

# Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen 51  
Volume

Número 4  
Number

Octubre-Diciembre 2004  
October-December

*Artículo:*

## La prueba de aliento en el diagnóstico de la infección con *Helicobacter* *pylori*

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**

# La prueba de aliento en el diagnóstico de la infección con *Helicobacter pylori*

**Palabras clave:** *Helicobacter pylori*, enfermedad acidopéptica, prueba de aliento con urea marcada con carbono 13.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, peptic ulcer disease, 13-C-urea breath test.

Recibido: 10/06/2004  
Aceptado: 22/07/2004

Gustavo Barriga Angulo,\* Carlos Arumir Escorza,\* Fabiola Mercado González\*

\* Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS  
Laboratorio Clínico "Dr. Pablo Mendoza Hernández".

Correspondencia:

Dr. Gustavo Barriga Angulo  
Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS  
Hospital de Infectología,  
Seris y Vallejo s/n. México, D.F.

## Resumen

194

**Objetivo:** Determinar la utilidad diagnóstica de la prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 (Breath Tek UBIT MR: Meretek Co, Lafayette, Co, USA) en pacientes pediátricos y adultos con enfermedad acidopéptica sugestiva de infección con *Helicobacter pylori*, comparándola con los resultados del estudio de biopsias obtenidas por endoscopia esofagogastrroduodenal. **Material y métodos:** Se realizó prueba de aliento (Breath Tek UBIT MR) y estudio histopatológico de biopsia en 108 pacientes: 53 niños (49%) y 55 adultos (51%). Las muestras de aliento se procesaron en un espectrofotómetro UBIT-IR-300 (Photol, Otsuka Japón) en el espectro infrarrojo. El análisis estadístico de resultados se realizó con las pruebas: estadística de  $\chi^2$  con corrección de Yates, exacta de Fisher, U de Mann-Whitney y Spearman. **Resultados:** La prueba de aliento mostró 100% de sensibilidad y especificidad cuando se le comparó con el resultado del estudio histopatológico. No se encontraron diferencias estadísticas significativas en los valores obtenidos en las pruebas de aliento en los diferentes grupos de edades y sexos estudiados; tampoco en los valores y distribución de las lecturas obtenidas. **Conclusiones:** La prueba de aliento evaluada en este estudio demostró ser un procedimiento de gran sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la infección con *Helicobacter pylori* y en la evaluación de respuesta al tratamiento, tanto en pacientes pediátricos como adultos, además de su fácil realización y rapidez.

## Summary

**Objective:** Determine the diagnostic value of 13 C-Urea breath test (Breath Tek UBIT, Meretek, Co, Lafayette, Co, USA) TM in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in pediatric and adults patients with probably peptic ulcer disease. **Methods:** 13C-Urea breath test and histopathological study of a biopsy obtained by esophago-gastroduodenoscopy was performed in 108 pediatric and adult patients using an infrared spectrometer (UBIT-IR-300 Photol, Otsuka Japan) TM. The obtained results was statistical analyzed by  $\chi^2$  test, U of Fisher, Mann-Whitney and Spearman. **Results:** Non statistically significative differences were found with the breath test by: sex, age or value distribution of results. The 13-C Urea breath test shown a 100% of sensitivity and specificity compared with the biopsy results. **Conclusions:** The 13-C urea breath test was very accurate in the differential diagnosis of *Helicobacter pylori* infection, and in the confirmation of eradication after a course of a antimicrobial therapy, in pediatric and adult patients. Besides, the urea breath test was a quick on-site analysis (less 20 minutes) easy to do, and the instrument simple to operate.

## Introducción

Al partir de su aislamiento e identificación en 1982, se han acumulado evidencias significativas de la interrelación entre la infección crónica con *Helicobacter pylori* y el desarrollo de gastritis crónica activa, úlcera gástrica, úlcera duodenal, adenocarcinoma gástrico y linfoma no Hodgkin. La Organización Mundial de la Salud ha clasificado a *Helicobacter pylori* como carcinógeno definitivo clase 1.<sup>1-6</sup>

A pesar de la experiencia acumulada, los métodos para su diagnóstico varían ampliamente en sensibilidad y especificidad, y también por requerir o no de procedimientos endoscópicos para su realización (*cuadros I y II*). Estos últimos, además de su elevado costo, conllevan riesgos y molestias para los pacientes y pueden dar resultados falsos negativos.

