrito en las últimas dos décadas entre Hp y cáncer gástrico, a tal grado que la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer ha designado al Hp como un carcinógeno del grupo 1.¹⁴ En consecuencia, se ha comprobado que la erradicación de Hp, además de atenuar los síntomas propios de la dispepsia funcional, se vincula con una significativa disminución del riesgo de desarrollar cáncer gástrico.

Dr. Francisco Bosques Padilla
Hospital Universitario y Facultad de Medicina.
Universidad Autónoma de Nuevo León.
Monterrey, Nuevo León, México.
Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

Contras

Helicobacter pylori (Hp) es la causa de la infección crónica bacteriana más frecuente en los

seres humanos y se relaciona sobre todo con el desarrollo de úlcera péptica, cáncer gástrico y linfoma MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*, por sus siglas en inglés). A finales de la década de 1990 se propuso por primera vez una medida terapéutica basada en el resultado de la prueba serológica para identificar la infección.¹⁵ La principal fortaleza de esta conducta terapéutica radica en que puede curar a la mayoría de los pacientes con úlcera duodenal, mejorar los síntomas de aquellos enfermos con dispepsia funcional y, en teoría, modificar la evolución natural de algunos sujetos infectados que al final podrían desarrollar cáncer gástrico. Esta recomendación se ha considerado en múltiples estudios con diferentes escenarios supuestos, distintos modelos de análisis de decisión y cálculos de costo-efectividad, e incluso ha sido una recomendación avalada por la *American Gastroenterological Association*.²

Sin embargo, estudios realizados hace más de 15 años demostraron que sólo 13% a 15% de los pacientes con dispepsia no investigada tiene úlcera péptica.^{16,17} A ello hay que agregar el hecho comprobado de que la prevalencia e incidencia de la úlcera péptica han decrecido en los últimos años.¹⁸ Aun en presencia de úlcera, el beneficio de erradicar la bacteria no está garantizado, ya que no todas las úlceras pépticas se relacionan con Hp. La bacteria no se demuestra hasta en 27% de los pacientes con úlcera duodenal y 26% de los sujetos con úlcera gástrica.¹⁹⁻²¹ Por otro lado, la ganancia terapéutica que obtiene un paciente con dispepsia funcional al erradicar Hp es muy pequeña y en el medio mexicano no se ha valorado respecto del beneficio en términos del costo.²² Por último, aún persisten las dudas acerca de si la erradicación de Hp puede o no reducir el riesgo de cáncer gástrico y sólo 36% a 47% de todos los cánceres gástricos puede atribuirse a la bacteria.²³ Por lo anterior, no existe un acuerdo general en relación con la mejor medida diagnóstica y terapéutica para los enfermos con dispepsia no investigada.

“Buscar y tratar”: ¿cuál es la evidencia científica?

Varios estudios han evaluado el procedimiento de “buscar y tratar” la bacteria en pacientes jóvenes sin datos de alarma y, luego de múltiples consideraciones, se ha recomendado esta estrategia por su efectividad respecto del costo; sin embargo, la evidencia que apoya esta conducta

no es uniforme. Lassen y colaboradores²⁴ estudiaron a 500 pacientes con dispepsia que se asignaron de forma aleatoria para “buscar y tratar” o para endoscopia temprana. Luego de un año de seguimiento, no se observaron diferencias significativas en síntomas, calidad de vida y empleo de recursos médicos entre ambos grupos. Aunque la estrategia de “buscar y tratar” redujo el número de endoscopias subsecuentes, una mayor proporción de los pacientes asignados a esta conducta se dijo insatisfecha con su tratamiento (12% vs 14%). Delaney y colaboradores²⁵ realizaron un estudio clínico controlado en el que 699 pacientes con dispepsia no investigada se asignaron al procedimiento de “buscar y tratar” o a recibir IBP por 28 días. Trescientos cuarenta y tres pacientes (100 infectados) se asignaron a la estrategia de identificar y erradicar la bacteria con antibióticos por siete días. Ambos grupos recibieron seguimiento para establecer la relación costo-efectividad y el efecto sobre los síntomas mediante un cuestionario validado. Luego de 12 meses, se observó mejoría de los síntomas sin diferencia significativa entre ambos grupos y las dos conductas demostraron ser igual de efectivas en relación con el costo. Duggan y colaboradores²⁶ condujeron el primer estudio que comparó en forma directa las cuatro medidas terapéuticas en sujetos con dispepsia captados en el primer nivel de atención médica en el Reino Unido: endoscopia temprana, “buscar y tratar”, “buscar y hacer endoscopia” o antiseoretos empíricos. Un total de 762 pacientes se distribuyó en los cuatro grupos y se estableció un seguimiento de un año. La proporción de pacientes infectados fue de 25% en los grupos en los que se buscó la bacteria. A los dos meses, 74% de los individuos del grupo de endoscopia temprana manifestó no tener síntomas o sólo molestias leves en comparación con 55% de los tratados con IBP en forma empírica. Sin embargo, luego de 12 meses de seguimiento, no se identificaron diferencias en el alivio de los síntomas conseguido con las cuatro estrategias. La endoscopia temprana se relacionó con un menor número de consultas subsecuentes por dispepsia; “buscar y tratar” fue el procedimiento vinculado con un menor número de endoscopias subsecuentes y la más efectiva respecto del costo, mientras que el tratamiento empírico con antiseoretos fue el más barato de modo inicial, pero el más relacionado con endoscopias subsecuentes. Se reconoció a cuatro pacientes con cáncer esofágico o gástrico,

