

Estudio de la prueba de la ureasa o test de aliento (TA) y correlación con biopsia gástrica para la detección de Helicobacter Pylori (Hp) en pacientes dispépticos del Hospital Nacional Cayetano Heredia - Lima

Cecilia Aguilar R.*; Patricia Saavedra S.*; Germán Mendoza P.*; Alejandro Bussalleu R.**; Jaime Cok G.***; Flor Martínez M.*; Eliaza Aliaga R.*; Jesús Ortiz L.****; Roque Cano P.*

RESUMEN:

OBJETIVO: Determinar la utilidad del test de la ureasa o test del aliento con carbono 14 en la detección de la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) en pacientes dispépticos del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyó a 31 pacientes dispépticos que acudieron a la consulta externa del servicio de gastroenterología del HNCH en el mes de setiembre de 2004 y que aceptaron voluntariamente participar en este estudio y a los cuales se les indicó endoscopia alta y biopsia gástrica. A todos ellos se les realizó igualmente el TA, que se realizó con cápsulas de urea marcada con carbono 14 (C¹⁴) comercializadas por el Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN) y con reactivos producidos por el mismo instituto. El diagnóstico de Hp se basó en el análisis histológico con coloración de hematoxilina-eosina.

RESULTADOS: De los 31 Test del aliento, hubo un falso negativo y 30 estudios correlacionaron con los resultados de las biopsias, de los cuales 23 estudios fueron positivos y 7 negativos.

CONCLUSIONES: El test del aliento realizado en el IPEN con C¹⁴ demuestra en este estudio una sensibilidad del 96.6% y una especificidad del 100%, que lo hace una herramienta diagnóstica para la infección por Hp muy confiable.

PALABRAS CLAVE: *Helicobacter pylori*, Test del Aliento, Carbono 14

SUMMARY

OBJECTIVE: To establish the utility of the IPEN ureasa test or breath test with C¹⁴, in the detection of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients at the HNCH.

MATERIAL AND METHODS: 31 dyspeptic patients that attended the outpatient GI clinic during September 2004 were included. All of them had an upper endoscopy, gastric biopsies, and a Breath Test with C¹⁴, done at the IPEN (Peruvian Institute of Nuclear Energy). The diagnosis of HP infection was based on the histopathology report.

RESULTS: Of the 31 Breath Test, one was a false negative and in 30 there was a good correlation with the biopsies results, 23 demonstrated the HP infection and in 7 this was not present.

CONCLUSION: The IPEN Breath Test showed in this study a sensibility of 96.6% and a specificity of 100%, demonstrating that is a very useful diagnostic tool for HP infection.

KEY WORDS: *Helicobacter pylori*, Breath Test, 14 Carbon.

* Servicio de Medicina Nuclear IPEN-INEN.

** Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

*** Servicio de Patología Clínica del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

**** Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad se reconoce al *Helicobacter pylori* (Hp) como el principal agente causal de la gastritis crónica, enfermedad ulceropéptica y un factor de riesgo para el linfoma gástrico y el adenocarcinoma^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Por lo mismo, es de enorme importancia contar en la clínica diaria con métodos diagnósticos, que sean rápidos, confiables y accesibles.

Según los estimados recientes, más de 50 % de la población mundial está infectada. Entre 90 a 95 % de los pacientes con úlcera duodenal y entre 60 a 70 % de aquellos con úlcera gástrica están colonizados por este microorganismo^(2, 3, 6, 7, 8, 9).

La prevalencia de la infección causada por el Hp en países de Latinoamérica es alta, oscila entre 30-90% con un promedio de 60% dependiendo de las condiciones socioeconómicas^(10, 11, 12).

En el Perú, en los campos de la Microbiología, Patología, Patogenia y Terapéutica se han hecho originales y valiosos aportes dados a conocer en diversas publicaciones en revistas nacionales y del extranjero así como en libros^(10,12-19). Además estudios recientes demuestran que las tasas de infección del Hp han variado, manteniéndose elevadas en pacientes de nivel socioeconómico bajo y habiendo disminuido progresivamente, con significación estadística, en los niveles socioeconómicos medio y alto (de 83.3% en 1985 a 58.7% en el 2002)^(10,11,12,14,15,16) y observando también disminución de la prevalencia en úlcera gástrica y duodenal. Similares observaciones se están reportando en los países industrializados^(16,17).

