

Utilidad del diagnóstico serológico de la infección por *Helicobacter pylori* en niños

Paul Harris D.¹, Carolina Serrano H.², Carmen G. González F.³,

Resumen

Helicobacter pylori (*H. pylori*) afecta al 50% de la población mundial. La infección se adquiere en la infancia; siendo justamente el grupo pediátrico en el cual impera la necesidad de validar métodos diagnósticos no invasivos que permitan diagnosticar la infección. El objetivo de este trabajo fue revisar la literatura sobre el diagnóstico serológico de la infección por *H. pylori*, con especial énfasis en población pediátrica. La mayor utilidad de la serología ha sido en estudios epidemiológicos, al permitir conocer la prevalencia de la infección. En pacientes adultos esta técnica presenta valores de sensibilidad y especificidad superiores al 90% y es comparable a métodos diagnósticos invasivos; la situación cambia en población pediátrica, sobre todo en el grupo de niños pequeños donde la serología pierde mucho de su sensibilidad y especificidad, lo cual restringe el uso de la serología para propósitos clínicos en población infantil.

(**Palabras clave:** *Helicobacter Pylori*, serología, métodos diagnóstico, pediatría).

Rev Chil Pediatr 76 (3); 241-251, 2005

Serological diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children

Helicobacter pylori (*H. pylori*) colonizes 50% of the world's population. The infection is acquired during infancy; an age group of non-invasive diagnostic methods need to be urgently validated. Our aim was to review the literature and evaluate the usefulness of serological diagnosis with special emphasis on the paediatric population. The relevance of these methods has been focused in epidemiological studies. In adult populations, the determination of antibodies against *H. pylori* exhibits a sensitivity and specificity of over 90%, being comparable to other invasive endoscopy based methods. In the paediatric population, the performance of serological testing has been less successful, with lower sensitivity and specificity. This underlies the need to establish more precise cut off values, based on local populations, where studies using antibodies as diagnostic markers of *H. pylori* are planned.

(**Key words:** *Helicobacter pylori*, antibodies, diagnostic test, paediatric).

Rev Chil Pediatr 76 (3); 241-251, 2005

1. Pediatra. Gastroenterólogo, Profesor Adjunto. Departamento de Pediatría, Sección de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Licenciada en Ciencias Biológica. Departamento de Pediatría, Sección de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
3. Estudiante de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Trabajo parcialmente apoyado por Fondecyt #1030401

Trabajo recibido el 5 de enero de 2005, devuelto para corregir el 13 de abril de 2005, segunda versión el 13 de mayo de 2005, aceptado para publicación el 18 de mayo de 2005.

Autor responsable: Paul Harris D. E-mail: pharris@med.puc.cl

INTRODUCCIÓN

Es probable que cuando Marshall y Warren lograron aislar la bacteria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) a partir de biopsias gástricas a comienzos de los ochenta, jamás hayan imaginado la repercusión que este hallazgo tendría para la medicina^{1,2}. El descubrimiento de la bacteria y de la implicancia de ella en patologías gástricas y duodenales ha causado un cambio conceptual, evolucionando desde un enfoque paliativo a uno curativo.

H. pylori es una bacteria Gram negativa, que habita en la mucosa gástrica. Para esto, la bacteria ha desarrollado mecanismos colonizadores, dentro de los cuales destaca una enzima llamada ureasa, que cataliza la conversión de urea a amonio que combate el bajo pH gástrico. La presencia de la enzima es esencial para la colonización, además de poseer actividad tóxica para el epitelio gástrico^{1,3,4}.

El 50% de la población mundial estaría infectada. La prevalencia de la infección es similar en ambos sexos, la adquisición de la infección se asocia a niveles socioeconómicos bajos y a niveles precarios de higiene⁵. El contacto con la bacteria ocurre en la infancia, generalmente antes de los 10 años de edad^{1,3}, sin embargo, menos del 15% de los infectados desarrollarán complicaciones por *H. pylori*. Existen evidencias de que la edad en la que se adquiere la infección sería una determinante del curso de la misma, en el caso de que ésta ocurra en niños pequeños se presenta como una pangastritis que se asocia a la posibilidad de desarrollar úlceras gástricas y carcinoma, en el caso de que la infección ocurra en niños mayores, se asocia a una gastritis de predominio antral con posibilidad de desarrollar úlceras duodenales⁶. A su vez las complicaciones causadas por la infección se deben a una suma de factores que incluyen la virulencia bacteriana, las características del hospedero y del medio ambiente^{3,7}.

Existen dos tipos de métodos para diagnosticar la infección: los invasivos (requieren tomar una biopsia gástrica, obtenida en una endoscopia) y los no invasivos^{1,3,8,9}. Una vez detectada la infección, y dependiendo de los hallazgos clínicos, se realiza un tratamiento triple que incluye un inhibidor de la bomba de protones y dos antibióticos, con una duración de 7 a 14 días y un éxito en la erradicación de entre el 78 a 98%¹⁰. Una

vez terminado el tratamiento, se hace un seguimiento al paciente para confirmar la erradicación de la bacteria, 4 a 6 semanas después de finalizado el mismo¹¹, debido a que los medicamentos pueden conseguir una disminución temporal de la población bacteriana o un descenso en el metabolismo de las bacterias, encontrándose bajo los umbrales de detección de los métodos diagnósticos. La reinfección post terapia es poco común, con una incidencia del 0,3 a 0,7% en países desarrollados y del 6 a 14% en países en vías de desarrollo⁶. En nuestro país Figueroa y cols, documentaron una tasa de reinfección del 4,2%¹².