Las pruebas no endoscópicas (por ejemplo, la determinación de anticuerpos) no permiten distinguir entre infección pasada o actual, mientras que la determinación de antígeno fecal ha demostrado baja sensibilidad.

Por otra parte, se ha informado que las denominadas pruebas de aliento detectan niveles bajos de infección y que tienen elevada sensibilidad y especificidad.<sup>7,8</sup>

### Cuadro I. Pruebas con endoscopia.

- Pruebas rápidas de ureasa
- Histología
- Reacción en cadena de la polimerasa

### Cuadro II. Pruebas no endoscópicas.

- Determinación de anticuerpos:
  - Cuantitativas
  - Cualitativas
- Pruebas de ureasa
  - Pruebas de aliento C13/14
  - C13 en sangre
- Antígeno fecal

El interés de este trabajo es mostrar los resultados obtenidos en el estudio de 80 pacientes y 28 de sus contactos familiares, con enfermedad acidopéptica, tanto de edad pediátrica como adultos, en los que se realizó simultáneamente prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 (<sup>13</sup>C) (Breath Tek UBIT) MR y estudio histológico de biopsias obtenidas mediante endoscopia, en el Laboratorio Clínico del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## Material y métodos

Fueron estudiados 80 pacientes de uno u otro sexo, tanto niños como adultos, de los Servicios de Gastroenterología Pediátrica del Hospital General y de Infectología del Centro Médico "La Raza" con sintomatología sugestiva de infección con *Helicobacter pylori*. También fueron analizados 28 contactos familiares. A todos se les realizó endoscopia esofagogastrroduodenal con toma de biopsias para estudio histopatológico y pruebas de aliento.

Para la prueba de aliento se utilizó el reactivo Breath Tek UBIT MR que incluye: una copa de plástico graduada, un popote flexible de plástico, un sobre cerrado de polietileno con 3 g del reactivo de urea sintética en polvo <sup>13</sup>C, dos bolsas recolectoras de aliento con boquillas selladas y un espectrofotómetro UBIT-IR 300 MR para medir los niveles de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> y <sup>12</sup>CO<sub>2</sub> en las muestras de aliento.

A todos los pacientes se les indicó suspender la ingestión de antimicrobianos, inhibidores de bomba de protón y compuestos de bismuto dos semanas antes de la realización del estudio para evitar resultados falsos negativos; además de ayuno el día de la prueba.

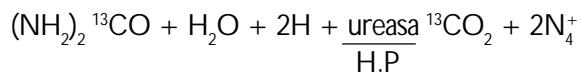
### Procedimiento:

1. El contenido del sobre se colocó en la copa de plástico y se rehidrató con agua comercial hasta la marca para su dilución completa.

2. Al paciente se le indicó inhalar profundamente y contener el aliento por un periodo breve de tres a cinco segundos, y exhalar el aliento dentro de la bolsa azul a través de la boquilla (muestra basal).
3. A continuación, se le dio a beber la solución de urea, la cual ingirió a través del popote, cuidando de no tener pausas, seguido de un lapso de 15 minutos durante el cual guardó reposo y no fumó ni ingirió bebidas o alimentos; repitiéndose a continuación el paso 2, utilizando la bolsa rosa (muestra problema).
4. Una vez calibrado el espectrofotómetro, utilizando muestras de referencia, se procedió a colocar las bolsas en sus boquillas; después de cinco minutos, el instrumento proporcionó los resultados en forma automática.
5. Se consideraron como positivas aquellas muestras que igualaron o superaron el valor de corte establecido de 2.4 obtenido en estudios previos controlados.