El método ideal de diagnóstico primario para la infección por Hp es la endoscopia la cual permite la obtención de biopsia para cultivo, prueba rápida de la ureasa, reacción en cadena de la polimerasa y el análisis histológico. Los métodos no invasivos incluyen la detección del anticuerpo (serología), prueba de antígeno en heces y la prueba de la urea espirada o Test del Aliento^(2,7,10,12,21,22,23).

La producción de altas cantidades de ureasa por el Hp es utilizada para el diagnóstico indirecto de la infección. Una dosis oral de urea marcada con C¹⁴ es degradada rápidamente por el HP en la mucosa gástrica a amoníaco y a dióxido de carbono. El dióxido de carbono proveniente de la urea marcada con C¹⁴ pasa rápidamente al torrente sanguíneo y es exhalada en el aire espirado, este aire puede ser colectado y este C¹⁴ al ser radiactivo puede ser detectado como marcador de la infección. El Test del aliento con C¹³ o C¹⁴ son métodos no invasivos, muy sensibles y específicos, que muestrean la totalidad del estómago y reflejan el estado real de la infección^(24,25,26).

Graham y col. fueron los primeros en reportar el uso del test de aliento para la detección de la actividad de la ureasa en la mucosa gástrica, posteriormente los diferentes estudios han demostrado que esta prueba es útil para el diagnóstico

inicial y seguimiento del tratamiento por la alta exactitud de ambas pruebas con sensibilidades divulgadas de 97-100% y especificidades de 95-100%; siendo considerado por algunos investigadores como el gold standard. Sin embargo la alta incidencia de cáncer gástrico en el Perú, desaconseja su uso para el diagnóstico inicial en lugar de la endoscopia en pacientes dispépticos^(10,24).

Mientras que los dos isótopos parecen ofrecer exactitud de diagnóstico similar, C¹³ tiene la inconveniencia de requerir un equipo más complejo y costoso ya sea en el mismo centro de diagnóstico como en un laboratorio externo, además la necesidad de mantener la solución en frío. Éstos requerimientos no son necesarios con C¹⁴, y la prueba es así más simple, más rápida y más barata^(24,25,26).

Presentamos el primer estudio realizado en el Perú de la prueba del aliento con C¹⁴ y su correlación con biopsia gástrica con el fin de demostrar su utilidad en la detección de la infección gástrica por Hp.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron para este estudio, 31 pacientes, 26 mujeres y 5 varones, entre los 27 y 75 años de edad, los cuales acudieron a consulta externa del Servicio de Gastroenterología del HNCH por presentar dispepsia entre otros síntomas gastrointestinales y que contaban ya con biopsia gástrica previa o fueron programados para la misma. Entre la biopsia y el estudio con C¹⁴ los pacientes evitaron el tratamiento con antibióticos, compuestos del bismuto, sucralfato e inhibidores de la bomba de protones. Los pacientes que acudieron para control de tratamiento se les realizó la biopsia confirmatoria y el test del aliento 30 días después de terminado el tratamiento. La prueba del aliento se realizó con el paciente en ayunas, e incluyó la ingesta de una cápsula que contiene 1mg de Urea marcada con 1μCi de C¹⁴, cuya materia prima fue importada y fraccionada por personal capacitado del IPEN, la que fue ingerida con 20 ml de agua con cuidado de no contactar con las mejillas ni los labios, luego de tres minutos, el paciente tomó 20 ml más de agua, luego de esperar siete minutos más, el paciente sopló con una cañita dentro de un vial con 2.5 ml de líquido colector de aliento, el cual vira del color azul a cristalino al momento que incorpora 2 mmol de CO₂. Posteriormente se añade 10 ml de líquido centellador, la mezcla es homogenizada y llevada al contador beta después de una hora. Tanto el líquido colector de aliento y el líquido centellador fueron de producción IPEN. Para la determinación de las desintegraciones por minuto se realizó la cuenta en el contador beta durante cinco minutos de tres viales, uno fue la muestra, otro un patrón y por último un blanco, posteriormente se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{DPM} = \frac{\text{cpm de la muestra} - \text{cpm del blanco}}{\text{Eficiencia del contador}}$$

$$\text{Eficiencia} = \frac{\text{cpm del patrón} - \text{cpm del blanco}}{\text{dpm del patrón}}$$

Donde : DPM= desintegraciones por minuto, cpm= cuentas por minuto.

