

La prueba de aliento como método diagnóstico no invasivo en la infección por *Helicobacter pylori*

Dr. Mauricio Di Silvio,^{****} Dr. Jimmy Larisch,^{**} Dr. Miguel Dibildox,^{*****} Dr. Igancio Almaguer,^{*****} Dra. Rina Gitler,^{***} Dra. Margarita Dehesa,^{**} Dr. Ector Javier Ramírez-Barba^{****}

^{*} Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE) Coordinación de Investigación, ^{**} Centro Médico Nacional «Siglo XXI», Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Departamento de Gastroenterología. ^{***} Universidad Anáhuac. Escuela de Medicina, Unidad de Investigación. ^{****} Universidad de Guanajuato. Facultad de Medicina de León. Unidad de Investigación. ^{*****} Investigación Clínica Byk Gulden México.

Correspondencia: Dr. Mauricio Di Silvio, Sierra Nevada 779, Lomas de Chapultepec, México 11000, D.F. Fax: 52(5) 290-12-30. E-mail: mdisilvio@compuserve.com

RESUMEN. Existen varios métodos para la detección de la infección por *Helicobacter pylori*, algunos de ellos (invasivos) requieren de un procedimiento endoscópico y biopsia como la prueba rápida de ureasa, el cultivo y la histología.

Recientemente se han desarrollado y aprobado métodos no invasivos, sensibles, específicos, fáciles de realizar y bien aceptados por los pacientes como la prueba de aliento, basada en la hidrólisis de la urea marcada por la ureasa del *Helicobacter pylori* formando amonio y bicarbonato. El CO₂ marcado pasa, a través de la circulación, a los pulmones y es espirado en el aliento de donde puede ser recolectado. La urea puede ser marcada en su átomo de carbono existiendo dos opciones: ¹³C estable, no radioactivo y ¹⁴C inestable y radioactivo. La prueba de aliento con ¹³C se basa en la diferencia de masa atómica entre el ¹²C y ¹³C y requiere para su cuantificación de un espectrómetro de masas y aproximadamente 40 minutos para su realización. La prueba de aliento con ¹⁴C contiene 1 uCi (un micro-curie) de radioactividad que corresponde a 1/300 de la radiación recibida en un año del medio ambiente; su realización toma 10 minutos y la lectura se realiza en un contador de centelleo.

Ambas pruebas, no invasivas, han demostrado sensibilidad y especificidad comparables con los «estándares de oro» establecidos para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, prueba de aliento con urea marcada, ¹³C, ¹⁴C.

SUMMARY. There are several diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection, some of them need an endoscopic procedure and biopsy to be performed (invasive) like the rapid urease test, culture and histology. Recently non invasive, specific, sensible, easy to perform and patient's well accepted methods had been developed known as breath test, based on the hydrolisis of labelled urea by *Helicobacter pylori* urease enzyme, to release ammonia and bicarbonate. Labelled CO₂ reaches the bloodstream and the lungs, from where can be collected into the breath for quantification. Labelled urea has two options: ¹³C stable, non-radioactive and ¹⁴C unstable, radioactive. Breath test with ¹³C is based on the atomic mass difference between ¹²C and ¹³C and it is necessary a mass spectrometer and 40 minutes to perform it. Breath test with ¹⁴C has 1 uCi (one micro-curie) of radioactivity (1/300 of total radiation received in one year from the environment); the test takes 10 minutes and the samples are read in a beta counter. Both non-invasive tests had demonstrated sensitivity and specificity comparable to established «gold standards» for *Helicobacter pylori* infection diagnosis.

Key words: *Helicobacter pylori*, urea breath test, ¹³C, ¹⁴C.

INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ha sido implicada en la patogénesis de la gastritis crónica inespecífica y antral, las úlceras duodenal y gástrica,^{1,2} así como en el desarrollo de cáncer gástrico.³⁻⁷

Numerosos estudios han demostrado que la erradicación de la infección por *H. pylori* ha disminuido considerablemente la recidiva de la úlcera péptica.¹⁻⁸

Existen diversos métodos para la detección de infección por *H. pylori*,⁹ en general podemos clasificar los métodos de diagnóstico para infección por *H. pylori* en

invasivos y no invasivos.¹⁰ Dentro de los primeros, para la identificación del germen, tenemos las pruebas rápidas de ureasa¹¹ (CLOtest, Hpfast), microbiología^{12,13} (cultivo en medio selectivo y no selectivo), histología¹⁴ (tinciones de Giemsa, hematoxilina & eosina, Warthin-Starry) así como la identificación del DNA específico a través de la reacción en cadena de polimerasa (PCR),¹⁵ ya que todos estos métodos requieren la toma de biopsias a través de endoscopia para poder realizarlos con la consiguiente molestia para el paciente, además de la dificultad que representa realizarlos nuevamente y su mayor costo. Los métodos no invasivos se basan tanto en la respuesta inmunológica del huésped (cuantificación sérica de anticuerpos),¹⁶ o bien la hidrólisis de la urea por el *H. pylori*, conocida como prueba de aliento, que puede realizarse utilizando urea marcada con carbono 13 (¹³C)¹⁷ o con carbono 14 (¹⁴C)¹⁷⁻²⁰. La utilización de ambos isótopos constituye un método de diagnóstico no invasivo, sensible, específico, fácil de realizar, de fácil aceptación por el paciente y repetible cuantas veces sea necesario, lo que los hace ideales para el seguimiento a largo plazo.

