

Diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* mediante test de aliento con urea C-14 en población ecuatoriana

Ronald W. Albán Loayza¹, Alejandro S. Mayorga Garcés², Wilson P. Zúñiga Silva³, Cristhian P. Mero Chavez³, Daniela G. Valladarez Vázquez⁴, Segundo A. Yancho Toaza⁵, Verónica C. López Poveda⁶

¹ Gastroenterólogo Instituto de Gastroenterología y Endoscopia Diagnóstica y Terapéutica IGEDTA, Machala, Ecuador

² Gastroenterólogo, Hospital Teófilo Dávila, Machala, Ecuador

³ Médico residente, Hospital Teófilo Dávila, Machala, Ecuador

⁴ Posgrado de Medicina Familiar, Universidad Central del Ecuador

⁵ Gastroenterólogo, Hospital General Docente Ambato, Ecuador

⁶ Médico residente, Hospital General Docente Ambato, Ecuador

Correspondencia: Alejandro Mayorga Garcés; alejomg2488@gmail.com

Recibido: 10 junio 2019; **Aceptado:** 26 septiembre 2019

Resumen

Introducción: La detección temprana de la infección por *Helicobacter pylori* (HP) ha cobrado mayor relevancia, siendo el test de aliento con urea carbono-14 (C-14) uno de los métodos de diagnóstico no invasivos; sin embargo, no ha sido comprobada su utilidad en la población ecuatoriana.

Objetivo: Evaluar la sensibilidad y especificidad del test de aliento con urea C-14 para predecir la infección por HP en la población ecuatoriana.

Métodos: Estudio de Pruebas Diagnósticas realizado en pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de gastroenterología del Hospital Teófilo Dávila de la ciudad de Machala, en el periodo abril 2018 a marzo 2019. Los pacientes se sometieron a una endoscopia superior de luz blanca (ES) con toma de biopsias para investigar la infección por HP; además, se realizó un test de aliento con urea C-14, para compararla con los resultados de las biopsias.

Resultados: Se estudiaron 78 pacientes con una edad media de 33.76 ± 11.2 años. El diagnóstico de gastritis se confirmó a través de la ES e histopatología en el 100% de los pacientes. El test de aliento con urea C-14 fue positiva en 47/78 (60.3%) pacientes. Se demostró evidencia de infección por HP en biopsias gástricas de 50/78 (64.1%) pacientes. La sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, observada y la concordancia entre evaluadores fue de 94%, 100%, 100%, 90%, 96% y 92% ($P < 0.001$), respectivamente.

Conclusiones: El test de aliento con urea C-14, es una herramienta útil para predecir infección por HP en la población ecuatoriana.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, prueba de aliento, carbono-14, endoscopia, biopsia gástrica.

Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by C-14 urea breath test in Ecuadorian population

Abstract

Background: Early detection of *Helicobacter pylori* infection has become more relevant, with urea carbon-14 (C-14) breath test as one of the non-invasive diagnostic methods; however, it has not been proven in Ecuadorian population.

Objective: To evaluate the sensitivity and specificity of the C-14 urea breath test to predict HP infection in the Ecuadorian population.

Methods: Study of diagnostic tests performed on patients who attended the outpatient gastroenterology service of the Hospital Teófilo Dávila in the city of Machala, in the period April 2018 to March 2019. The patients underwent an upper endoscopy of white light (WLE) with biopsies taken to investigate HP infection. In addition, a breath test with C-14 urea was performed to compare it with the biopsies results.

Results: 78 patients with a mean age of 33.76 ± 11.2 years were studied. The diagnosis of gastritis was confirmed through endoscopy and histopathology in 100% of the patients. The breath test with urea C-14 was positive in 47/78 (60.3%) patients. Evidence of HP infection was demonstrated in gastric biopsies from 50/78 (64.1%) patients. Sensitivity, specificity, PPV, NPV, and inter-rater reliability were 94%, 100%, 100%, 90%, 96%, and 92% ($P < 0.001$), respectively.

Conclusions: The C-14 urea breath test is a useful tool for predicting HP infection in the Ecuadorian population.

Keywords: *Helicobacter pylori*, breath test, carbon-14, endoscopy, gastric biopsy.