El objetivo de éste trabajo fue revisar la literatura existente sobre *H. pylori* y el diagnóstico serológico de la infección, con especial énfasis en las diferencias que presenta este método en población infantil respecto de la adulta. La revisión se basó exclusivamente en artículos y revisiones, en idiomas español e inglés, excluyendo resúmenes, a partir del año 1990, con el sistema de búsqueda Pubmed y MeSH, utilizando las siguientes palabras claves: *H. pylori*, serology, diagnostic methods, pediatrics.

BASES GENERALES DEL DIAGNÓSTICO

No existe un método diagnóstico que sea considerado como estándar, ya que para que sea considerado como tal, debiera ser siempre capaz de indicar la presencia o ausencia de la bacteria; la elección de los distintos métodos debiera considerar factores tales como la disponibilidad de cada test, la prevalencia de la infección, la historia y circunstancias clínicas de cada paciente, su edad y la necesidad de realizar una endoscopia. En situaciones particulares, es necesario realizar varios tests de forma simultánea para lograr un resultado diagnóstico que incluya el agente etiológico y el daño provocado por éste (tabla 1). No es recomendable la realización de tests en pacientes asintomáticos, el uso de los mismos debe estar limitado sólo para aquellos pacientes en los cuales exista la sospecha de infección y se haya planificado un tratamiento⁵.

Métodos Diagnósticos Invasivos

Cultivo. Considerado por algunos autores como el mejor método diagnóstico, ya que dentro de sus ventajas está el permitir determinar la susceptibilidad de la bacteria ante

Tabla 1. Métodos diagnósticos para la detección de *H. pylori*

Test	Sensibilidad %	Especificidad %	Requiere endoscopia
Histología	93-98	95-98	Sí
Cultivo	77-95	100	Sí
Test de ureasa	89-98	93-98	Sí
PCR	85-96	90-100	Sí
Serología	88-95	86-95	No
Test de urea en aire espirado	90-95	90-95	No

los agentes antibacterianos^{1,3}. Sin embargo, existen dificultades para lograr cultivar la bacteria debido a que *H. pylori* es un organismo de crecimiento lento y difícil *in vitro* (el cual demora entre 2 a 5 días), y no todos los laboratorios están adecuadamente equipados para lograr aislar la bacteria; en Chile sólo se realiza esta técnica en forma rutinaria y disponible clínicamente en la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad de Concepción. Por otra parte, un cultivo negativo no descarta la infección, porque existe la posibilidad de que la biopsia haya sido obtenida de una zona no infectada (error de muestreo), ya que la muestra representa cerca del 0,001% de la superficie del estómago¹.

Histología. Para lograr la identificación de la bacteria existen tinciones especiales, las más conocidas son Giemsa y Warthin-Starry. También se logra la visualización con tinciones convencionales como hematoxilina y eosina. *H. pylori* se encuentra en las foveolas gástricas, adherida a la superficie del epitelio¹. Esta técnica entrega información no sólo diagnóstica, sino que también hace mención sobre la aparición de cambios histopatológicos en el tejido gástrico^{1,3}.

Test de ureasa. Método que busca detectar la actividad catalítica de la ureasa en la biopsia. Consiste en una placa con gel de agar que contiene rojo fenol y urea, si la biopsia contiene a la bacteria, la urea será hidrolizada por la ureasa^{1,4}. Se busca detectar los cambios de pH producidos por la actividad de la enzima, que son detectados como cambios de color.

Técnicas moleculares. Permiten detectar el DNA de *H. pylori*, entregan información sobre posibles factores de patogenicidad, presencia de posibles mutaciones que le den

a la bacteria resistencia antibiótica. Este diagnóstico es de gran utilidad en pacientes pediátricos, debido al bajo grado de colonización que ellos suelen presentar³. De todas las técnicas moleculares la más utilizada es PCR (polimerase chain reaction). En el diagnóstico con PCR existe la posibilidad de arrojar falsos positivos, porque puede que se contamine la fibra óptica de los endoscopios con DNA de *H. pylori*, como consecuencia de una desinfección incompleta de los equipos¹³.

Métodos Diagnósticos No Invasivos

Test de urea en aire espirado. La urea marcada con C¹⁴ ó C¹³, es administrada al paciente para que éste la ingiera. Si el organismo está presente, la urea será hidrolizada por la ureasa y producirá amonio y bicarbonato, este último se exhalará como CO₂ marcado que será recolectado para determinar así la presencia de infección. Es habitual que la flora bacteriana de la boca y faringe también posea actividad catalítica para la urea, lo que disminuye la especificidad del test^{1,4}, esto puede ser contrarrestado cambiando la forma de administrar la urea de líquido a una tableta. Una de las preocupaciones que reviste el uso de este test se basa en el uso de C¹⁴, el cual posee un cierto porcentaje de radiación. Sin embargo, hoy en día se sabe que el 90% del C¹⁴ se elimina como CO₂ en la orina en un plazo de 3 días, y lo que queda del isótopo es insignificante¹⁴.

Detección de Anticuerpos. La detección se puede hacer en muestras de suero, jugo gástrico, orina, saliva, u otros fluidos. La mayoría de los ensayos utilizan el método ELISA^{1,3} y son el tema de análisis de las siguientes secciones.

Detección de Antígenos en Deposiciones. La posibilidad de aislar *H. pylori* en deposiciones abrió una nueva opción para diagnosticar la infección. Este método (HpSA) se basa en la detección de antígenos del *H. pylori* por medio de un ELISA de tipo sandwich, que utiliza anticuerpos policlonales de contenidos en micropocillos, los cuales son específicos para antígenos de *H. pylori*. Hasta el momento no existe ningún estudio realizado enteramente en población pediátrica chilena que determine el real aporte del test HpSA para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*. El único estudio realizado en Chile fue llevado a cabo por Morales y cols¹⁵, en el cual se reclutaron 104 pacientes cuyas edades se distribuían entre los 6 a 78 años, a todos ellos se les realizaron tests de ureasa e histología para determinar la infección por *H. pylori*. El test HpSA obtuvo valores de sensibilidad del 97,6%, especificidad del 76,2%, siendo el valor predictivo positivo de 92,4% y el negativo del 88,9%. Si bien el estudio incluye a niños desde los 6 años, los autores no mencionan el promedio de las edades, ni tampoco dividen a los pacientes por categorías etáreas, lo cual dificulta mucho el análisis de los resultados del test para poblaciones de edades determinadas.