196

El principio de la prueba de aliento se basa en la producción de ureasa asociada a la infección con *Helicobacter pylori*, la solución administrada oralmente de urea  $^{13}\text{C}$  es descompuesta a  $^{12}\text{CO}_2$  y  $\text{N}_4^+$  de acuerdo a la siguiente ecuación:



El  $^{13}\text{CO}_2$  es absorbido en la sangre y luego eliminado por los pulmones en la respiración y en el aliento. La lectura de la muestra basal de aliento obtenida antes de la administración de la solución de urea es comparada con la obtenida a los 15 minutos después de la ingestión de ésta.

El aumento en la relación de  $^{13}\text{CO}_2$  a  $^{12}\text{CO}_2$  en el aliento después de tomar la solución se considera indicativa de la infección con *Helicobacter pylori*; en ausencia de *Helicobacter pylori* la urea  $^{13}\text{C}$  no es desdoblada a  $^{12}\text{CO}_2$  y los niveles de las muestras basal y postingesta permanecen en los mismos valores.

Para el análisis estadístico de resultados se utilizaron: la prueba de U Mann-Whitney (sexos), la exacta de Fisher, la  $\chi^2$  con corrección de Yates y la de correlación de Spearman.<sup>9</sup>

## Resultados

De las 108 personas estudiadas, 80 correspondieron a pacientes y 28 a contactos familiares de aquéllos.

La distribución por sexo, grupo de edad, y resultados de la biopsia y prueba de aliento se muestran en el cuadro III.

Se observó predominio de casos positivos de infección con *Helicobacter pylori* (biopsia positiva-prueba de aliento positiva) en los grupos de edades de 5 a 14 años (46.3%) y de 25 a 44 años (26.86%).

Cuadro III. Distribución por sexo, grupo de edad y resultados de la biopsia y prueba de aliento.

Edad (años)	Biopsia y prueba de aliento Hombres		Biopsia y prueba de aliento Mujeres		Total	
	n	%	n	%	n	%
0 – 1	0	0	0	0	0	0
1 – 4	1	2.78	0	0	3	2.78
5 – 14	11	46.3	13	46.3	50	46.3
15 – 24	3	7.4	2	7.4	8	7.4
25 – 44	3	26.86	14	26.86	29	26.86
45 – 64	2	16.66	6	16.66	18	16.66
> 65	0	0	0	0	0	0
Total	20	100	26	100	108	100

Con base en los resultados del estudio histopatológico de las biopsias obtenidas por esofagogastroduodenoscopia, prueba de aliento e historia clínica, los pacientes estudiados fueron distribuidos en cuatro grupos: el grupo 1 ( $n = 43$ ) comprendió a aquéllos con gastroduodenitis por *Helicobacter pylori*; el grupo 2 ( $n = 15$ ), sujetos con hernia hiatal con reflujo gastroesofágico sin infección con *Helicobacter pylori*; el grupo 3 ( $n = 28$ ), a los contactos familiares de pacientes del primer grupo y, finalmente, el grupo 4 ( $n = 22$ ) incluyó pacientes con antecedentes de infección con *Helicobacter pylori* confirmada por biopsia y prueba de aliento positiva, los cuales habían finalizado un esquema triple de tratamiento antimicrobiano cuatro semanas antes del estudio. Los resultados de biopsia y pruebas de aliento se muestran en el *cuadro IV*.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio histopatológico y en la prueba de aliento, se consideró una sensibilidad y especificidades de 100% para esta última.

No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre los sexos estudiados ( $p = 0.01$ , prueba de U de Mann-Whitney) ni entre grupos de edades ( $p = 0.05$ , prueba estadística de Spearman, coeficiente de correlación = 0.882); tampoco en la distribución de datos de lectura de las pruebas de aliento, ya que los valores mostraron un sesgo de 1.35 y una curtosis de 3.91 por lo que no se consideró adecuado el cálculo de promedio y desviación estándar, el percentil 50 de los datos fue de 8.9 con moda de -0.5 y amplitud de 181.1.