Citación: Albán RW, Mayorga AS, Zúñiga WP, Mero CP, Valladarez DG, Yancho SA, López VC. Diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* mediante test de aliento con urea C-14 en población ecuatoriana. Rev Fac Cien Med (Quito) 2019; 44 (2): 40-46.



Introducción

El *Helicobacter Pylori* (HP) es un bacilo (que pertenece al grupo de las bacterias) de forma helicoidal, gram negativo, micro aerófilo, que acompaña al hombre más de 100000 años. Este bacilo causa una de las infecciones más frecuentes en el ser humano, la cual tiene una prevalencia estimada para América Latina y el Caribe del 63.4%; la aparición de este tipo de infecciones es por lo general inversamente proporcional al desarrollo socioeconómico [1,2].

La infección producida por el HP provocará siempre gastritis crónica, la cual en la mayoría de ocasiones es asintomática; sin embargo, pueden aparecer otras complicaciones adicionales como la úlcera péptica, linfoma asociado a mucosa gástrica (MALT), pólipos hiperplásicos y el cáncer gástrico de tipo intestinal.

La generación de estas complicaciones dependerá de los factores genéticos de cada persona, las condiciones medioambientales y las características del HP, como podrían ser la presencia de proteína Cag A y citotoxina Vac A [3-5].

En los últimos años, ha cobrado importancia el papel de la microbiota gastrointestinal en la susceptibilidad a la infección por HP [6]. También se ha encontrado asociación entre la infección por HP y otras entidades como con anemia ferropénica, anemia por déficit de vitamina B12 y trombocitopenia autoinmune, la mayoría de estos trastornos son reversibles al erradicar al HP [7].

Existen varios métodos para la detección de HP, algunos se caracterizan por ser invasivos, como por ejemplo la endoscopia más biopsia, que tiene una sensibilidad mayor al 90%, y otros no son invasivos y generalmente se usan para verificar la erradicación del HP posterior a un tratamiento o en estudios epidemiológicos. Entre los métodos no invasivos tenemos la determinación de antígeno de HP en heces, análisis serológico y el test del aliento, siendo este último una opción rápida y segura [8]. Algunos estudios han evidenciado la baja sensibilidad en la detección

de antígeno de HP en heces, por lo que en la actualidad se recomienda utilizar el test de aliento en reemplazo del antígeno en heces [9,10].

El HP produce grandes cantidades de la enzima conocida como ureasa. Al administrar al paciente urea por vía oral, rápidamente es descompuesta por la acción enzimática, generándose dos compuestos: amoníaco y dióxido de carbono, siendo el carbono marcado el que se detecta en el test de aliento. Existen dos variedades de urea para realizar el test de aliento, la marcada con carbono 13 y con carbono 14, siendo el test de aliento marcado con urea carbono 14 el más rápido y barato de realizar [11].

Existen muchos beneficios al utilizar el test de aliento, como por ejemplo la posibilidad de poderlo aplicar en el domicilio de las personas que no pueden desplazarse [12], evitar posibles errores derivados de las biopsias en la detección de HP, como son la distribución en parches a nivel de la mucosa gástrica y la interpretación del patólogo [13], ofrecer una sensibilidad del 97 al 100% y una especificidad del 95 al 100%, siendo útil tanto para el diagnóstico, así como para confirmar la erradicación del HP[14]. El test de aliento utilizando urea con carbono 14, ha demostrado ser un método rápido y eficaz [15,16], sin embargo, no ha sido comprobada su utilidad en la población ecuatoriana.

Métodos

Diseño

Se realizó un estudio de pruebas diagnósticas en pacientes que acudieron a la consulta externa en el servicio de gastroenterología del Hospital Teófilo Dávila de Machala, en el periodo abril 2018 a marzo 2019, para evaluar la sensibilidad y especificidad del test de aliento con urea C-14 para predecir la infección por HP.

Sujetos

Se incluyeron todos los pacientes que evidenciaron síntomas dispépticos de más de un año

de evolución y se excluyeron aquellos que tuvieron edad menor a 18 y mayor a 60 años; que habían ingerido inhibidores de la bomba de protones, bismuto o antibióticos cuatro semanas previas a la realización de la prueba; personas con cáncer gástrico actual o previo; y mujeres embarazadas.