Diagnóstico Serológico

La respuesta inmune desarrollada contra el *H. pylori* tiene componentes agudos/inatos y crónicos/adaptativos que involucran la producción de anticuerpos a nivel sistémico y de la mucosa, así como también la secreción de citoquinas tales como interleuquinas (IL) 12 y 18, las cuales orientan la respuesta inmune a través de linfocitos T helper tipo Th1¹⁶.

Las personas infectadas presentan altos niveles de IgG e IgA en la sangre, así como un aumento en la secreción de IgA e IgM en el estómago¹. Niveles de IgM pueden ser detectados al poco tiempo después de ocurrida la infección, sin embargo, los niveles de IgA e IgG indican el carácter crónico de la misma¹⁷. La respuesta inmune del hospedero es ineficaz en la eliminación de la bacteria, y es probable que contribuya a la patogénesis de la infección^{7,18}.

La capacidad para diagnosticar la infección se determina haciendo una comparación de los resultados obtenidos en la serología respecto de los obtenidos con los otros mé-

todos, lo anterior permite obtener parámetros tales como sensibilidad (probabilidad de que un infectado por *H. pylori* sea positivo para el test serológico), especificidad (probabilidad de que la prueba sea negativa para los individuos que no están infectados) y valores predictivos positivos y negativos (probabilidad de que un resultado positivo o negativo indique la presencia de infección). De los anticuerpos mencionados, la detección de IgG es considerada como el mejor indicador para el diagnóstico de infección, poseyendo valores de sensibilidad y especificidad que en población adulta supera el 90% (tabla 1); la situación es diferente al detectar la presencia de IgA, la cual posee valores diagnósticos considerablemente más bajos^{8,9}.

Existen tests para detectar anticuerpos que pueden ser realizados en una consulta médica, estos son fáciles de realizar y ofrecen información cualitativa sobre la presencia de la infección, la mayoría de estos kits se pueden realizar con una gota de sangre obtenida por punción, pero existen otros que necesitan que se separe el suero, lo que disminuye su utilidad. Estudios recientes han demostrado que su utilidad es reducida, ya que sus valores de sensibilidad y especificidad han sido menores de lo esperado, con promedios de 71,1 y 87,6%, respectivamente¹⁹. Otro tipo de ensayo serológico son los cuantitativos que corresponden a métodos clásicos de inmunoensayo (ELISA), estos requieren de una mayor cantidad de sangre para extraer el suero, poseen mayor costo, necesitan de personal entrenado y los resultados no se obtienen de inmediato²⁰.

Los estudios serológicos se iniciaron poco después de que Warren y Marshall descubrieran la infección por *H. pylori*. Estos tests de "primera generación" utilizaban antígenos crudos (como las propias bacterias), fragmentos de ellas y extractos de glicina. Estos antígenos, si bien proveían al test de sensibilidad para detectar la infección, tenían como inconveniente el presentar una baja especificidad, lo cual se traducía en abundantes falsos positivos. Pronto se hizo evidente que las preparaciones antigénicas producían reacciones cruzadas. Por esto se crearon métodos para intentar solucionar el problema. El más sencillo fue ajustar los puntos de corte del ELISA, lo cual trajo como consecuencia un aumento de los falsos negativos. Otro método consistió en remover

los anticuerpos que reaccionan cruzado, utilizando la bacteria *Campilobacter jejuni*, antes de realizar el test. Un tercer método se basa en la utilización de proteínas de alto peso molecular, asociadas al *H. pylori* que son purificadas para ser utilizadas como antígenos en ELISA^{1,21}. Es bastante claro que la selección de las diferentes cepas de *H. pylori* es un paso crítico en el momento de obtener una buena fuente de antígeno, y que por lo tanto la utilidad de cualquier test serológico será dependiente de la preparación antigénica utilizada.

El diagnóstico serológico está ampliamente difundido, debido a su carácter no invasivo, ser económico y presentar índices de especificidad y sensibilidad superiores al 90% en población adulta^{1,8}. Los resultados de los test serológicos no hacen distinción entre que la infección sea actual o corresponda a una superada, si la infección posee un carácter actual los índices serológicos sirven de indicadores cualitativos y cuantitativos de la infección; el nivel de IgG se relaciona positivamente con el grado e intensidad de la colonización^{9,22}. Dzierzanowska y cols, estudiaron en 75 niños infectados los niveles de anticuerpos anti *H. pylori*, logrando correlacionar de forma positiva los niveles de IgG de los isotipos 1 y 3 con el grado de inflamación de la mucosa, densidad de la colonización y la presencia de úlcera péptica, sugiriendo que en niños la intensidad de la respuesta inmune humoral específica contra *H. pylori* podría ser un reflejo de las patologías asociadas a la misma¹⁶.