Fenómeno de eliminación de *H. pylori*

Es un término utilizado para indicar la reducción temporal del número de bacterias *H. pylori* o bien la disminución en la actividad de la ureasa con el uso de inhibidores de la bomba de protones.

Erradicación

Determina la ausencia total de infección por *H. pylori* en la mucosa gástrica. La determinación de erradicación debe realizarse como mínimo, 30 días (cuatro semanas) después de haber concluido el tratamiento antisecretor y/o antimicrobiano. La prueba de aliento, en cualquiera de sus modalidades, es un método ideal para comprobar la ausencia de infección de una forma rápida, no invasiva y cómoda para el paciente.

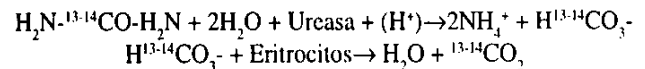
BASES FISIOLÓGICAS DE LAS PRUEBAS DE ALIENTO CON UREA MARCADA

Para el marcaje de la urea se utilizan dos tipos de isótopos: el ¹³C que es un elemento estable que precisa de un espectrómetro de masas para su lectura y el ¹⁴C isótopo inestable y radioactivo que puede leerse con un contador de centelleo. Las bases físicas son las mismas para ambos.

De las múltiples enzimas y proteínas activas que presenta el *H. pylori*, la ureasa es la más característica, cuya

actividad es necesaria para la supervivencia y colonización de la bacteria en el ambiente gástrico. El *H. pylori* al ser ingerido se enfrenta a un medio ambiente hostil (pH < 2) con bajas concentraciones de urea. La urea al ser desdoblada produce iones amonio (NH₄⁺) y bicarbonato (HCO₃⁻) (Figura 1). El primero produce una nube alrededor de la bacteria creando así un medio básico en el cual sobrevive el microorganismo hasta penetrar en el interior de la capa mucosa donde ya estará definitivamente protegido (Figura 2). Una vez dentro del moco, la ureasa optimiza las condiciones de crecimiento (Figura 3). La actividad de ureasa en el estómago implica la existencia de infección, en la mayoría de los casos, ya que en un estómago no infectado no existe dicha actividad (no se ha descrito actividad de ureasa en células de mamíferos). La presencia de otras bacterias del género *Helicobacter* en el estómago es muy baja (0.5-1%).²¹

Las pruebas de aliento se fundamentan en la actividad de la ureasa del *H. pylori*. Al existir dicha actividad y proporcionar el sustrato de urea se produce la siguiente reacción de hidrólisis:



Así se liberan como productos finales bicarbonato y amonio. El amonio se equilibra con el agua para formar hidróxido de amonio elevando el pH. El HCO₃⁻ difunde a través de la mucosa gástrica a la circulación general para pasar a la circulación venosa capilar, en donde por acción de los eritrocitos se descompone en H₂O y ¹³⁻¹⁴CO₂ el cual difunde a través del plexo capilar alveolar a la luz de los alvéolos, a la luz bronquial para ser finalmente expulsado por la boca con el aliento (Figura 4).

BASES FÍSICAS DE LA PRUEBA DE ALIENTO CON UREA MARCADA CON ¹³C

Como ya se explicó, esta prueba está basada en la actividad de ureasa en el estómago.^{17,18} Para saber la producción de CO₂ (como resultado de la hidrólisis de urea) en el estómago y para su cuantificación necesitamos marcarlo con algún isótopo.²²

En la naturaleza podemos encontrar al carbono en dos formas: con masa atómica de 12 (seis protones y seis neutrones) y con masa atómica 13 (seis protones y siete neutrones). La proporción del primero, en el aire espirado en condiciones normales, es de 98.9% y del segundo 1.1%. Ambos isótopos son estables.

