

Enfermedad ulcerosa negativa frente a *Helicobacter pylori*: ¿y ahora qué?

CARLOS MARTÍN DE ARGILA DE PRADOS Y JORGE PÉREZ LASALA
Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.



Ilustración: Roger Ballabrera

Puntos clave

- En el último decenio está aumentando la prevalencia de las úlceras pépticas negativas frente a *Helicobacter pylori*; en nuestro entorno geográfico, representan ya entre el 3,75 y el 4,65%.
- Sólo se puede considerar a una úlcera péptica como verdaderamente negativa frente a *H. pylori* cuando al menos dos técnicas diagnósticas (consideradas patrón de oro para el diagnóstico de esta infección y realizadas en condiciones adecuadas) hayan dado resultado negativo.
- Los antiinflamatorios no esteroideos y el ácido acetilsalicílico son la causa más frecuente de enfermedad ulcerosa péptica en pacientes no infectados por *H. pylori*. Por ello, es muy importante descartar concienzudamente el uso de estos medicamentos por el paciente.
- El tratamiento de las úlceras pépticas idiopáticas (aquellas en las que razonablemente se han excluido otras causas de úlcera) no está bien establecido, pero se aconseja la utilización de antisecreción gástrica ácida potente con un inhibidor de la bomba de protones a dosis altas y de forma mantenida.

Las principales causas de la enfermedad ulcerosa péptica (tanto gástrica como duodenal) son la infección por *Helicobacter pylori* y el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o ácido acetilsalicílico (AAS) y, de todas ellas, no cabe duda de que la infección por *H. pylori* es el agente etiológico más frecuente en todo el mundo¹. Sin embargo, así como en las últimas 2 décadas del pasado siglo *H. pylori* se encontraba en más del 90% de las úlceras duodenales y en un 70% de las úlceras gástricas, en el nuevo milenio la epidemiología de la enfermedad ulcerosa péptica está cambiando de forma importante y se está observando un aumento de las úlceras negativas frente a *H. pylori* en todo el mundo².

Prevalencia de las úlceras pépticas negativas frente a *Helicobacter pylori* negativas

Estudios recientes sugieren que en los EE.UU. de América más del 55% de las úlceras pépticas son negativas frente a *H. pylori*³⁻⁵. En el sudeste asiático, la proporción es de casi un 30%⁶ y en Australia la cifra se acerca al 20%⁷. Sin embargo, en otras zonas del mundo, como Japón y Europa, las prevalencias de las úlceras pépticas negativas frente a *H. pylori* —aunque están aumentando— son mucho más bajas que las descritas anteriormente, situándose en torno al 3 y el 4,6-12%, respectivamente^{2,8}. En España, entre un 3,75 y un 4,65% de las úlceras pépticas son negativas frente a *H. pylori*^{2,8}.

En gran medida, aunque haya verdadera variabilidad geográfica en el mundo en relación con la proporción de úlceras negativas frente a *H. pylori*, las amplias diferencias observadas entre unas zonas y otras depende de cuán estricto se haya sido para descartar la infección. Así, tan sólo debe considerarse una úlcera péptica como verdaderamente negativa frente a *H. pylori* cuando al menos dos técnicas (patrón oro) para el diagnóstico de esta infección realizadas en el paciente hayan dado resultado negativo².

Causas de las úlceras pépticas *Helicobacter pylori* negativas

Aunque es cierto que con la mejora de las condiciones higiénico-sanitarias se está produciendo un descenso de la prevalencia global de la infección por *H. pylori* en el mundo (especialmente en los países más desarrollados socioeconómicamente), este descenso no parece ser el único determinante que explique el ascenso de las úlceras pépticas negativas frente a *H. pylori*^{9,10}. Así, deben buscarse minuciosamente otras causas, entre las que destacan:

– Úlceras pépticas negativas frente a *H. pylori* y AINE/AAS: el empleo de AINE y/o AAS es la causa más frecuente de enfermedad ulcerosa péptica en pacientes no infectados por *H. pylori*¹¹. Diversos estudios han mostrado que entre el 30 y el 75% de las úlceras negativas frente a *H. pylori* están asociadas al uso de AINE/AAS^{1,2}. Por ello, es imprescindible realizar una anamnesis detallada y dirigida al posible consumo de estos medicamentos, especialmente en pacientes con úlceras pépticas recidivantes o intratables, no debiendo olvidar los medicamentos de este tipo que no precisan de receta médica. En caso de dudas,

se debe realizar un análisis en suero y orina para detectar el consumo subrepticio de estos medicamentos. En nuestro país, tan sólo el 2,1% de las úlceras no están asociadas a *H. pylori* y/o el consumo de AINE/AAS¹.