Se ha sugerido que un test de ELISA validado en una región geográfica con una población determinada puede presentar un menor desempeño en otras regiones debido a la gran heterogeneidad de los antígenos que presentan las distintas cepas de *H. pylori* y a las variaciones geográficas que presentaría la respuesta inmune desplegada ante la bacteria. A partir de esta hipótesis Marchildon y cols²³, desarrollaron un estudio con el objetivo de evaluar los efectos en la capacidad del diagnóstico serológico al variar las preparaciones antigénicas. Para esto analizaron sueros de 2 poblaciones de pacientes: 245 pacientes norteamericanos y 288 pacientes japoneses, se realizaron 8 preparaciones antigénicas (2 de origen norteamericano y 6 de origen japonés) y se evaluaron con test de ELISA para detectar IgG anti *H. pylori*. Los resultados de sensibilidad

y especificidad de las muestras de sueros de pacientes norteamericanos fueron similares tanto para las preparaciones antigénicas propias de su población (sensibilidad 98,5% especificidad 93%) como para las preparaciones antigénicas obtenidas de población japonesa (sensibilidad 100%; especificidad 90,2%). Una situación similar ocurrió al analizar sueros de población japonesa con antígenos de población norteamericana (sensibilidad 95,1%; especificidad 100%) y con los propios de la población (sensibilidad 97,4%; especificidad 96,4%), concluyendo que el desempeño del ELISA para IgG fue adecuado e independiente del origen geográfico del antígeno. A pesar de la existencia de diferentes cepas en las distintas regiones geográficas pareciera existir una respuesta serológica conservada. Sin embargo, las variaciones en el desempeño de los tests con preparaciones antigénicas diferentes podrían reducirse creando un pool de antígenos a partir de diferentes cepas.

UTILIDAD DE LOS TESTS SEROLÓGICOS

Los tests serológicos han sido de gran ayuda en los estudios epidemiológicos y han servido para conocer más sobre las patologías relacionadas a *H. pylori*, confirmando la elevada prevalencia de la infección en pacientes con patologías gastrointestinales y evidenciando que también existe una elevada prevalencia en poblaciones asintomáticas de niños y adultos²⁴. De hecho la serología ofreció la evidencia más fuerte para relacionar la infección por *H. pylori* y el posterior desarrollo de adenocarcinoma gástrico⁷.

Serología como método en estudios epidemiológicos. Múltiples estudios han mostrado la utilidad de la serología, para permitir establecer la prevalencia de la infección y caracterizar a las cepas infectantes. Blecker y cols buscaron establecer la prevalencia de *H. pylori* por medio de serología en una población belga de 1046 pacientes aparentemente sanos (480 niños, 566 embarazadas), detectaron 162 sujetos (15,5%) seropositivos para *H. pylori*. Se observó un incremento significativo de los seropositivos para *H. pylori* con la edad, del 6,2% para pacientes de entre 1-5 años y del 31% para el grupo de 36-40 años². Un estudio realizado en población pediátrica por Chong y cols²⁵, con el objetivo de establecer la prevalencia

de la infección en dos grupos de niños norteamericanos (asintomáticos, $n = 619$ y sintomáticos, $n = 373$), mostró una prevalencia de 17,2%, siendo significativamente mayor en el grupo sintomático (22,5%), quienes también tenían mayor edad ($p < 0,0005$). Este tipo de estudio permite también detectar factores asociados a una mayor seropositividad, tales como factores socioeconómicos y biodemográficos.

En Chile, esta metodología permitió conocer las únicas cifras de prevalencia de la infección y así establecer el referenciado 70% de infección en población adulta joven en Chile²⁶. Russell y cols²⁷, estudiaron los niveles de IgG anti *H. pylori* en un grupo 388 niños y adolescentes chilenos, todos voluntarios sanos. Estos fueron significativamente mayores ($p < 0,001$) en el grupo de niños mayores de 10 años, la seropositividad fue del 28% en niños de entre 1 a 3 años y mayor al 70% entre los adolescentes. Otros estudios^{28,29} nacionales han evidenciado que un estatus socioeconómico bajo y medidas precarias de higiene y saneamiento son factores asociados con mayor frecuencia a la colonización por *H. pylori*.

El desarrollo de un censo de salud efectuado por el Ministerio de Salud de Chile el año 2003, nos permitirá tener acceso a una nueva población epidemiológicamente óptima y estudiar la prevalencia de *H. pylori* en ella.

La situación en otros países latinoamericanos es similar a la chilena. En el caso de Perú, estudios epidemiológicos ponen de manifiesto que la infección se adquiere a edades tempranas, con una prevalencia global superior al 50%. También se ha encontrado una fuerte asociación entre niveles socioeconómicos bajos y condiciones sanitarias precarias. Sin embargo, una de las mayores diferencias respecto a nuestro medio está dada por lo alto de sus tasas de reinfección que alcanzarían cerca del 30%^{30,31}.

Serología como método de seguimiento posterior al tratamiento. Es normal que los niveles de anticuerpos descendan en casi todos los pacientes después de una terapia exitosa, sin embargo, el tiempo y cantidad en que estos disminuyen sigue siendo impredecible. Al utilizar serología como método para determinar el éxito del tratamiento sería necesario repetirla por lo menos 6 meses después de terminado el tratamiento; esto hace a la serología inconveniente y

poco práctica para documentar la erradicación de la bacteria.