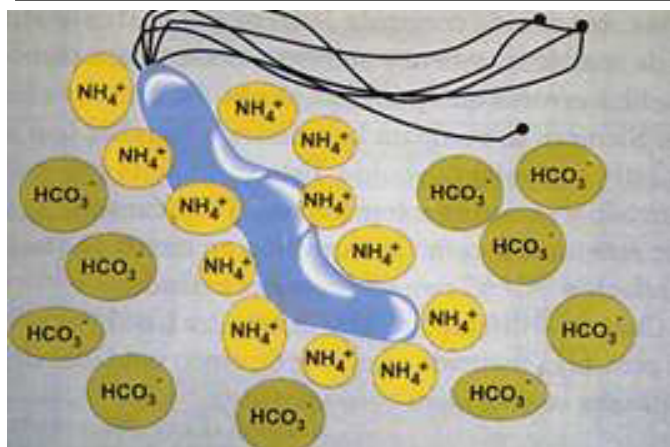


Figura 1. Actividad de ureasa del *Helicobacter pylori*. El amonio (NH_4^+) forma una nube alrededor de la bacteria cambiando las condiciones de pH del micro-medioambiente.

Cuando el carbono se une al oxígeno para formar dióxido de carbono (CO_2) se crearán dos tipos diferentes en la masa atómica: CO_2 con masa 44 y CO_2 con masa 45, dependiendo del tipo de carbono.

Al respirar eliminamos, en condiciones normales, una cantidad de CO_2 con masa 44 ($^{12}\text{CO}_2$) y otra cantidad con masa 45 ($^{13}\text{CO}_2$) que mantiene una relación constante entre ellas. Al administrar urea marcada con carbono 13 (Isomed, S.L., España; Fundación Médica Sur, México), y si existen las condiciones de infección por *H. pylori*, se producirá y eliminará mayor cantidad de CO_2 con masa 45, que será eliminado por los pulmones cambiando la relación 44/45.

La Comisión Reguladora Nuclear en Estados Unidos liberó la distribución de la prueba PYtest para *H. pylori* conteniendo $1\mu\text{Ci}$ de ^{14}C , con fines diagnósticos «en vivo», ya que representa un riesgo insignificante de ra-



Figura 2. El *Helicobacter pylori* penetra la capa de moco, en donde se encuentra protegida, aquí la ureasa optimiza las condiciones del medio para favorecer el crecimiento de la bacteria.

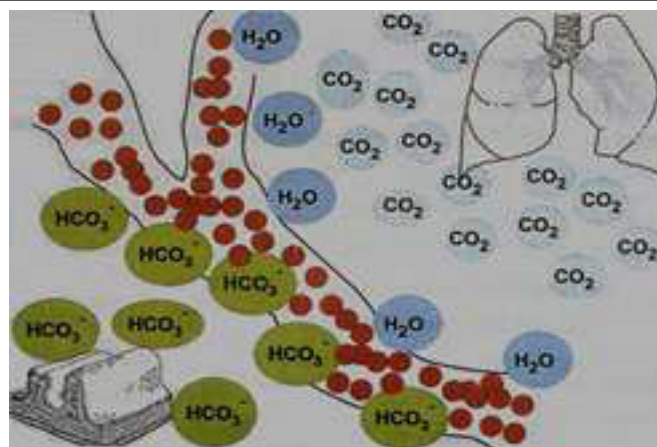


Figura 3. El bicarbonato difunde a través de los capilares de la mucosa a la circulación general, en donde al entrar en contacto con los eritrocitos, se descompone en agua (H_2O) y bióxido de carbono marcado ($\text{H}^{14-13}\text{CO}_2$), el cual será expelido por el paciente en el aliento.

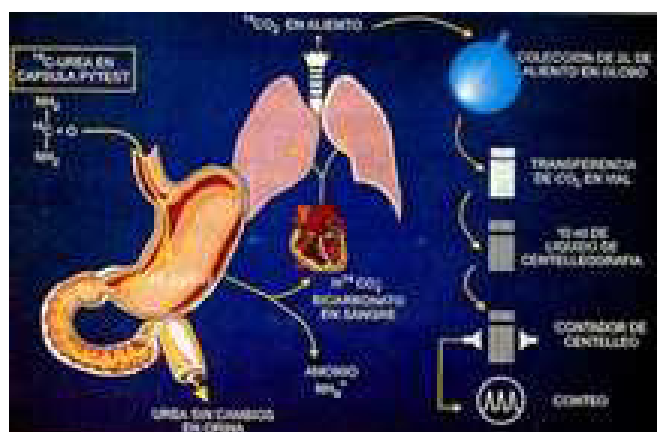


Figura 4. Prueba de aliento con urea marcada con ^{14}C , el paciente debe ingerir una cápsula con urea marcada con ^{14}C , en ayuno. Si existe infección por *Hp* la urea será hidrolizada formándose amonio y bicarbonato (conteniendo el carbono marcado) que pasa al torrente circulatorio llegando hasta los pulmones de donde es posible obtener una muestra de aliento ($^{14}\text{CO}_2$) en un globo después de 10-15 minutos. Esta muestra se pone en contacto con el líquido de centelleo y finalmente en un contador beta obtenemos el conteo final (positivo > 200 desintegraciones por minuto). Si no existe infección por *Hp* la urea marcada es excretada por la orina sin cambios. (Cortesía de Tri-med Specialties USA).