todos ellos en los grupos en los que se aplicaron las medidas de búsqueda del Hp.

Además de la evidencia inconsistente, antes de recomendar esta conducta en México, es necesario considerar que la efectividad del “buscar y tratar” depende de la prevalencia local de la infección y que los costos evaluados en países desarrollados no son comparables con los del medio mexicano.^{27,28} En conclusión, la conducta de “buscar” la infección por Hp y “tratar” o erradicar la bacteria en pacientes con dispepsia no investigada es aún controversial y no constituye una recomendación que convenga aplicar hasta ahora en México. Aun cuando la base que sustenta esta recomendación en otros países es lógica y ha demostrado ser una medida efectiva para el costo, no está exenta de riesgos. Es posible que las características propias de la bacteria y el huésped permitan identificar de mejor manera a la población beneficiada con esta conducta. Es preciso estar atentos a la evidencia que se genere en el futuro.

Dr. Ramón Carmona Sánchez
Servicio de Gastroenterología.
Departamento de Medicina Interna.
Hospital Ángeles-Centro Médico del Potosí.
San Luis Potosí, S.L.P., México.

El balance

La propuesta diagnóstica y terapéutica hacia los sujetos que acuden a consulta médica por síntomas dispépticos puede representar elevados costos económicos y una merma importante de los recursos destinados al cuidado de la salud. Esto es así por la gran prevalencia de dispepsia en la población general y la existencia de aspectos aún controversiales, como el papel de la infección por Hp, una infección también de alta prevalencia en la población mexicana.

Se han propuesto diversas políticas para el tratamiento inicial de los pacientes jóvenes con dispepsia no investigada y sin datos de alarma, como lo han comentado los dos autores previos:

- Realización de pruebas no invasivas para identificar Hp y realización de endoscopia en aquéllos con una prueba positiva, lo que se conoce como “buscar y hacer endoscopia.”
- Buscar mediante diversos métodos la presencia de infección por Hp e instituir tratamiento de erradicación en los casos positivos, lo que se conoce como “buscar y tratar”.

- Prescribir tratamiento inicial con inhibidores de la secreción ácida.

La evidencia disponible en la bibliografía para el control de la dispepsia no investigada es una de las más extensas y vastas en el área de la gastroenterología. Existen múltiples ensayos clínicos controlados que comparan cada una de las estrategias disponibles. Estos estudios son “pragmáticos”, ya que cuantifican el beneficio que producen las intervenciones en un ambiente similar al observado en la práctica clínica, la selección de los pacientes incluye muestras que parecen ser generalizables a la población general, se comparan las conductas entre sí (más que compararlas contra placebo) y se reportan los resultados con relevancia clínica tanto para médicos como para pacientes. No obstante, la realización de ensayos clínicos controlados con un número considerable de pacientes es difícil y, aún más, los estudios individuales realizados no ponderan con frecuencia el efecto sobre los “síntomas” de cada uno de estos procedimientos. Además, estos estudios no examinan el efecto sobre los costos que tendría pasar de una estrategia a otra en un mismo individuo (situación nada infrecuente en el contexto clínico).