En Chile, Rollán y cols, buscaron establecer la eficacia de los métodos invasivos (histología, test de ureasa, PCR) *versus* no invasivos (test de urea en aire espirado y serología para IgG) para establecer la presencia de *H. pylori*, posterior al tratamiento en 59 adultos. Se definió como erradicado a todo paciente que tuviese negativo tres de cuatro parámetros: test de ureasa, test de urea en aire espirado, histología y PCR. El 80% erradicaron la bacteria, la serología para IgG tuvo un carácter más bien limitado para confirmar la erradicación de *H. pylori*, con una sensibilidad de 90%, especificidad de 21,4%, valor predictivo positivo (VPP) de 21,4% y valor predictivo negativo (VPN) de 90%, concluyendo que al utilizar tests serológicos se corre el riesgo de obtener una alta proporción de falsos positivos, porque en la mayoría de los pacientes los niveles de anticuerpos demora entre 6 meses a 1 año en descender a la mitad¹². Para evaluar la disminución en los niveles de anticuerpos posterior al tratamiento, Bergey y cols, estudiaron 93 adultos infectados utilizando el test de urea en aire espirado como método de referencia para evaluar la efectividad del tratamiento. A partir de los 6 meses la serología logró detectar a pacientes como *H. pylori* negativos. Al establecer los autores un umbral de un 25% en el descenso de los niveles de anticuerpos a los 6 meses posterior al tratamiento, lograron elevar los niveles de sensibilidad del test hasta el 98% y mantener la especificidad cercana al 100%, permitiéndoles identificar de manera acertada el verdadero estado de los pacientes³⁰. Una situación similar fue descrita por Kato y cols, quienes evaluaron en 34 niños la variación en los IgG e IgA en los 24 meses posteriores al tratamiento de erradicación. Los niveles de IgA cayeron más rápido que los de IgG, la seroconversión al año fue del 53% para IgG y del 48% para IgA, y del 86 y 81% a los 24 meses. Un descenso del 30% en los niveles de IgA a los 6 meses presentó una sensibilidad del 90,5% y una especificidad del 100%; para obtener con IgG valores similares de sensibilidad y especificidad se debe esperar a lo menos 12 meses. De esto se desprende que la técnica serológica puede ser útil para establecer la erradicación posterior al tratamiento, sin embargo, es necesario esperar

a lo menos 6 meses, lo que la hace poco práctica³³.

La respuesta inmune inducida por el *H. pylori* es diferente en niños y adultos, se sospecha que estas diferencias pudieran ser las responsables de la menor incidencia de patologías gastroduodenales graves en los niños infectados. Los niños presentan una respuesta serológica más débil, con menores niveles tisulares de citoquinas inflamatorias y menor número de neutrófilos reclutados. Los niños difieren de los adultos en su respuesta a las proteínas antigénicas de *H. pylori*, Czinn y cols³⁴, recolectaron muestras de suero para detectar IgG, IgA e IgM, de 16 pacientes *H. pylori* positivos y de 19 controles negativos, con edades entre 5 a 8 años. Los niveles de IgA fueron más altos para el grupo de niños infectados que para el grupo control, sin embargo, sólo 7 de los 16 pacientes tuvieron niveles de IgA por sobre el valor de corte, pero en el grupo control ningún paciente fue seropositivo para IgA. Los niveles de IgM no fueron más altos en el grupo de infectados respecto del control, ya que la respuesta mediada por IgM tiene una duración corta. De los 16 niños infectados, IgG detectó a 15 de ellos (94%), sugiriendo que los niños fallan en montar una respuesta inmune sistémica en sus niveles de IgA, pero no de IgG.

Considerando que el factor edad es importante, en las próximas secciones analizaremos la sensibilidad y especificidad por grupos etáreos.

Sensibilidad y Especificidad en adultos

Los estudios serológicos de la infección por *H. pylori* en adultos alcanzan sus grados máximos de sensibilidad y especificidad, incluso las mediciones de IgG anti *H. pylori* han demostrado poseer un leve aumento de la sensibilidad en comparación con los métodos clásicos.

Cutler y cols⁸, compararon la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, de los diferentes tests para diagnosticar la infección por *H. pylori* en 268 pacientes (edad 53,7 + 15,8 años), evaluados con test de urea en aire espirado, serología para IgG e IgA, test de ureasa, histología y tinción de Warthin-Starry. La infección fue definida como la positividad en a lo menos cuatro de los parámetros. La mejor combinación de sensibilidad y especificidad fue para la tinción de Warthin-Starry con una sensibilidad del

93,1% y una especificidad del 99%. Sin embargo, el test de ureasa, test de urea en aire espirado y serología para IgG no presentaron diferencias significativas ($p = 0,18$; 0,27; 0,43; respectivamente). IgA presentó la combinación más baja de sensibilidad y especificidad. Este y otros estudios sugieren que tanto el test de urea en aire espirado como la serología IgG son tan acertados como cualquiera de los métodos invasivos de este estudio, por el contrario IgA contribuye muy poco al diagnóstico de la infección. En éste estudio los valores obtenidos para IgG e IgA fueron respectivamente: sensibilidad 91,3% y 71,1%, especificidad 91,6% y 85,3%, VPP 95,2% y 89,8%, VPN 85,3% y 61,8% (tabla 2).

Monteiro y cols, estudiaron a 99 adultos sintomáticos con el fin de comparar métodos diagnósticos invasivos (cultivo, test de ureasa, histología y PCR) y no invasivos (test de urea en aire espirado, serología IgG, detección de antígenos en deposiciones e inmunoblot en suero para IgG); se definió infectado a todo paciente con un cultivo positivo, o con histología más test de ureasa positivos. La prevalencia de la infección fue del 45,5%, no se encontraron diferencias estadísticas entre los diferentes métodos utilizados, sugiriendo que los test no invasivos son una buena herramienta para diagnosticar la infección en población adulta. La serología alcanzó una sensibilidad de 95,6%, especificidad 92,6% y VPN y VPP de 96,2% y 91,5% respectivamente³⁵ (tabla 2).