– Falsos diagnósticos negativos de *H. pylori*: la presencia parcheada de *H. pylori* en la mucosa gástrica no hace difícil el error en el diagnóstico de la infección si no se toman suficientes muestras a diferentes niveles de la cavidad gástrica. Es preciso tomar al menos dos biopsias de antro y dos de cuerpo y realizar el diagnóstico con al menos dos técnicas directas (preferentemente histología y prueba rápida de la ureasa)¹². Un estudio reciente sugiere que en algunos enfermos con úlcera duodenal la infección está confinada a la mucosa duodenal y que, por tanto, en pacientes con úlcera duodenal en los que no se ha logrado identificar la infección en las biopsias gástricas se tomen también biopsias de duodeno¹³.

Por otro lado, la supresión farmacológica de la acidez gástrica con inhibidores de la bomba de protones (IBP) o con dosis altas de antagonistas H₂ reduce de forma importante la actividad de la ureasa de la bacteria, así como la migración de esta a partes altas de la cavidad gástrica pudiendo conducir a falsos resultados negativos de la infección tanto con técnicas indirectas (pe: prueba del aliento con urea-C¹³) como directas (pe: histología, prueba de la ureasa). Por ello, se recomienda que antes de realizar el diagnóstico de la infección deben suprimirse estos medicamentos durante al menos 2-3 semanas¹². Los antibióticos y compuestos con bismuto también pueden producir falsos diagnósticos negativos; por ello, no debe realizarse el diagnóstico de la infección hasta que hayan transcurrido al menos 30 días desde que finalizó su tratamiento¹².

La presencia de gastritis atrófica y de metaplasia intestinal también se asocia a un menor rendimiento diagnóstico por menor densidad bacteriana en la mucosa gástrica, y determinadas situaciones, como la hemorragia digestiva alta, pueden condicionar falsos resultados negativos diagnósticos con determinadas pruebas (ureasa rápida)¹².

Pero además, no debe olvidarse que, aún en condiciones óptimas, la mayoría de las técnicas diagnósticas de la infección por *H. pylori* tienen una sensibilidad del 95%, por lo que uno de cada 20 enfermos infectados puede ser falsamente diagnosticado como negativo¹².

– Úlceras pépticas negativas frente a *H. pylori* y consumo de fármacos y drogas ulcerogénicas: no debe olvidarse que, aparte de los AINE/AAS, otros fármacos y drogas se han asociado con úlceras gastroduodenales. Estos preparados son: compuestos de potasio, bifosfonatos, hierro oral, micofenolato, colchicina, tacrolimus, fluxoridina, anfetaminas y cocaína^{2,14}.

– Úlceras pépticas negativas frente a *H. pylori* y cáncer: en pacientes con úlcera péptica de causa no explicada (tras exclusión minuciosa de las causas más habituales) debe descartarse el cáncer como causa etiológica. Así, incluso en los pacientes con úlcera duodenal que sea *H. pylori* negativa y no asociada a AINE/AAS se recomienda tomar biopsias de la úlcera y sus bordes para descartar un carcinoma o linfoma¹⁴.

– Úlceras pépticas negativas frente a *H. pylori* y otras infecciones: en todo paciente ulceroso negativo frente a *H. pylori* y en quien se ha excluido la toma de AINES/AAS, debe descartarse otras infecciones capaces de producir úlceras: citomegalovirus (especialmente en pacientes VIH+), herpes simple, tuberculosis, sífilis y *Helicobacter heilmanni*².