La posición en favor de “buscar y tratar” Hp en individuos con dispepsia no investigada podría recomendarse en el entorno de aquellos que no tienen datos de alarma, como ya se comentó, puesto que ante signos de alarma el paciente debe someterse a una búsqueda exhaustiva que explique tales datos. Sin embargo, la medida de “buscar y tratar” al Hp en este grupo de enfermos implica algunas consideraciones, desventajas y riesgos potenciales que han contribuido a que la Asociación Mexicana de Gastroenterología no recomiende esta conducta terapéutica para su aplicación general en México.^{27,28}

Existen múltiples pruebas para establecer el diagnóstico de infección por Hp, y si bien todas cuentan con buena sensibilidad y especificidad ninguna es perfecta. Por obvias razones, las pruebas invasivas no son aplicables en la estrategia de “buscar y tratar”. En caso de inclinarse por “buscar y tratar”, debe emplearse la detección de antígenos fecales, la prueba serológica con bicarbonato marcado con carbono-13 o la prueba de aliento con urea marcada.² La disponibilidad de estas pruebas en México es muy variable y su efectividad para el costo no se ha evaluado en este país.^{27,28} Su aplicación regular en pacientes con dispepsia no inves-

tigada podría resultar en el sobre-tratamiento de casos con pruebas falsas positivas y el sub-tratamiento de pacientes con pruebas falsas negativas.

Otro problema que surge al aplicar la conducta de “buscar y tratar” es la posibilidad de pasar por alto otras lesiones no relacionadas con la bacteria. En la mayoría de las series, las lesiones no ulcerosas encontradas más a menudo durante la endoscopia de pacientes con dispepsia son la esofagitis erosiva (hasta en 15% de los casos) y los cánceres esofágico o gástrico (2%).^{16,17} Aun cuando el riesgo de cualquier individuo de desarrollar una neoplasia maligna sin presentar algún dato de alarma (pérdida de peso, datos de hemorragia, disfagia, etc.) es muy bajo, uno de cada cuatro sujetos con neoplasia del aparato digestivo alto carece de signos de alarma al momento del diagnóstico.²⁹ En consecuencia, la posibilidad de que alguna lesión grave pase inadvertida con esta estrategia es baja, pero está latente.

Por otra parte, la administración de antibióticos para erradicar Hp ha alterado en forma espectacular la incidencia e historia natural de la enfermedad ulcerosa péptica. Varios estudios documentan un incremento gradual de la resistencia del Hp a los antimicrobianos, sobre todo a macrólidos, quinolonas y nitroimidazoles en virtud del uso amplio concedido a estos fármacos en la comunidad con múltiples indicaciones.³⁰ Existe una preocupación acerca de si la conducta de “buscar y tratar” podría contribuir al desarrollo de mayor resistencia, ya que algunos estudios demuestran que la resistencia aumenta de manera notable después de administrar el tratamiento de erradicación.³¹ Es importante destacar que en México, sin utilizar de forma universal la conducta de “buscar y tratar”, la resistencia al metronidazol es cercana a 58% y a la claritromicina hasta de 11%.^{32,33}

En conclusión, en sujetos jóvenes con síntomas dispépticos sin datos de alarma, la realización de procedimientos no invasivos, como “buscar y tratar” Hp o instituir tratamiento empírico con IBP, parece ser equivalente y segura, aunque la elección debe basarse en factores como la prevalencia, los estándares diagnósticos y las políticas de salud disponibles en el medio. Por lo tanto, en un país con una prevalencia calculada de Hp cercana a 66% como México, antes de asegurar que una estrategia es superior a otra es necesario generar evidencia propia que permita adecuar y establecer el tratamiento de los pacientes mexicanos con dispepsia sin investigar.

Dr. José María Remes Troche

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal.

Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas.
Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