Procedimiento y mediciones

A todo paciente que habiendo cumplido los criterios de inclusión y exclusión, aceptó participar, firmó el consentimiento informado y acudió en ayunas el día del estudio, se le dio a tomar una cápsula de urea (marca PYtes y marcada con C-14) de 0.75 μ Ci (microcurios) y luego de 20 minutos se le indicó que exhale durante tres a cinco segundos en una boquilla, la cual fue analizada en un espectrofotómetro (marca Headway, modelo YH-04E, previamente calibrado por la empresa Headway S.A.).

El espectrofotómetro reportó sus resultados en desintegraciones por minuto (DPM), considerándose como positivo los valores mayores a 149 DPM. El paciente, 24 horas después, se sometió a una endoscopia digestiva alta, en la cual se tomaron cinco biopsias, de acuerdo al protocolo de Sydney [3] utilizando la técnica de tinción con hematoxilina y eosina. Según el reporte histopatológico, se consideró pangastritis al compromiso del antro, incisura y cuerpo gástrico (sitios de biopsia) y gastritis a la afectación de solo uno de los segmentos descritos.

Análisis estadístico

El tamaño mínimo de la muestra se determinó usando un error alfa y beta del 1% con un intervalo de confianza del 95%. Las variables se describieron en base a la media y mediana, de acuerdo a su distribución estadística. La precisión diagnóstica general de la prueba de aliento con urea C-14 se estableció considerando los hallazgos de la biopsia como estándar de oro, estimándose de la siguiente manera: sensibilidad, especificidad, valor predictivo

positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), coincidencia observada y concordancia observada (Cohen Kappa, K). Un valor de $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Los análisis se realizaron utilizando R v3.4.2 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria. 2017).

Consideraciones éticas

El Comité de bioética del Hospital Teófilo Dávila de Machala, revisó y aprobó la realización de este estudio. Todo paciente fue consultado sobre su disposición a participar en el estudio, quienes aceptaban procedieron a firmar el consentimiento informado, donde se detalló los objetivos y alcance del estudio. Se garantizó que la identidad de los participantes permanecería anónima en todo momento.

Resultados

Se evaluaron un total de 78 pacientes, los cuales fueron sometidos a la prueba del test de aliento con urea C-14 y posterior toma de biopsia para estudio de HP. Las principales características demográficas y clínicas de los pacientes en base a los resultados del test de aliento y el estudio endoscópico, se resumen en la **Tabla 1**. Más del 50% de los sujetos fueron del sexo femenino, el diagnóstico endoscópico fue mayoritariamente gastritis. Más del 60% de sujetos presentó test de aliento con C-14 y biopsias gástricas positivas.

En la **Tabla 2**, se observa que el porcentaje de sujetos con test de aliento positivos fue comparable al porcentaje de biopsias gástricas positivas

Respecto a la precisión diagnóstica se observó que el test de aliento con C-14 para la detección de HP presenta sensibilidad y VPN $> 90\%$; y especificidad y VPP totales (**Tabla 3**).

Discusión

La prevalencia de HP en la población estudiada fue del 64.1%, similar a lo reportado

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población de estudio

Características	Sujetos n=78
Edad, años	33.76±11.2
Género	
Femenino	42 (53.8)
Masculino	36 (46.2)
Diagnóstico endoscópico	
Gastritis	76 (97.4)
Pangastritis	2 (2.6)
Test de aliento C-14	
Positivo	47 (60.3)
Negativo	31 (39.7)
Biopsias gástricas, n (%)	
Positivo	50 (64.1)
Negativo	28 (35.9)

Los datos se expresan en media±DE o n y (%). **DE:** desviación estándar; n: número.

Tabla 2. Relación de Test de aliento C-14 y la biopsia gástrica

Resultado	Test de aliento n (%)	Biopsia gástrica n (%)
Positivo	47 (60,3)	50 (64,1)
Negativo	31 (39,7)	28 (35,9)
Total	78 (100)	78 (100)

n: número

Tabla 3. Precisión diagnóstica del Test de aliento C-14

Parámetro	Resultado	
Prevalencia, IC _{95%}	64.1	(52.44 - 74.66)
Sensibilidad, IC _{95%}	94.0	(83.45 -98.75)
Especificidad, IC _{95%}	100.0	(87.66 -100.00)
VPP, IC _{95%}	100.0	n/a
VPN, IC _{95%}	90.3	(75.70 - 96.55)
Coincidencia observada, IC _{95%}	96.2	n/a
K, p	0.918 ± 0.046	(<0.001)