diación y por lo tanto no son necesarias medidas especiales de seguridad.²²

MÉTODO Y PROTOCOLO²³ DE LA PRUEBA DE ALIENTO EN PACIENTES

PRUEBA DE ALIENTO CON ^{13}C

a) El paciente debe tener por lo menos seis horas de ayuno.

b) Ingesta de bebida estándar: 50 mL de una solución rica en calorías, 50 mL de triglicéridos de cadena larga, con el fin de promover un enlentecimiento del vaciamiento gástrico, con el propósito de que la urea marcada que se administrará más tarde esté el mayor tiempo posible en contacto con la mucosa. Es posible utilizar también una solución con ácido cítrico.

c) Recolección de muestra basal: Se realiza a los cinco minutos, con el fin de cuantificar la relación masa 45/44 del paciente (ver bases físicas para la prueba de aliento). Esto se hace soplando, a través de un popote, en un tubo de vidrio.

d) Administración de la solución con urea marcada con ^{13}C : a los diez minutos se administra una solución de 75 mg de urea con 250 cc de agua en adultos y en niños. Actualmente se cuenta con la urea marcada en tabletas. Se ha comprobado que con esta cantidad hay sustrato suficiente para saturar la posible enzima ureasa.

e) Recolección de muestras: a los treinta minutos, aproximadamente, ha sido tiempo suficiente para que el CO_2 marcado, producido en el estómago, haya llegado a los pulmones y se esté eliminando.

En un estudio realizado en 191 pacientes, en donde la erradicación del *H. pylori* fue confirmada por histología en 80% de los pacientes, la prueba de aliento con ^{13}C mostró una certeza diagnóstica del 97% con un valor predictivo positivo del 87% y negativo del 99%.²⁴

Un aumento significativo en esta relación tras la administración de urea marcada es la base de la prueba de aliento.¹⁰

Los resultados son emitidos en unidades delta. Esta unidad delta tiene incluido un factor de corrección, que

es la composición conocida de un gas, el cual es analizado de la misma manera y al mismo tiempo para eliminar posibles errores que pudieran surgir durante los cálculos. Siempre se compara la muestra a estudiar con una muestra con valor conocido. Este valor delta está estandarizado y su uso es internacional. Técnicamente se define esta unidad como la expresión en tantos por mil de la relación $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ con respecto del estándar.

Cuando la diferencia entre la muestra basal y la muestra post-urea marcada es mayor de cinco unidades delta, la prueba se considera como positiva.

BASES FÍSICAS DE LA PRUEBA DE ALIENTO CON UREA MARCADA CON ^{14}C

A diferencia del ^{13}C , cualquier otro isótopo del carbono es inestable y tiende a eliminar el exceso de neutrones, o a romperse hasta alcanzar un estado estable. A esto se le conoce como radiactividad. Este es el caso del ^{14}C .¹⁷⁻¹⁹ El principio de la prueba de aliento está explicado en las Figuras 1 y 3. Para permitir que la urea marcada con ^{14}C llegue al estómago sin ser contaminada por la ureasa producida por bacterias de la boca, la urea se encuentra dentro de una cápsula.

El paciente, en ayuno, debe tragar esta cápsula con un poco de agua y de esta forma permitir que la urea marcada sea liberada y se ponga en contacto con la mucosa gástrica en la porción media del estómago. Tan pronto como la cápsula se rompe (aproximadamente en tres

CUADRO 1
FACTORES QUE PUEDEN AFECTAR EL RESULTADO DE LA PRUEBA DE ALIENTO

Antibióticos recientes	Falso negativo	La recaída de un tratamiento parcial para <i>H. pylori</i> puede ser lenta (2-4 semanas), pero muchos pacientes pueden ser <i>H. pylori</i> (+) otra vez después de una semana
Bismuto reciente	Falso negativo	Igual que para los antibióticos mencionados arriba
Sucralfato	Falso negativo	Actividad pobre contra <i>H. pylori</i> , ver arriba
Inhibidores de la bomba de protones	Falso negativo	30-50% de los pacientes suprimen al <i>H. pylori</i> con estos agentes. El <i>H. pylori</i> puede ser inhibido por pH alcalino causado por liberación local de amonio. El tiempo requerido para una recaída de la infección después de estas drogas es de 14 semanas, pero no se conoce exactamente.
Resecciones gástricas	Falso negativo Falso positivo	El isótopo puede ser rápidamente eliminado del estómago. Los pacientes pueden tener aclorhidria y sobrecrecimiento bacteriano (sin actividad de ureasa de <i>H. pylori</i>)
Alimento en el estómago (incluye bezoar y gastroparesia)	No se conoce	El isótopo no puede entrar en contacto con la mucosa gástrica. El paciente puede tener aclorhidria o tener sobrecrecimiento bacteriano (sin actividad de ureasa de <i>H. pylori</i>)