Sensibilidad y Especificidad en niños

El diagnóstico de la infección por *H. pylori* en niños es más difícil que en adultos. La bibliografía sobre el tema es escasa y lo es mucho más aún en estudios que validen tests para evaluar la erradicación posterior a la terapia antibiótica. Existen antecedentes de que el diagnóstico serológico pierde mucho de su sensibilidad y especificidad en niños menores de 10 años. Bonamico y cols, evaluaron en 190 niños la eficacia de la técnica serológica para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*. El resultado global de la serología fue: sensibilidad 80,6%, especificidad 89,6%, VPP y VPN 76 y 92% respectivamente. Al excluir del análisis al grupo de niños menores de 7 años la sensibilidad llegó a 89,3% y la especificidad al 90,7%. De esto se desprende que la técnica serológica no representa la mejor opción

Tabla 2. Comparación de sensibilidad (S), especificidad (E) y valores predictivos (VP) para tests serológicos que miden IgG anti *H. pylori*

Autor (Ref.)	n	Edad en años	Ref. diagnóstica	Porcentaje			
				S	E	VPP	VPN
Cutler (8)	268	53,7 ± 15,8	Concordancia en 4 de 5 parámetros*	91,3	91,6	95,2	85,3
Kindermann (17)	178		Concordancia en 2 de 3 parámetros**				
		< 6		25	97,1		
		6-11		79	97		
		> 12		77,7	100		
		Total		70,7	97,8		
Monteiro (35)	99	17 a 87	Cultivo o histología y test de ureasa	95,6	92,6	91,5	96,2
Bonamico (36)	190	1 a 17	Cultivo o histología y test de ureasa	80,9	89,6	76	92
Yáñez (37)	59	2 a 17	Concordancia en 3 de 5 parámetros***	77,3	97,3	94,4	87,8
Harris (38)			Histología o test de ureasa				
	64	< 10		21	100	100	75
	83	10 a 19		71	74	76	68
	33	> 20		83	67	87	60
Khanna (39)	142	0,3 a 17	Histología o cultivo o test de ureasa	91,4	97,9	94,1	96,9
Best (40)	56	5 a 18	Cultivo o histología	96	94	92	97
Hodgson (41)	70	6 a 16	Histología o cultivo o test de ureasa	90	90	98	60

* Referencia basada según: test de urea en aire espirado, IgG, IgA, test de ureasa e histología.

** Referencia basada según: test de urea en aire espirado, histología, test de ureasa.

*** Referencia basada según: test de urea en aire espirado, test de ureasa IgG, cultivo e histología.

para diagnosticar la infección por *H. pylori* en pacientes pediátricos³⁶.

En respuesta a esta necesidad de validar métodos diagnósticos en población pediátrica, Yáñez y cols³⁷, estudiaron 59 niños a los cuales se les practicaron los tests de ureasa, cultivo, histología, test de urea en aire espirado y serología; se consideró infectado a todo niño con a lo menos tres de los cinco tests con un resultado positivo. El test de ureasa fue el más sensible y específico (100% para ambos parámetros), los valores de sensibilidad y especificidad para la serología fueron de 77,3 y 97,3%, a su vez fue este test el cual presentó la menor concordancia con los otros métodos (tabla 2). Este pobre desempeño podría ser explicado por el hecho de que en algunos niños la duración y grado de la infección no

ha estado presente el tiempo necesario para generar una buena repuesta inmune. A su vez, en un estudio prospectivo realizado por nuestro grupo, se enrolaron 180 pacientes (64 niños menores de 10 años, 83 de entre 10 y 19 años, 33 mayores de 20 años) referidos a endoscopia, a los cuales se les practicaron test de ureasa, histología y serología para IgG e IgA. La confirmación de la infección se basó en la positividad de alguna de las técnicas invasivas (test de ureasa o histología), lo cual arrojó una prevalencia del 42%, y determinó que para los ensayos serológicos existe un incremento de la sensibilidad, pero no de la especificidad con la edad (tabla 2). Los valores de sensibilidad y especificidad en el grupo de niños menores de 10 años son pobres, lo cual les quita a estos ensayos la utilidad diagnóstica que ellos presentan

en pacientes adultos, no obstante, al excluir a los niños pequeños del análisis, los valores de sensibilidad y especificidad son comparables a los de la población adulta³⁸. Del mismo modo Kindermann y cols¹⁷, estudiaron a 175 niños sintomáticos, con el objetivo de evaluar dos tests de ELISA de última generación (Enzygnost II para IgG e IgA) en comparación con otros dos ELISA ampliamente difundidos (Pyloriset para IgG e IgA). Se definió como infectado a todo niño con a lo menos dos de los siguientes métodos positivos: histología, test de ureasa, test de urea en aire espirado, o con un cultivo positivo. Ochenta y dos niños estaban infectados. La sensibilidad fue muy variada entre los diferentes tests: 92,7 y 47,8% para Enzygnost IgG e IgA respectivamente y 70,7 y 24,4% para Pyloriset IgG e IgA; en el grupo de niños más pequeños la sensibilidad fue baja (25 al 33,3%), excepto para el Enzygnost IgG 91,6%. La especificidad fue excelente para todos los test en los diferentes grupos de etáreos (sobre el 90%) (tabla 2). Ambos estudios plantean que es posible que los niños difieran en su respuesta inmune frente a ciertos antígenos de *H. pylori*, que el tiempo de exposición a la bacteria podría influir en los niveles de anticuerpos y que por lo tanto es necesario validar test de ELISA comerciales antes de que estos puedan ser usados con fines clínicos.