VPP: Valor predictivo positivo; **VPN:** Valor predictivo negativo; **K:** concordancia observada; **P:** Significación estadística.

por Hooi, et al. para la región de América Latina [26]. El estudio determinó una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100%, VVP 100% y VPN de 90.3% para el test de aliento, estos resultados son similares a los de Barriga y cols, y de Ozdemir y cols, este último además de comparar la exactitud diagnóstica del test de aliento con la biopsia gástrica, también la comparó con el test rápido de ureasa [18,19]. Tomando en cuenta las diferencias interraciales, y la influencia que podrían tener el estudio, tomamos los resultados de una investigación realizada en Perú con una población muy similar a la nuestra, aunque con una muestra de menor tamaño, donde determinaron una sensibilidad del 96.6% y una especificidad del 100%, siendo los resultados muy similares a los obtenidos en la presente investigación [20].

Considerando que el presente estudio se centró en población adulta, surge la duda si es aplicable a otras poblaciones. Al respecto, los trabajos de Atli y cols y de Cinar y cols realizados en Turquía, demostraron una adecuada correlación diagnóstica entre el test de urea marcada con carbono 14 y la histopatología para la detección de HP en la población de adultos mayores y preescolares, respectivamente [21,22]. Por lo tanto, en situaciones específicas y en caso de no disponibilidad o contraindicación a la endoscopia, se podría utilizar el test de aliento con carbono 14, en otros grupos etarios como preescolares, escolares y adultos mayores, siendo necesario que previamente se realicen los estudios correspondientes que permitan generalizar su uso. En el meta análisis realizado por Ferwana y cols, se determinó que, a pesar de la exactitud diagnóstica de la prueba, la calidad de la evidencia existente es moderada, debido a la heterogeneidad de los estudios [23].

El presente estudio se apegó a los protocolos vigentes para la utilización y preparación el test de aliento. Sin embargo, entre sus limitaciones, se encuentra el no haber podido identificar y descartar en los sujetos de es-

tudio la gastritis atrófica corporal y el sobre crecimiento bacteriano, lo cual se debe realizar antes de iniciar el estudio, esto se debió a la falta de disponibilidad de todas las pruebas diagnósticas en los pacientes estudiados, que pertenecen al sistema de salud pública [24]. Por otro lado, aunque la dosis utilizada en las cápsulas de urea con carbono C-14 fue de 0.75 μ Ci la cual está dentro del rango permitido por la Comisión Nuclear Reguladora, surgió preocupación en los investigadores por el potencial radiactivo de las mismas sobre la población de estudio. En este sentido, las cápsulas de urea con carbono C-13 tienen riesgo nulo de radiación, pero su costo era una limitante para su aplicación en el presente estudio [25]. Además, siempre deberá considerarse el potencial de riesgo en estudios con mujeres embarazadas y niños, los cuales no estuvieron dentro del objetivo del presente estudio.

En conclusión, el test de aliento con urea C-14 es una herramienta útil para predecir infección por HP, demostrando una sensibilidad y especificidad similares a la obtenida mediante histopatología, en la población ecuatoriana. Sus principales ventajas radican en el costo, efectividad y facilidad de aplicación.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés en este estudio.

Contribución de los autores

El protocolo de investigación y el diseño de la misma, la recolección de datos, el análisis estadístico, la valoración e interpretación de los datos, el análisis crítico, la discusión, la redacción y la aprobación del manuscrito final fueron realizados en su totalidad por los autores.

Financiamiento

Todos los costos fueron asumidos por los autores.

Agradecimiento

A la doctora Olga León Manrique, de la Universidad Nacional de Colombia, quien con sus sugerencias mejoró notablemente la calidad de esta investigación.

Disponibilidad de datos

Los datos que sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición al autor correspondiente.