El *cuadro V* muestra los resultados de la biopsia y prueba de aliento, así como el parentesco de 28 contactos familiares de 11 pacientes con prueba de aliento y biopsia positivas que participaron en el estudio, de los cuales 19 (67.85%) mostraron positividad

varían ampliamente en sensibilidad, especificidad, valores predictivos, así como en su carácter invasivo o no.

Las pruebas invasivas (*cuadro I*) requieren de endoscopia esofagogastroduodenal y biopsia para la demostración del microorganismo: pruebas rápidas de su actividad de ureasa; estudio histopatológico con tinciones de rutina o especiales; cultivo; reacción en cadena de la polimerasa. La mayoría de estas pruebas tienen sensibilidad y especificidad mayores a 90%, excepción hecha del cultivo que ha mostrado un máximo de 85% de positividad. Cada una de ellas ofrece alguna ventaja particular sobre las demás, como el estudio histopatológico que permite diagnosticar otro tipo de patologías, o el cultivo que permite determinar la susceptibilidad antimicrobiana.<sup>10</sup>

Las pruebas no invasivas (*cuadro II*) en general han mostrado mayores porcentajes de sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la infección con *Helicobacter pylori* (95%) que el obtenido con las pruebas invasivas, pero sin los riesgos, molestias y mayor costo de estas últimas.<sup>11</sup>

Para la determinación de anticuerpos existe una amplia y variada gama de técnicas y formatos disponibles, incluyendo hemoaglutinación, fijación del complemento, inmunofluorescencia indirecta, ELISA, pruebas rápidas en membrana, etcétera. Sin embargo, estas pruebas no permiten distinguir entre una exposición pasada y una infección actual, ya que los anticuerpos séricos a *Helicobacter pylori* pueden permanecer positivos años después de la erradicación exitosa de la infección y su valor predictivo se ve reducido en poblaciones como la nuestra con elevada prevalencia de infección en la población general (50%).<sup>12-14</sup>

La utilidad de la determinación del antígeno fecal es aún motivo de controversia debido a que los resultados obtenidos en diversos estudios han proporcionado datos discrepantes e incluso resultados falsos negativos.<sup>15-17</sup>

La prueba de ureasa no invasiva utiliza urea marcada, ya sea con carbono 13 o 14 no radiactivo, y se

## Discusión

Los métodos de laboratorio disponibles para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*

**Cuadro IV.** Resultados de biopsia y pruebas de aliento por grupo de categoría diagnóstica.

Categoría diagnóstica	Biopsia y prueba de aliento	
	Negativas (n = 46)	Positivas (n = 62)
Grupo 1	0	43
Grupo 2	15	0
Grupo 3	9	19
Grupo 4	22	0

**Cuadro V.** Resultados de la biopsia y prueba de aliento, así como parentesco de los 28 contactos familiares estudiados.

Parentesco	Biopsia y prueba de aliento	
	Positivas	Negativas
Padre	7	0
Hermano	5	0
Tío	4	3
Abuelo	2	1
Primo	0	3
Hijo	0	2
Esposo	1	0
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>9</b>

198

realizan con análisis de sangre o aliento. Cuando un paciente con infección activa por *Helicobacter pylori* ingiere una dosis oral de urea marcada, la ureasa del microorganismo la hidroliza a amonio y a bicarbonato marcado. El amonio emigra hacia la luz gástrica y el bicarbonato es absorbido al torrente circulatorio en donde se transforma en agua y  $^{12}\text{CO}_2$  que pasa al aliento, donde puede ser detectado como un aumento en el nivel isotópico de  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  por medio de análisis espectrofotométrico. La administración de antimicrobianos, compuestos de bismuto e inhibidores de bomba de protón pueden afectar estas pruebas haciéndolas negativas.<sup>18-20</sup>