CUADRO 2
SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DIAGNÓSTICA.
EXPERIENCIA CLÍNICA MEXICANA

	Histología	Microbiología	CLOtest	¹⁴ C-PA
Positivos	34	34	34	34
Negativos	2	2	2	2
Sensibilidad		100%	100%	
Especificidad		100%	100%	
VP+		100%	100%	
VP-		100%	100%	

CLOtest: prueba rápida de ureasa.

¹⁴C-PA: prueba de aliento con urea marcada con carbono 14. VP+: valor predictivo positivo.

VP-: valor predictivo negativo.

Sensitivity and specificity of ¹⁴C urea breath test for *H. pylori* infection. M. Di Silvio y cols. *GUT* 1996; 39(suppl. 3): A-220.

minutos), la urea liberada es inmediatamente hidrolizada por el *H. pylori*, si éste se encuentra presente. El ¹⁴CO₂ alcanza la circulación sanguínea y generalmente es detectado en el aliento cinco minutos después. El pico máximo de excreción de ¹⁴CO₂ está entre 10 a 15 minutos. La ¹⁴C-urea marcada que no es hidrolizada se excretará por la orina en aproximadamente 12 horas.

La cápsula PYtest (TRI-MED Specialties, inc. USA; Endomédica S.A. México) es una cápsula de gelatina que contiene 1 µCi (un micro Curie) de urea marcada con ¹⁴C combinada con microesferas de sacarosa. Cada cápsula está sellada en un empaque individual, con una vida media en anaquel de dos años. La dosis total de exposición de radiación de la prueba es equivalente a la recibida en forma natural en el medio ambiente en un día (0.3 mrem) (milirem: unidad de medida de efecto de radiación en el cuerpo). Normalmente los humanos reciben de 100 a 300 mrem por año del medio ambiente.

PRUEBA DE ALIENTO CON ¹⁴C

Preparación del paciente: el paciente no debe haber tomado antibióticos o preparados con bismuto cuatro semanas previas al examen. Los inhibidores de la bomba de protones^{25,26} deben suspenderse por lo menos dos semanas antes. De no tomar en cuenta lo anterior se pueden obtener falsos negativos. El paciente debe tener un ayuno de por lo menos seis horas antes de la prueba.

Es recomendable que el paciente tome la cápsula con 30 mL de agua tibia y permanezca en reposo durante el tiempo que dura la prueba. Generalmente el ¹⁴C es detectable en el aliento a los cinco minutos de su admi-

CUADRO 2A
EVALUACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA
INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* EN NIÑOS.
EXPERIENCIA CLÍNICA MEXICANA

Prueba	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Invasivos:				
Histología	100%	95.8%	92.3%	100%
Cultivo	77%	96.7%	87.0%	82.0%
No-invasivos:				
PAU- ¹³ C	100%	95.8%	92.3%	100%

(n = 36)

PAU-¹³C: prueba de aliento con urea marcada con carbono 13

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo.

Morán S, Álvarez L, Guevara L, Uribe M. Dispepsia y *Helicobacter pylori*. Estudio de frecuencia y factores asociados. *Rev Gastroenterol Mex* 1997; 62: S59

nistración, con un pico máximo de excreción entre los 10 a 15 minutos. Por lo tanto éste es el tiempo recomendable para la recolección de la muestra de aliento inflando directamente un globo (Figura 3). Esta muestra de aliento se pone en contacto con un líquido (hioscina) que atrapa el CO₂ marcado y es analizado en un contador de centelleo. Los resultados son expresados en unidades de desintegraciones nucleares por minuto (DPM). Una muestra de aliento con < 50 DPM debe ser considerada como negativa. Un resultado con > 200 DPM debe ser considerada como una prueba positiva. El rango entre 50 y 199 es clasificado como indeterminado y se recomienda repetir la prueba.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DIAGNÓSTICA DE LA PRUEBA DE ALIENTO

Como toda prueba diagnóstica, la prueba de aliento no se encuentra exenta de posibles falsos positivos y negativos cuya tasa global es alrededor del 1% (Cuadro 1).