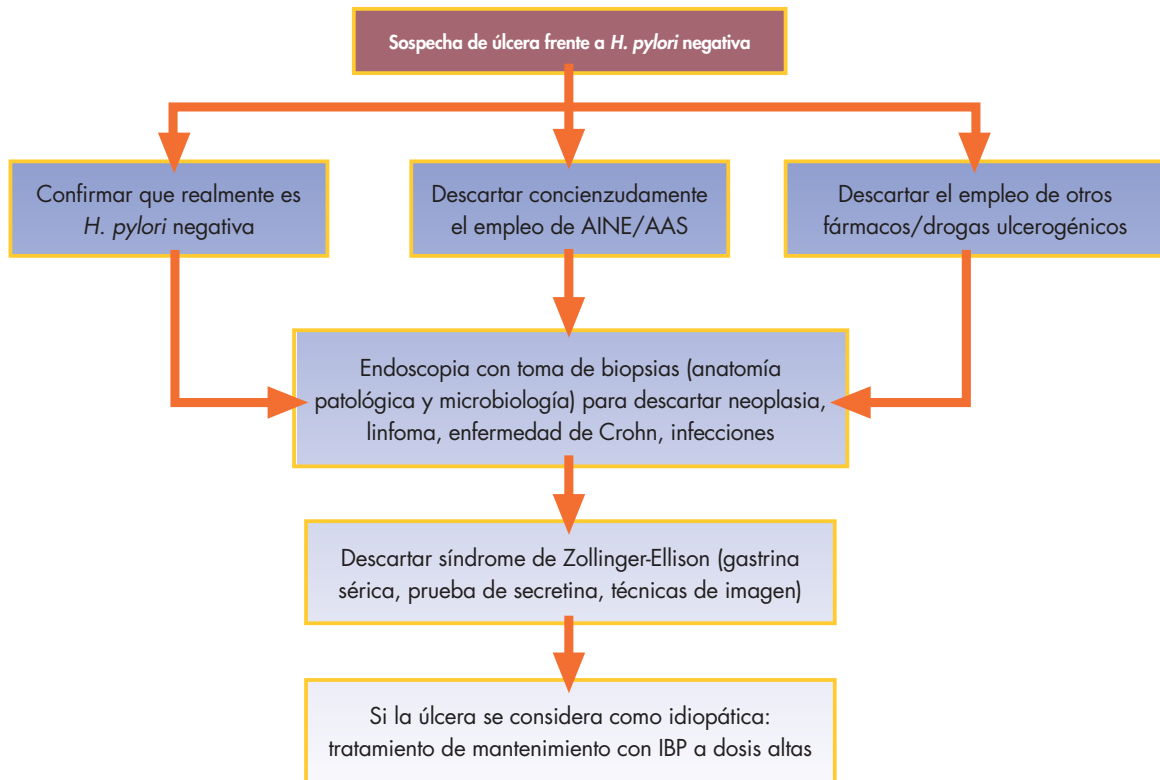


Figura 1. Estrategia diagnóstica de las úlceras negativas frente a *Helicobacter pylori*.
AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AAS: ácido acetilsalicílico; IBP: inhibidores de la bomba de protones.

- Otras causas más infrecuentes de úlceras pépticas no asociadas a *H. pylori*: entre estas causas destacan las enumeradas en la tabla 1.
- Enfermedad ulcerosa péptica idiopática: se considerará a la úlcera como idiopática en aquellos pacientes ulcerosos en los que se hayan excluido razonablemente las anteriores etiologías. La verdadera incidencia de las úlceras idiopáticas, no asociadas a *H. pylori* es difícil de conocer, ya que la mayoría de los

estudios publicados hasta el momento se ha realizado en cortes seccionales de la población. De todos modos, parece que son más frecuentes en personas menores de 40 años, sin existir predominio según el sexo^{15,16}. Se barajan diversos mecanismos y/o factores asociados a las úlceras idiopáticas; entre ellos destacan: la hipersecreción ácida gástrica, el rápido vaciamiento del contenido ácido gástrico hacia el duodeno, factores genéticos (grupo sanguíneo O y estado no secretor), tabaquismo y el estrés psicológico, entre otros².

Tabla 1. Causas de úlcera gástrica o duodenal *Helicobacter pylori* negativa^{2,14,24}

Falso diagnóstico negativo de <i>Helicobacter pylori</i>
AINE/AAS
Otros fármacos o drogas
Otras infecciones
Neoplasia/linfoma
Enfermedad de Crohn
Síndrome de Zollinger-Ellison
Úlceras gástricas intraherniarias de Cameron-Higgins
Úlceras gástricas en pacientes sometidos a dosis altas de radioterapia
Isquemia crónica
Enfermedad sistémica grave (grandes quemados)
Mastocitosis sistémica
Páncreas anular (por obstrucción duodenal)
Sarcoidosis
Amiloidosis
Enfermedad celíaca

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Es interesante señalar que un número no infrecuente de pacientes (20%) con úlcera asociada a la infección por *H. pylori* en los que esta infección había sido erradicada desarrollan una nueva recidiva ulcerosa no asociada a *H. pylori* ni a la toma de AINE/AAS^{17,18}. Se baraja la posibilidad de que la infección por *H. pylori*, a pesar de su demostrada erradicación, produzca una cierta debilidad permanente de la mucosa gastroduodenal que haga a ésta más susceptible a la acción de otros agentes etiológicos ulcerogénicos².

La reinfección por *H. pylori*, tras una correcta comprobación de su erradicación, es extremadamente infrecuente en nuestro entorno geográfico (tasa de reinfección anual: 1%)¹⁹⁻²¹.