En este estudio se evaluó la utilidad de una prueba de aliento que utiliza urea sintética marcada con carbono 13,<sup>21-22</sup> (Breath Tek-UBIT)MR, en 108 personas (80 pacientes con sintomatología suge-

tiva de infección por *Helicobacter pylori* y 28 de sus contactos) (*cuadros III a V*). Se registró sensibilidad y especificidad de 100% cuando se le comparó con los resultados obtenidos con el estudio histopatológico de biopsias obtenidas por endoscopia. Además de la sensibilidad y especificidad encontradas, esta prueba se caracterizó por su facilidad de realización, tanto en la obtención de la muestra como en su procesamiento y rapidez (20 minutos). No se hallaron diferencias estadísticas significativas en los resultados obtenidos cuando se consideraron diversos factores como edad, sexo y valores de lectura obtenidos. Un hecho importante fue que este estudio permitió detectar a los convivientes familiares de pacientes con infección activa (*cuadro IV*), 67.8% de los 28 estudiados, en su mayor parte padres o hermanos de los enfermos (42.8%) que también presentaban la infección activa con *Helicobacter pylori*. En los niños menores a 18 meses no fue posible la realización del estudio debido a que no es posible hacerlos comprender las instrucciones necesarias, lo que limita este estudio a pacientes mayores de esa edad.

Este estudio demuestra la utilidad de la prueba de aliento con carbono 13 en el diagnóstico diferencial de enfermedad acidopéptica en pacientes pediátricos y adultos

## Referencias

- Marshall BJ, Warren JP. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 4: 1273-1275.
- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelman JH, Friedman GD. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-1271.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *New Engl J Med* 2001; 345: 784-789.
- Smoak BL, Kelley PW, Taylor DN. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infections in a cohort of US Army Recruits. *Amer J Epidemiol* 1994; 139 (5): 513-518.
- IARC Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans, JAD. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Monogr. *Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61 (5): 1-291.
- Solnick JV, Schaver DB. Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14 (1): 57-59.

7. Chey WD. Diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Pract Gastroenterol* 2001; April: 28-41.
8. Cutler AF, Haustad SMCK, Blaser MJ, Pérez GL, Schubert TT. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995; 109: 136-141.
9. Murray RS. *Estadística*. 2a ed. Mc Graw-Hill, 1991; 270-435.
10. Monteiro L, Mascarel A, Sarrasqueta AM, Dergey B, Barberis C, Talby P et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new test. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2.
11. Lage PA, Godfroid E, Fauconnier A, Burette A, Butzler JP, Bollen A, Glupezynski Y. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by PCR comparison with other invasive techniques and detection of cagA gene in gastric biopsy specimens. *J Clin Microb* 1995; 33: 2752-2756.
12. Forne N, Dominguez J, Fernandez B. Accuracy if an enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens in the diagnosis of infection and post treatment check-up. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 220-225.
13. Lagunes BY, Calva RR, Ramírez TE. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en niños sanos en edad escolar. *Rev Mex Patol Clin* 2001; 48 (1): 23-27.
14. Torres J, Perez PG, Goodman KJ, Atherton JC, Gold BD, Harris PR et al. A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children. *Arch Med Res* 2000; 31: 431-469.
15. Vaira D, Malfentheiner P, Megnaud F. Non invasive antigen based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: A European multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 925-929.
16. Vaira D, Vakil N, Menegatti M. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. *Ann Intern Med* 2002; 136: 280-287.
17. Gisbert JP, Pajares JM, Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen determination. A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 10.
18. Klein PD, Malaty HM, Czinn SJ, Emmons SC, Martin RF, Graham DY. Normalizing results of 13 C-urea breath testing for CO<sub>2</sub> production reates in children. *J Pediat Gastroent Nutrit* 1999; 29: 297-301.
19. Laine L, Estrada R, Trujillo M. Effect of proton pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1998; 129: 547-550.
20. Cutler AF, Elnagger M, Brooks E. Effect of standard and high dose ranitidine on (<sup>13</sup>C) urea breath test results. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1297-1299.
21. Graham DY, Runke P, Anderson S, Malaty HM, Klein PD. Citric acid as the test meal for the 13C-urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1214-1217.
22. Leodolter A, Dominguez MA, Arnim U. Validity of a modified 13-C-urea breath test for pre- and post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the routine clinical setting. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2100-2104