Causas de falsos negativos

Varios factores pueden modificar la prueba con falsos negativos. Dentro de los más frecuentes se encuentra el tratamiento del *H. pylori* con antibióticos y sales de bismuto que pueden inhibir la actividad de ureasa. De igual forma el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones aclaran y disminuyen la colonización de *H. pylori* en el antro y cuerpo pudiendo dar falsos negativos en un 10% de los pacientes.^{25,26} Otra causa de falsos negativos es el vaciamiento gástrico rápido y el haber realizado endoscopia en

La prueba de aliento como método diagnóstico no invasivo en la infección por *Helicobacter pylori*

CUADRO 3
MÉTODOS NO INVASIVOS VS INVASIVOS

	Prueba de aliento Carbono 13	Prueba de aliento Carbono 14	Endoscopia con CLOtest
Tiempo	+++	+	+++
Costo	++	+	+++
Radiación	-	+	-
Comodidad	++	+++	-
Sensibilidad	+++	+++	+++
Especificidad	+++	+++	+++

Comparación de ventajas y desventajas, métodos invasivos y no invasivos para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*.

las cuatro horas anteriores a la prueba debido al cambio de presión parcial de oxígeno en la luz gástrica que interfiere con la actividad enzimática de la ureasa del *H. pylori*.

Causas de falsos positivos

Una causa posible es la presencia de otras bacterias productoras de ureasa en el estómago, situación que se puede presentar en estados de aclorhidria (atrofia gástrica, uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones) en donde el medio ácido gástrico hostil desaparece.

Otra causa, en ambas pruebas, es la recolección de muestras demasiado pronto después de la ingesta de urea marcada administrada, cuando se administra en solución, la flora orofaríngea puede desdoblar la urea en los primeros 10 minutos, pasado este tiempo las bacterias ya no desdoblan la urea y las que pasan a la cavidad gástrica

son destruidas por la acidez. Este problema se puede resolver llevando perfectamente los tiempos marcados o bien utilizar la urea marcada en forma de tabletas, en el caso de ^{13}C . Una última causa es la presencia de otras bacterias del género *Helicobacter* en el estómago, aunque se calcula una prevalencia menor del 0.5% de gastritis causadas por *Helicobacter heilmanni*.^{27,28}

EXPERIENCIA CLÍNICA MEXICANA

PRUEBA DE ALIENTO CON ^{14}C

En un estudio clínico de erradicación se incluyeron 36 pacientes (23 hombres; 13 mujeres) con edad promedio de 51 años sin antecedentes de cirugía gástrica y sin ingesta previa de inhibidores de la bomba de protones o antibióticos 30 días antes del estudio. Todos los pacientes tenían el diagnóstico de úlcera duodenal activa y durante la endoscopia se tomaron biopsias de antro y cuerpo para prueba rápida de ureasa (CLOtest), microbiología e histología. 34/36 (94%) pacientes con confirmación endoscópica de úlcera duodenal tuvieron CLOtest (+), estudio histológico (+) (tinción de Giemsa y H & E), y cultivo (+) para *H. pylori*.

En estos pacientes las lecturas de la prueba de aliento con ^{14}C mostraron una mediana de 1,585 DPM, máximo 4,061, mínimo 117 (límite positivo para este estudio > 100 DPM). Dos pacientes con CLOtest, cultivo e histología negativos mostraron también lecturas muy bajas de ^{14}C (6 y 4 DPM, respectivamente). En este reporte la prueba de aliento con urea marcada con ^{14}C mostró tener una certeza diagnóstica (sensibilidad y especificidad) del 100%, con valores de lectura muy por encima de la

CUADRO 4

COMPARACIÓN DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* DE MÉTODOS INVASIVOS Y NO INVASIVOS

Método	Técnica	Sensibilidad	Especificidad
Directos o invasivos (necesitan endoscopia y biopsia)	Histología	93-99%	95-99%
	Cultivo	77-94%	100%
	Prueba rápida de ureasa	86-97%	86-98%
Indirectos o no invasivos (no necesitan endoscopia ni biopsia)	Serología	88-96%	89-99%
	Prueba de aliento con $^{14}\text{C}^*$ (radiactivo)	90-98%	92-100%
	Prueba de aliento con $^{13}\text{C}^{**}$ (no radiactivo)	90-98%	80-99%

* Aprobado por la FDA (Food and Drug Administration, USA) en 1997.

** Aprobado por la FDA en 1996.

mediana de detección (*Cuadro 2*), demostrando ser una excelente herramienta no invasiva en el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, fácil de realizar, rápida y cómoda para el paciente con resultados comparables a los obtenidos con los aceptados «estándares de oro».²⁹

Esta prueba ha sido utilizada en varios estudios clínicos en México,³⁰⁻³² como método diagnóstico y de comprobación de erradicación de *Helicobacter pylori* con tratamientos de 14, 10 y 7 días de duración.