Referencias

1. Talley NJ, Walker MM, *et al.* Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: An adult endoscopic population based control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1175-83.
2. Talley N, Vakili NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association. Technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1756-80.
3. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, *et al.* Functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466-79.
4. Choung RS, Talley NJ. Novel mechanisms in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2006;12:673-7.
5. Pallotta N, Pezzotti P, Corazzari E. Relationship between antral distension and postprandial symptoms in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2006;12:6982-91.
6. McNamara D, Buckley M, O'Morain C. Will eradication of *Helicobacter pylori* improve symptoms of non-ulcer dyspepsia? More studies should have been included in metaanalysis. *Br Med J* 2000;320:1209-10.
7. O'Morain C. Role of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2006;12:2677-80.
8. El-Omar E, Penman I, Ardill JE, *et al.* A substantial proportion of non-ulcer dyspepsia patients have the same abnormality of acid secretion as duodenal ulcer patients. *Gut* 1995;36:534-8.
9. Hall W, Buckley M, Crotty P, O'Morain CA. Gastric mucosal mast cells are increased in *Helicobacter-pylori* negative functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:363-9.
10. Holtmann G, Gschossmann J, Holtmann M, Talley NJ. H. pylori and functional dyspepsia: increased serum antibodies as an independent risk factor?. *Dig Dis Sci* 2001;46:1550-7.
11. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, *et al.* Pharmacological interventions for nonulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD001960.
12. Rodríguez-Leal C, Bosques-Padilla F. Infección con *H. pylori* en dispepsia no estudiada. Posición a favor. En: Uscanga LF, Bernal Reyes R (ed.): *Escrutinio en enfermedades del aparato digestivo*. México, Editorial Interistemas 2010:193-99.
13. McCarthy C, Patchett S, Collins RM, Beattie S, Keane C, O'Morain C. Long-term prospective study of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1995;40:114-119.
14. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon; International Agency for Research on Cancer, 1994.
15. Loffeld RJLF, Stobberingh E, Flendrig JA, *et al.* Diagnostic value of an immunoassay to detect *Campylobacter pylori* antibodies in non-ulcer dyspepsia. *Lancet* 1989;i:1182-5.
16. Klausner AG, Voderholzer WA, Knesewitsch PA, *et al.* What is behind dyspepsia? *Dig Dis Sci* 1993;38:147-54.
17. Heikkinen M, Pikkarainen P, Takala J, *et al.* Etiology of dyspepsia: four hundred unselected consecutive patients in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:519-23.
18. Sung JY, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:938-46.
19. Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K, Sykes D, Palmer JB. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1834-40.
20. Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO, Potter GD, Ona FV, Chey WY. Prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified? *Am J Gastroenterol* 1998;93:574-8.
21. Al-Assi MT, Genta RM, Karttunen TJ, Graham DY. Ulcer site and complications: relation to *Helicobacter pylori* infection and NSAID use. *Endoscopy* 1996;28:229-33.
22. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. The Cochrane database of systematic reviews 2006. Disponible en: www.cochrane.org/rivies/en/ab002096.html.
23. Han KH, Peura DA. Association between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal malignancy. UpToDate 17.1 [CD-ROM]. USA: UpToDate, Inc.; 2009.
24. Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. *Helicobacter pylori* test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomized trial. *Lancet* 2000;356:455-60.
25. Delaney BC, Qume M, Moayyedi P, *et al.* *Helicobacter pylori* test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicentre randomized controlled trial (MRC-CUBE trial). *Br Med J* 2008;336:651-4.
26. Duggan AE, Elliott CA, Miller P, Hawkey CJ, Logan RFA. Clinical trial: a randomized trial for early endoscopy, *Helicobacter pylori* testing and empirical therapy for the management of dyspepsia in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:55-68.
27. Sobrino-Cossío S, Rivera-Ramos JF, Ayala-Aguilar G, y cols. III Consenso mexicano sobre *Helicobacter pylori*. *Epidemiología y fisiopatología*. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:323-7.
28. Carmona-Sánchez R, Tamayo-de la Cuesta JL, de Luna-Rodríguez J, González-Thompson JL. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la dispepsia. Tratamiento. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:294-7.
29. Fransen GAJ, Jansen MJR, Muris JW, Lahei RJJ, Jansen JBMJ. Meta-analysis: the diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1045-52.
30. Pajares-García JM, Pajares-Villarroya R, Gisbert JP. *Helicobacter pylori* infection: antibiotic resistance. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:63-70.
31. Marais A, Bilardo C, Cantel F, *et al.* Characterization of the genes *rdxA* and *frxA* involved in metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Res Microbiol* 2003;154:137-44.
32. Garza Gonzalez E, Giasi Gonzalez E, Martinez Vazquez MA, *et al.* *Helicobacter pylori* eradication and its relation to antibiotic resistance and CYP2C19 status. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:71-5.
33. Chihu L, Ayala G, Mohar A, Hernandez A, Herrera-Goepfert R, Fierros G, Gonzalez-Marquez H, Silva J. Antimicrobial resistance and characterization of *Helicobacter pylori* strains isolated from Mexican adults with clinical outcome. *J Chemother* 2005;17:270-6.