Se consideró la muestra positiva para infección por Hp con más de 200 dpm, negativa con menos de 50 dpm e indeterminada entre 50 y 200 dpm.

Se utilizó biopsias del antro gástrico como valor referencial (gold standard) para compararla con la prueba del aliento con C¹⁴. La tinción histológica utilizada fue con hematoxilina-eosina

RESULTADOS

De los 31 Test del aliento, hubo un falso negativo y 30 estudios correlacionaron con los resultados de las biopsias, de los cuales 23 estudios fueron positivos y 7 negativos. Utilizando la histopatología como el gold standard se determinó una sensibilidad del 96.6% y una especificidad del 100% para el Py test o test del aliento con C¹⁴ en la detección de la infección por Hp.

CORRELACION BIOPSIA Y PRUEBA DEL ALIENTO C14 -UREA			
	biopsia positivo	biopsia negativo	Total
C ¹⁴ -urea positivo	23	00	23
C ¹⁴ -urea negativo	01	07	8
Total	24	7	31

Grado de libertad: 1
 $\chi^2 = 25.9947916666667$
 p menor o igual a 0.001.
 La distribución es significativa

DISCUSIÓN:

Las publicaciones sobre los diferentes métodos de diagnóstico para la infección de Hp son abundantes (21,22,23), el método no invasivo que ha demostrado ser más exacto es claramente el TA usando tanto C¹⁴ como C¹³ (25,26,27,28) requiriéndose para este último equipamiento especializado, como es el espectrómetro de masa, además de costos más elevados que para el test con C¹⁴ (24,27,28). Si bien es cierto que el C¹⁴ es material radiactivo, la radiación que recibe el paciente es muy baja y bastante aceptable (0.03-0.3 mSv/MBq), pudiéndose repetir el test las veces que sea necesario; de hecho, la dosis es menos que la radiación natural de fondo en un día (24). Por otro lado la discusión sobre seguridad ha girado alrededor solamente de la dosis de la radiación recibida de C¹⁴ por lo cual se ha asumido que la alternativa con C¹³ no tiene riesgos; sin embargo la prueba del aliento con C¹³, contiene 30,000 veces más cantidad de urea que el TA con C¹⁴, lo cual es cuestionable en lo que a seguridad se refiere (24). En este estudio se utilizaron cápsulas que contienen 1 μ Ci de C¹⁴ como permite la Comisión Nuclear Reguladora; además al utilizar cápsulas, se evita la contaminación con la ureasa presente en la flora de la orofaringe que llevan a falsos positivos tal cual

sucede con el test que se realiza con líquido sobre todo en muestras de aliento tempranas. Otra ventaja de la cápsula es su disponibilidad comercial y el corto tiempo en que se realiza el estudio (24,26,28).

En el presente estudio tuvimos un falso negativo, lo que determinó una sensibilidad del 96,6%; estos resultados están descritos cuando falta la preparación necesaria ya descrita y a la toma tardía de la muestra del aliento cuando ya sucedió el vaciamiento gástrico de la urea (24).

La muestra de este estudio es pequeña pero representativa ya que la procedencia de los pacientes fue de muy diversos distritos de Lima y algunas provincias del Perú, en general el nivel socioeconómico fue de medio-bajo a bajo, siendo así, nuestros resultados están acorde con los de la literatura médica mundial (10,11,12,14,16).

Respecto a las pruebas serológicas, la erradicación del Hp se asocia a una lenta pero progresiva caída en los títulos de IgG, de modo que la mayoría de las pruebas serán negativas 6 meses ó 1 año después de una erradicación efectiva. Estudios limitados sugieren que la reinfección se asocia a una nueva elevación de los títulos (10,30). Las pruebas están disponibles y han sido utilizadas en nuestro medio, especialmente en estudios epidemiológicos poblacionales (10,21,30).