PRUEBA DE ALIENTO CON ¹³C

Teniendo en cuenta que el ¹³C se puede utilizar para el diagnóstico en pacientes pediátricos, un total de 36 pacientes fueron incluidos, con un promedio de edad de 9 ± 4 años (rango 2-17); nueve del género masculino y 27 del femenino, que fueron enviados para realización de panendoscopia por las siguientes causas: dolor abdominal crónico recurrente (n = 27), enfermedad ácido péptica (n = 7), hemorragia de tubo digestivo alto (n = 1), reflujo gastroesofágico (n = 1). Se excluyeron los pacientes que habían recibido antibióticos un mes previo al estudio, inhibidores de la bomba de protones un mes antes del estudio o antagonistas de los receptores H₂ 24 horas antes de la realización de la endoscopia, la cual se hizo bajo sedación con midazolam 0.125 mg/kg + 1 mg/kg de meperidina. Se tomaron biopsias de antro y cuerpo gástrico para cultivo e histología (hematoxilina & eosina y Warthin-Starry).

La prueba de aliento con ¹³C se realizó de acuerdo al protocolo europeo administrando 75 mg de urea marcada con ¹³C. Se tomaron muestras de aire espirado por duplicado en estado basal y 30 minutos después de la administración de la urea marcada (muestra post). Por espectrometría se determinó la concentración basal de ¹³C (basal) y la concentración post contenida en las muestras de aire espirado y se consideró positiva cuando el incremento fue mayor a 6. El diagnóstico de infección por *H. pylori* se estableció cuando por lo menos dos de los tres estudios anteriores fueron positivos. Se diagnosticó infección por *H. pylori* en 12/36 casos (30%).³³ La sensibilidad para esta prueba fue de 100 y especificidad de 95.8 (*Cuadro 2A*).

En México también se ha utilizado la prueba de aliento con ¹³C para diagnóstico de infección en pacientes con dispepsia³⁴ y para corroborar la erradicación de *H. pylori*.³⁵

CONCLUSIONES

La prueba de aliento, con ¹³C o ¹⁴C, son pruebas no invasivas simples, fáciles de realizar, cómodas, bien toleradas y aceptadas por los pacientes, por lo que consti-

tuyen métodos óptimos para el diagnóstico de infección por *H. pylori*,³⁶ (*Cuadro 3*).

Su elevada sensibilidad (¹³C: 90-98%; ¹⁴C: 90-98%) y especificidad (¹³C: 80-99%; ¹⁴C: 92-100%) las convierte en pruebas de referencia para otros métodos. Su aplicabilidad en la detección de infección por *H. pylori*,³⁷ y de manera especial en la comprobación post-tratamiento de erradicación como un método que valora los focos de la bacteria en la totalidad de la mucosa gástrica de una forma no invasiva (*Cuadro 4*).

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la valiosa colaboración del Dr. Segundo Morán Villota (Fundación Médica Sur) en la revisión del manuscrito y al Sr. Víctor Monterrubio en la elaboración de los dibujos y cuadros por computadora.

REFERENCIAS

- Hentschel E, Brandstatter G, Dragoisics B y cols. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993; 328: 308-312.
- Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P, Pérez-Pérez GI, Blaser JM. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Int Med* 1994; 120: 977-981.
- Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P, Kato I, Pérez-Pérez GI, Blaser JM. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma in a population of Japanese-Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325: 1132-6.
- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP y cols. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-31.
- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L y cols. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-71.
- Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC y cols. Regression of primary low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575-577.
- Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Lancet* 1993; 34: 1359-1362.
- Pajares JM. *Helicobacter pylori* y patología gastroduodenal: realidades o fantasías?. *Controversias en gastroenterología I*. Doyma ediciones. 1992; pp 109-115.
- Dehesa M. Métodos de diagnóstico en infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 1993; 58: 87-95.
- Pérez-García JI, Pajares-García JMA, Jiménez-Alonso I. Prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica. Validación del método. *Rev Esp Enf Digest* 1996; 88(3): 202-208.
- Marshall BJ, Royce H, Annear DI et al. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microbiol Lett* 1984; 25: 83-88.
- Holton J. The use of culture in the diagnosis of *H. pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5(suppl. 2): S41-S43.
- Godwin CS, Blicow ED, Warren JR, Watters TE, Sanderson CR, Easton L. Evaluation of cultural techniques for isolating *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1985; 38: 1127-1131.
- Goodwin CS. The Sidney system: microbiologic gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 223-235.
- Fujimoto S, Marshall B, Blaser MJ. PCR-based restriction fragment length polymorphism typing of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 331-334.