Khanna y cols, desarrollaron un estudio con el objetivo de evaluar el desempeño de tres ELISAS comerciales respecto de uno desarrollado y validado para la población en estudio, la cual consistió en 142 niños provenientes de EE.UU., Canadá, Taiwán y Sudáfrica, de los cuales 42 resultaron *H. pylori* positivos determinados con métodos invasivos. El desempeño de los métodos comerciales fue desalentador, la sensibilidad obtenida por estos ensayos en el grupo de países desarrollados fue cercana al 80%, sin embargo, en los países en desarrollo esta fue cercana al 60%. Por el contrario, el ELISA desarrollado para la población en estudio alcanzó valores de sensibilidad y especificidad superiores al 90% (tabla 2). Dentro de las posibles explicaciones a estas diferencias de rendimiento se plantea la existencia de distintas cepas infectantes, también es probable que la mayoría de estos ensayos no hayan sido estandarizados para su utilización en niños. Lo anterior refuerza la necesidad de ser cuidadoso al interpretar

los resultados obtenidos por métodos serológicos en poblaciones pediátricas³⁹.

Best y cols⁴⁰, estudiaron la respuesta inmune en 56 niños, de los cuales 24 niños fueron positivos. La serología identificó 23 de los 24 niños infectados y determinó como positivos a 2 de los 32 niños no infectados. A partir de este estudio se desprende que los tests serológicos pueden ser útiles en el diagnóstico de la infección, previo el ajuste en sus valores de corte (tabla 2). Una situación similar fue encontrada por Hodgson y cols., quienes evaluaron la capacidad del test de ELISA como predictor de las lesiones histopatológicas de la mucosa gastroduodenal en 70 niños. Se ajustaron los valores de corte del test de ELISA para la población en estudio lo cual determinó una sensibilidad y especificidad del 90%, VPP de 98% y VPN de 60%. Al analizar el desempeño de este test serológico respecto de la presencia de lesiones gastroduodenales, se observa una mayor eficacia con valores de sensibilidad de 96%, especificidad 92%, VPP del 98% y VPN de 86% (tabla 2), ya que es la lesión más que la presencia de la bacteria lo que estimula la respuesta inmune sistémica⁴¹.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los estudios sobre la presencia de IgG específica para *H. pylori* en suero detectan infección, estos valores son indicadores cuantitativos y cualitativos de la infección. Uno de los mayores aportes que puede hacer la serología, es permitir realizar estudios a un gran número de personas, lo cual le da un gran valor en los estudios epidemiológicos. La utilidad en cuanto a la sensibilidad y especificidad de esta detección dependerá de edad, demografía, y características de la población. La variabilidad de los estudios serológicos hace indispensable que los ensayos sean validados en las diferentes regiones así como también en sus valores de corte, tanto en población adulta como en población pediátrica.

En pacientes sin tratamiento previo, los tests serológicos probablemente ofrecen una buena alternativa para establecer un diagnóstico, pero el profesional debe estar consciente de que estos tests poseen limitaciones, en especial, cuando se los utiliza como único método para establecer la infección, y

sobre todo debe estar conciente que la presencia de *H. pylori* por un método serológico no permite predecir la presencia de enfermedad ulcerosa y por tanto no puede considerarse una indicación de erradicación en ausencia de una endoscopia que demuestre daño estructural. El establecer la erradicación de la infección basándose en los resultados de los tests serológicos, es poco recomendable, ya que los niveles de anticuerpos persisten por lo menos 6 meses, incluso después de que un tratamiento haya sido exitoso.

A partir de lo descrito en los diferentes estudios realizados en población infantil debe tomarse en cuenta el valor limitado de la técnica serológica, la cual debe ser restringida para propósitos clínicos específicos pero manteniendo su utilidad en estudios de carácter epidemiológico.

REFERENCIAS

- 1.- Dunn B E, Cohen H, Blaser M J: *Helicobacter pylori*. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 720-40.
- 2.- Blecker U, Lanciers S, Hauser B, Vandenplas Y: The prevalence of *Helicobacter pylori* positivity in a symptom-free population, aged 1 to 40 years. J Clin Epidemiol 1994; 47: 1095-8.
- 3.- Torres J, Pérez-Pérez G, Goodman K, et al: A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children. Arch Med Research 2000; 31: 431-69.
- 4.- Mobley H, Island M, Hausinger R: Molecular biology of microbial ureases. Microbiological Reviews 1995; 59: 451-80.
- 5.- Nakamura RM: Laboratory Tests for the Evaluation of *Helicobacter pylori* Infections. J Clin Lab Ana 2001; 15: 301-7.
- 6.- Logan R, Walter M: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. (ABC of the Upper Gastrointestinal Tract). BMJ 2001; 323: 920-4.
- 7.- Harris P, Godoy A, Guiraldes C: Dolor abdominal, dispepsia y gastritis en pediatría. Rol del *Helicobacter pylori*. Rev Chil Pediatr 2001; 72: 81-91.
- 8.- Cutler A, Havstad S, Chen K, Blaser M, Pérez-Pérez G, Schubert T: Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterol 1995; 109: 136-41.
- 9.- Van Enk R: Serologic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Newsletter 1996; 18: 89-91.
- 10.- Behrens R, Lang T, Klaus M, et al: Dual versus triple therapy of *Helicobacter pylori* infection results of a multicenter trial. Arch Dis Child 1999; 81: 68-70.
- 11.- Peitz U, Hackelsberger A, Malfertheiner P: A practical approach to patients with refractory *Helicobacter pylori* infection, or who are re-infected after standard therapy. Drugs 1999; 57: 905-20.
- 12.- Figueroa G, Acuña R, Troncoso M, et al: Low *H. pylori* reinfection rate after triple therapy in Chilean duodenal ulcer patients. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1395-9.
- 13.- Rollán A, Giancaspero R, Arrese M, et al: Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection after antibiotic treatment. Am J Gastroenterol 1997; 92: 1268-74.
- 14.- Gatta L, Ricci A, Vaira D: Non-invasive techniques for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol and Infection 2003; 9: 489-96.
- 15.- Morales A, Hurtado C, Madrid AM, et al: Prueba de Elisa en deposición para detectar infección por *Helicobacter pylori*. Rev Méd Chile 2001; 130: 61-5.
- 16.- Dzierzanowska-Fangrat K, Raeiszadeh M, Dzierzanowska D, Gladkowska-Dura M, Celiska-Cedro D, Crabtree J: IgG subclass response to *Helicobacter pylori* and CagA antigens in children. Clin Exp Immunol 2003; 134: 442-6.
- 17.- Kindermann A, Konstantopoulos N, Lehn N, Demmerlmair H, Koletzko S: Evaluation of two commercial enzyme immunoassays, testing immunoglobulin G/IgG) and IgA responses, for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. J Clin Microbiol 2001; 39: 3591-6.
- 18.- Bontems P, Robert F, Von Gossum A, et al: *Helicobacter pylori* Modulation of gastric and Duodenal Mucosal T Cell Cytokine Secretions in Children Compared with Adults. Helicobacter 2003; 8: 216-26.
- 19.- Vaira D, Vakil N: Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. Gut 2001; 48: 287-9.
- 20.- Chey WD, Murthy U, Shaw S, et al: A Comparison of Three Fingerstick, Whole Blood Antibody Tests for *Helicobacter pylori* Infection: A United States, Multicenter. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1612-6.
- 21.- Graham D, Evans D, Peacock J, Baker J, Schrier W: Comparison of rapid serological tests with conventional ELISA for detection of *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1996; 91: 942-8.
- 22.- Vial P, Hodgson MI, Pantoja H, et al: Eficiencia diagnóstica de un método serológico comercial para la detección de la infección por *Helicobacter pylori* en niños. Rev Chil Infect 1993; 10: 162-7.