Referencias

- Moodley Y, Linz B, Bond RP, Nieuwoudt M, Soodyall H, Schlebusch CM, et al. Age of the association between *Helicobacter pylori* and man. *PLoS Pathog*. 2012;8(5):e1002693.
- Sgouras DN, Trang TT, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2015;20 Suppl 1(0 1):8-16.
- Veitch AM, Uedo N, Yao K, East JE. Optimizing early upper gastrointestinal cancer detection at endoscopy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(11):660-7.
- Carrillo L, Reyes R, Guerrero R, Salvador I, Montalvo R, Berger A. Ulcera duodenal, metaplasia gástrica y *helicobacter pilory*. *Rev Fac Cien Med (Quito)*. 1992;17(1-4):44-50.
- Sougleri IS, Papadakos KS, Zadik MP, Mavri-Vavagianni M, Mentis AF, Sgouras DN. *Helicobacter pylori* CagA protein induces factors involved in the epithelial to mesenchymal transition (EMT) in infected gastric epithelial cells in an EPIYA- phosphorylation-dependent manner. *FEBS J*. 2016;283(2):206-20.
- Alarcón T, Llorca L, Perez-Perez G. Impact of the Microbiota and Gastric Disease Development by *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;400:253-75.
- Mégraud F, Floch P, Labenz J, Lehours P. Diagnostic of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2016;21 Suppl 1:8-13.
- Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh KG, Goh KL, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):279-87.
- Darma A, Nugroho BST, Yoanna V, Sulistyani I, Athiyyah AF, Ranuh RG, et al. Comparison of *Helicobacter pylori* stool antigen, salivary IgG, serum IgG, and serum IgM as diagnostic markers of *H. pylori* infection in children. *Iran J Microbiol*. 2019;11(3):206-11.
- Weingart V, Rüssmann H, Koletzko S, Weingart J, Höchter W, Sackmann M. Sensitivity of a novel stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* in adult outpatients before and after eradication therapy. *J Clin Microbiol*. 2004;42(3):1319-21.
- Abd Rahim MA, Johani FH, Shah SA, Hassan MR, Abdul Manaf MR. 13C-Urea breath test accuracy for *Helicobacter pylori* infection in the Asian population: A meta-analysis. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):110.
- Jonaitis LV, Kiudelis G, Kupcinskis L. Evaluation of a novel 14C-urea breath test "Heliprobe" in diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Medicina (Kaunas)*. 2007;43(1):32-5.
- Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection - recent developments in diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9299-313.
- Charest M, Bélair MA. C13 urea breath test accuracy analysis against former C14 urea breath test technique: is there still a need for an indeterminate result category? *J Nucl Med Technol*. 2017;45(2):jnmt.116.186072
- Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbințeanu-Braticevici C. *Helicobacter pylori* infection: old and new. *J Med Life*. 2017;10(2):112-17.
- Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SS, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11221-35.
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-29.
- Barriga G, Arumir C, Mercado F. La prueba de aliento en el diagnóstico de la infección con *Helicobacter pylori*. *Rev Mex Patol Clin*. 2004;51(4):194-9.
- Ozdemir E, Karabacak NI, Degertekin B, Cirak M, Dursun A, Engin D, et al. Could the simplified (14)C urea breath test be a new standard in noninvasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection? *Ann Nucl Med*. 2008;22(7):611-6.
- Aguilar C, Saavedra P, Mendoza G, Bussalleu A, Cok J, Martinez F, et al. [Study of Urease Test or Breath Test (BT) and Correlation With Gastric Biopsy to Detect *Helicobacter Pylori* (Hp) in Dyspeptic Patients at "Hospital Nacional Cayetano Heredia Hospital" (HNCH)--Lima]. *Rev Gastroenterol Peru*. 2007;27(2):172-6.

21. Atli T, Sahin S, Arslan BU, Varli M, Yalcin AE, Aras S. Comparison of the C14 urea breath test and histopathology in the diagnosis of *Helicobacter Pylori* in the elderly. *J Pak Med Assoc.* 2012;62(10):1061-5.
22. Çınar A, Murat Sadiç M, Atılğan HI, Baskın A, Koca G, Demirel K, et al. Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection in School and Pre-School Aged Children With C-14 Urea Breath Test and the Association With Familial and Environmental Factors. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2015;24(2):66-70.
23. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajjahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: Meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(4):1305-14.
24. Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pit falls in interpretation. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(5):1113-26.
25. Munster DJ, Chapman BA, Burt MJ, Dobbs BR, Allardyce RA, Bagshaw PF, et al. The fate of ingested ¹⁴C-urea in the urea breath test for *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol.* 1993;28(8):661-6.