16. Pérez-Pérez GI, Dworkin BM, Chodos JE, Blaser MJ. *Campylobacter pylori* antibodies in humans. *Ann Intern Med* 1988; 109: 11-17.
17. Ghos Y, Rutgeets P, Hiele M, Vantrappen G. Use of stable isotopes in gastroenterology; C¹³-O₂ breath test. *Klin Em* 1988; 34: 52-61.
18. Marshall BJ, Plankey MW, Hoffman SR, Boyd CL, Dye KR, Frierson HF, Guerrant RL, McCallum RW. A 20-minute breath test for *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 438-445.
19. Veldhuyen J, van Zaten SJ, Tygat KM, Hollingsworth J y cols. C¹⁴ urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 399-403.
20. Marshall BJ, Surveyor I. Carbon-14 urea breath test for the diagnosis of *Campylobacter pylori* associated gastritis. *J Nucl Med* 1988; 29: 11-16.
21. Lee A, Jani L, O'Rourke, Kellow JE. *Gastropirillum hominis* (*Helicobacter heilmanii*) and other gastric infections of humans. In: Blaser MJ, Smith PID, Radvin JI, Greenberg HB, Guerrant RL. *Infections of the Gastrointestinal Tract*. New York, Raven Press, Ltd. 1995; 42: 589-601.
22. Nuclear Regulatory Commission. Exempt distribution of a radioactive drug containing one microcurie of carbon-14 urea. *Federal Register* 1997; 62(231): 63634-63640.
23. Schoeller DA, Schneider JF, Solomons NW, Watkins JB, Klein PD. Clinical diagnosis with the stable isotope ¹³C in CO₂ breath tests: methodology and fundamental considerations. *J Lab Clin Med* 1977; 90: 412-421.
24. Labenz J, Peitz U, Aygen S, Hennemann O, Stolte M. Accuracy of rapid urease test and urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection after treatment -an investigator blind multicenter study. Washington DC, Digestive Disease Week. *American Gastroenterological Association* 1997; May: 10-16.
25. Chey WD, Spybrook M, Carpenter S, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Prolonged effect of omeprazole on the ¹⁴C-urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 89-92.
26. Logan RPH, Walker HM, Gummet PA y cols. The effect of omeprazole on the diagnosis of Hp infection. *Italian J Gastroenterol* 1991; 23(suppl. 2): 110.
27. Heilmann KL, Borchard F. Gastritis due to spiral shaped bacteria other than *Helicobacter pylori*: clinical, histological, and ultrastructural findings. *Gut* 1991; 32: 2087-2089.
28. Mazuccelli L, Wider-Smith CH, Ruchti C, Meyer-Wyss B, Merki HS. *Gastropirillum hominis* in asymptomatic healthy individuals. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2087-2089.
29. Di Silvio M, Larisch J, Vega B, Dehesa M, Dibildox M, Amigo F, Rodriguez L, Almaguer I, Torres J. Sensitivity and specificity of ¹⁴C urea breath test for *Helicobacter pylori* infection diagnosis in patients with florid duodenal ulcer. *GUT* 1996; 39: (suppl.2): 110.
30. Dehesa M, Larisch J, Camorlinga M, Dibildox M, Vega B, Rodriguez L, Di Silvio M, Torres J. Pantoprazol + Claritromicina + Amoxicilina (PAC) vs Pantoprazol + Claritromicina + PLacebo (PC) en la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes mexicanos con úlcera duodenal activa. Estudio prospectivo, doble ciego (información preliminar). *Rev Gastroenterol Mex* 1996; 61(4): S43.
31. Dehesa M, Larisch J, Di Silvio M, Dibildox M, Almaguer I, González G, RamírezBarba EJ, Torres J. Comparison of three seven days pantoprazole (Panto) based *Helicobacter pylori* (Hp) eradication schemes in a mexican population with highly metronidazole (met) resisten Hp strains. *Gastroenterology* 1998; A in press.
32. Ramírez-Barba EJ, Zárate AR, Di Silvio M, Mendoza A, López-Gaytán T, Sánchez-González JM, Márquez H, Dibildox M, Almaguer I. Eradication index of *Helicobacter pylori* (Hp) with pantoprazole + clarithromycin + amoxicillin for ten days. An open, monocentric study. Preliminary report. *Gastroenterology* 1998; A in press.
33. Yañez P, Madrazo A, Morán S, Álvarez L, González B, Ramos I, Uribe M, Torres J. Diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes pediátricos. *Rev Gastroenterol Mex* 1997; 62: S36.
34. Morán S, Álvarez L, Guevara L, Uribe M. Dispepsia y *Helicobacter pylori*. Estudio de frecuencia y factores asociados. *Rev Gastroenterol Mex* 1997; 62: S59.
35. Morán S, Álvarez L, Uribe M. Mejora de la sintomatología del paciente dispéptico con la erradicación del *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 1997; 62: S39.
36. Eggers RH, Kulp A, Tegeler R, Lütke FE, Lepsien G, Meyer B y cols. A methodological analysis of ¹³C urea breath test for the detection *Helicobacter pylori* infection: High sensitivity and specificity within 30 min using 75 mg of ¹³C urea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1990; 2: 437-444.
37. NIH Consensus Development Panel. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272: 65-69.