Enfoque diagnóstico y tratamiento de las úlceras pépticas negativas frente a *Helicobacter pylori* (fig. 1)

Ante la sospecha de una úlcera duodenal o gástrica no asociada a la infección por *H. pylori* o el consumo de AINE/AAS, el primer paso debe ser cerciorarse de que, efectivamente, no está

asociada a *H. pylori*. Para ello, debemos excluir que el paciente haya tomado IBP y/o antibióticos mientras realizó el diagnóstico de la infección sin cumplir los períodos preceptivos de “lavado” de estos medicamentos. Si esto se realizó correctamente, no debemos conformarnos con una única prueba diagnóstica de la infección y se deben repetir al menos dos técnicas diagnósticas consideradas el patrón de oro (cultivo, histología, ureasa rápida, prueba del aliento con urea- C^{13}) antes de considerar realmente negativa la infección por *H. pylori*. Al mismo tiempo, se debe descartar la toma de AINE/AAS mediante una anamnesis eficazmente dirigida (interrogatorio por marcas comerciales y no sólo por principios activos, uso de AINE/AAS sin receta médica, etc.); si ésta resultase negativa y hay sospechas del consumo de estos medicamentos, es preceptiva la realización de un análisis en sangre y orina para excluir la toma subrepticia de AINE/AAS. Debe descartarse, asimismo, que el paciente esté tomando o haya tomado recientemente otros fármacos y/o drogas ulcerogénicos.

El siguiente paso deberá ser la realización de una endoscopia con toma de biopsias (para estudio por anatomía patológica y microbiología) de los bordes de la úlcera y de la mucosa adyacente (tanto si se trata de una úlcera gástrica como duodenal) para descartar una infiltración de tipo neoplásico, linfoma, enfermedad de Crohn e infecciones (*H. heilmanii* y otras).

Si los resultados son negativos, deberá considerarse la posibilidad de que se trate de un síndrome de Zollinger-Ellison. Debe recordarse que, como la mayoría de estos pacientes estarán recibiendo tratamiento antisecretores gástrico potente con un IBP, la presentación clínica clásica de este síndrome puede estar ausente y puede ser difícil la interpretación de una cifra alta de gastrina sérica. Por todo ello, es recomendable la realización de una prueba de secretina completada con técnicas radiológicas de imagen para descartar un gastrinoma.

Cuando todas las posibles causas de úlcera péptica no asociada a *H. pylori* y AINE/AAS hayan sido razonablemente descartadas, deberemos considerar el carácter idiopático de la úlcera. El tratamiento de ese pequeño grupo de pacientes con úlcera gástrica o duodenal idiopática está poco establecido, puesto que la mayoría de los estudios para valorar la eficacia de las terapias antisecretores gástricas se han realizado en pacientes con úlceras asociadas a *H. pylori* y/o AINE/AAS. De todos modos, parece razonable tratar a estos enfermos con una inhibición potente de la secreción ácida gástrica mediante IBP. Sin embargo, es conocido que la eficacia antisecretora de los IBP está disminuida en los pacientes *H. pylori* negativos²². La explicación a este hecho no está bien entendida, es posible que la gastritis inducida por *H. pylori* de algún modo dificulte el buen funcionamiento de las células parietales en su producción de ácido; además, la propia producción de ureasa en grandes cantidades por esta bacteria neutralizaría la acción del ácido. Además se conoce que las úlceras *H. pylori* negativas son más difíciles de tratar y con mayor número de complicaciones²³. Por todo ello, se recomienda en estos pacientes el empleo de IBP a dosis más altas de las habituales. Dado que la historia natural de esta patología es aún poco conocida y, por tanto, no está establecida la

duración del tratamiento, parece razonable —en la medida en que no se disponga de más información al respecto— mantener este tratamiento de por vida. Se recomienda, además, evitar todos aquellos factores y/o fármacos con potencial gastroerosivo.