- 23.- Marchildon PA, Sugiyama T, Fukada Y, et al: Evaluation of the Effects of Strain-Specific Antigen Variation on the Accuracy of Serologic Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. J Clin Microbiol 2003; 41: 1480-5.
- 24.- Figueroa G, Acuña R, Troncoso M, Portell DP, Toledo MS, Valenzuela J: *Helicobacter pylori* infection in Chile. Clin Infect Dis 1997; 25: 983-9.
- 25.- Chong S, Lou Q, Zollinger T, et al: The seroprevalence of *Helicobacter pylori* in a referral population of children in United States. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2162-8.
- 26.- Figueroa G, Acuña R, Jashes M, Troncoso M, Toledo M, Arellano L: Respuesta de anticuerpos IgG en pacientes colonizados por *Helicobacter pylori*. Rev Méd Chile 1990; 118: 1195-200.
- 27.- Russel R, Wasserman S, O'Donnoghue N, et al: Serologic response to *Helicobacter pylori* among children and teenagers in northern Chile. Am J Med Hyg 1993; 49: 189-91.
- 28.- Guiraldes E, Duarte I, Peña A, et al: Proinflammatory cytokine expression in gastric tissue from children with *Helicobacter pylori* associated gastritis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 33: 127-32.
- 29.- Figueroa G, Troncoso M, Portell DP, Toledo MS, Acuña R, Arellano L: Prevalence of immunoglobulin G antibodies to *Helicobacter pylori* in Chilean individuals. Eur J Clin Microbiol Dis 1993; 12: 795-7.
- 30.- Hulten K, Han S, Enroth H, et al: *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. Gastroenterol 1996; 110: 1031-35.
- 31.- Ramírez A: *Helicobacter pylori* en el Perú. Rev Gastroenterol Perú 2003; 23 Editorial.
- 32.- Bergey B, Marchildon P, Peacock J, Megraud F: What is the role of serology in assessing *Helicobacter pylori* eradication?. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 635-9.
- 33.- Kato S, Furuyama N, Ozawa K, Ohnuma K, Iinuma K: Long-term follow up study of serum Immunoglobulin G and Immunoglobulin A antibodies after *Helicobacter pylori* eradication. Pediatrics 1999; 104: 22-7.
- 34.- Czinn SJ, Carr HS, Speck WT: Diagnosis of Gastritis Caused by *Helicobacter pylori* in Children by Means of an ELISA. Reviews of Infectious Diseases 1991; 13: 700-3.
- 35.- Monteiro L, de Mascarel A, Sarraqueta AM, et al: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Noninvasive methods compared to Invasive methods and evaluation of two new tests. Am J Gastroenterol 2001; 96: 353-8.
- 36.- Bonamico M, Strappini PM, Bonci E, et al: Evaluation of stool antigen test, PCR on oral samples and serology for the noninvasive detection of *Helicobacter pylori* in children. Helicobacter 2004; 9: 69-76.
- 37.- Yáñez P, Madrazo de la Garza A, Pérez-Pérez G, et al: Comparison of Invasive and Noninvasive methods for the diagnosis an evaluation of eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. Arch Med Res 2000; 31: 415-21.
- 38.- Harris PR, Godoy A, et al: Seroprevalence to CagA as Marker of Virulence in Chilean Patients Colonized with *Helicobacter pylori*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 37: 596-602.
- 39.- Khanna B, Cutler A, Israel N, et al: Use caution with serologic testing for *Helicobacter pylori* infection in children. J Inf Dis 1998; 178: 460-5.
- 40.- Best LM, Sherman P, et al: Serological detection of *Helicobacter pylori* Antibodies in Children and Their Parents. J Clin Microbiol 1994; 32: 1193-6.
- 41.- Hodgson MI, Pantoja H, Latorre JJ, et al: *Helicobacter pylori* Associated Gastrointestinal Disease in Symptomatic Chilean Children: Diagnostic Value of Serological Assay. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 21: 263-8.

AVISO A LOS AUTORES

La Revista Chilena de Pediatría puede ser visitada a texto completo en la página web: www.scielo.cl en un aporte de Conicyt a las publicaciones científicas nacionales.