Bibliografía



- Arroyo MT, Forné M, Martín de Argila C, Feu F, Arenas J, de la Vega J, et al. The prevalence of peptic ulcer not related to *Helicobacter pylori* or non-steroidal anti-inflammatory drug use is negligible in southern Europe. *Helicobacter*. 2004;9:249-54.
- Quan C, Talley NJ. Management of peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or NSAIDs. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2950-61.
- 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.
- Sprung DJ, Apter MN. What is the role of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer and gastric cancer outside the big cities? *J Clin Gastroenterol*. 1998;26:60-3.
- 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.
- Vu C, Ng YY. Prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease in a Singapore hospital. *Singapore Med J*. 2000;41:478-81.
- Hung LC, Ching JY, Sung JJ, To KF, Hui AJ, Wong VW, et al. Long-term outcome of *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2005;128:1845-50.
- Gisbert JP, Blanco M, Mateos JM, Fernández-Salazar L, Fernández-Bermejo M, Cantero J, et al. *H. pylori*-negative duodenal ulcer prevalence and causes in 774 patients. *Dig Dis Sci*. 1999;44:2295-302.
- Bruce MG, Maaroos HI. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2008;13 Suppl 1:1-6.
- Sugiyama T, Nishikawa K, Komatsu Y, Ishizuka J, Mizushima T, Kumagai A, et al. Attributable risk of *H. pylori* in peptic ulcer disease: does declining prevalence of infection in general population explain increasing frequency of non-*H. pylori* ulcers? *Dig Dis Sci*. 2001;46:307-10.
- Chen TS, Chang FY. Clinical characteristics of *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. *Hepatogastroenterology*. 2008;55:1615-8.
- Martín de Argila C, Boixeda D. Practical considerations for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:386-91.
- Pietrojusti A, Forlini A, Magrini A, Galante A, Bergamaschi A. Isolated *H. pylori* duodenal colonization and idiopathic duodenal ulcers. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:55-61.
- McColl KE. How I manage *H. pylori*-negative, NSAID/aspirin-negative peptic ulcers. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:190-3.
- Xia HH, Phung N, Kalantar JS, Talley NJ. Demographic and endoscopic characteristics of patients with *Helicobacter pylori* positive and negative peptic ulcer disease. *Med J Aust*. 2000;173:515-9.
- Higuchi K, Arakawa T, Fujiwara Y, Uchida T, Tominaga K, Watanabe T, et al. Is *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer masked by the high prevalence of *H. pylori* infection in the general population? *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3083-4.
- Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1409-15.
- Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet*. 1988;2:1437-42.
- Gómez Rodríguez BJ, Rojas Feria M, García Montes MJ, Romero Castro R, Hergueta Delgado P, Pellicer Bautista FJ, et al. Incidence and factors influencing on *Helicobacter pylori* infection recurrence. *Rev Esp Enferm Diag*. 2004;96:620-3; 424-7.
- Gisbert JP, Luna M, Gómez B, Herreras JM, Monés J, Castro-Fernández M, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after several eradication therapies: long-term follow-up of 1000 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:713-9.
- Zhang YY, Xia HH, Zhuang ZH, Zhong J. Review article: 'true' re-infection of *Helicobacter pylori* after successful eradication - worldwide annual rates, risk factors and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:145-60.
- Labenz J, Tillenburger B, Peitz U, Idström JP, Verdú EF, Stolte M, et al. *Helicobacter pylori* augments the pH-increasing effect of omeprazole in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology*. 1996;110:725-32.
- Hung LC, Ching JY, Sung JJ, To KF, Hui AJ, Wong VW, et al. Long-term outcome of *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2005;128:1845-50.
- Domagk D, Avenhaus W, Ullrich H, Henschke F, Menzel J, Domschke W. *Helicobacter pylori*-negative gastric ulcerations associated with celiac disease at first presentation. *Z Gastroenterol*. 2001;39:529-32.

Bibliografía recomendada

Arroyo MT, Forné M, Martín de Argila C, Feu F, Arenas J, De la Vega J, et al. The prevalence of peptic ulcer not related to *Helicobacter pylori* or non-steroidal anti-inflammatory drug use is negligible in southern Europe. *Helicobacter*. 2004;9:249-54.

Estudio español prospectivo y multicéntrico que investiga la prevalencia de la enfermedad ulcerosa péptica no asociada a la infección por Helicobacter pylori y no asociada a la toma de AINE/AAS.

Hung LC, Ching JY, Sung JJ, To KF, Hui AJ, Wong VW, et al. Long-term outcome of *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2005;128:1845-50.

Estudio de cohorte prospectivo en el que se evalúa el incremento de la incidencia de las úlceras negativas frente a Helicobacter pylori entre los años 1997-1998 y 2000 en un país con adecuado nivel sociosanitario.

Quan C, Talley NJ. Management of peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or NSAIDs. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2950-61.

Artículo de revisión sobre la etiología y manejo práctico de las úlceras pépticas no asociadas a la infección por Helicobacter pylori ni a la toma de AINE/AAS.

Sung JYY, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:938-46.

Reciente revisión sistemática de la literatura científica en la que se evalúan la incidencia y la prevalencia de la enfermedad ulcerosa péptica en la última década.