Las pruebas en aire espirado (Breath Tests), utilizando C¹⁴ o C¹³ tienen una sensibilidad y especificidad comparables a la serología, con la ventaja de poder confirmar la erradicación cuatro semanas después de terminada la terapia, sin necesidad de repetir la endoscopia (24,25,26,28).

La reacción de polimerasa en cadena (PCR) por su sensibilidad y especificidad podría transformarse en el método estándar futuro, aunque la ubicuidad de Hp puede generar problemas por falsos positivos (1,10,17). La posibilidad de estudiar diversos tipos de muestras, incluyendo tejido fijado en parafina, le abre importantes perspectivas en estudios retrospectivos y prospectivos.

El test del aliento con C¹⁴ ofrece muchas ventajas sobre otras técnicas. Además de ser un método no invasivo, es poco costoso y rápido de realizar, sin ocasionar mayores molestias tanto al paciente como para el centro donde se realice el estudio. Cualquier hospital que cuente con un simple detector de radiación beta puede hacer este estudio (28), por ello en el último Consenso de Gastroenterología se considera al test del aire espirado como el método de rutina para el seguimiento de la infección por Hp (10).

En conclusión, la cápsula de urea- C¹⁴ está demostrando ser un insumo confiable para la detección de Hp; y al ser de producción nacional (IPEN) es de menor costo que otros métodos diagnósticos y ahora más accesible para nuestra realidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. ERNST PETER B., PEURA DAVID A., Y CROWE SHEILA E. The Translation Of Helicobacter Pylori Basic Research To Patient Care. *Gastroenterology* 2006;130:188–206.
2. GAMBOA F, L. Infección Por Helicobacter Pylori Y Enfermedad Ulcerosa Péptica. *UNIV DIAZ* 2003;3(1):20-4.
3. MARSHALL BJ. HELICOBACTER PYLORI. *Am J Gastroenterology* 1994;89:30-3.
4. MP SHARMA, VINEET AHUJA. Current Management Of Acid Peptic Disorders. *JIACM* 2003; 4(3): 228-33.
5. KUIPERS EJ, THIJS JC. The Prevalence Of Helicobacter Pylori In Ulcer Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:59.
6. GONZÁLEZ-CARBAJAL MIGUEL PASCUAL. Helicobacter Pylori Y Dispepsia, Un Problema De Salud Comunitario. *Rev Cubana Med Gen Integr* 3/2002.
7. CASTRO-FERNANDEZ, M., SANCHEZ-MUNOZ, D., GARCIA-DIAZ, E. et al. Diagnosis Of Helicobacter Pylori Infection In Patients With Bleeding Ulcer Disease: Rapid Urease Test And Histology. *Rev. Esp. Enferm Dig*, June 2004.
- 8.- RUGGE M, CORREA P, DIXONS M, FIOCCA R, Et Al .Atrofia De La Mucosa Gástrica: Consistencia De La Interobservación Usando Nuevos Criterios Para Clasificación Y Graduación. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1249-59
- 9.- CHUAN ZHANG, NOBUTAKA YAMADA, YUN-LIN WU, MIN WEN, TAKESHI MATSUHISA, NORIO MATSUKURA. Helicobacter Pylori Infection, Glandular Atrophy And Intestinal Metaplasia In Superficial Gastritis, Gastric Erosion, Erosive Gastritis, Gastric Ulcer And Early Gastric Cancer *World J Gastroenterol*. 2005;11(6):791-796
10. RAMIREZ RAMOS, ALBERTO, LEEY CASELLA, JULIO, MENDOZA REQUENA, DANIEL, GUERRA VALENCIA, JOSÉ. Helicobacter Pylori Epidemiología - Diagnóstico –Tratamiento- consensos Mundiales - Experiencia En El Perú. *DIAGNOSTICO Volumen 42-Número 1- Enero-Febrero-2003*.
11. RAMIREZ RAMOS, Alberto. Helicobacter Pylori En El Perú: Cambios En El Tiempo En Su Prevalencia Y Relación Con La Patología Gastroduodenal. *Rev Gastroenterol Perú* 2003; 23(1):.11-15.
12. RAMÍREZ RAMOS, ALBERTO, MENDOZA REQUENA, DANIEL, LEEY CASELLA, JULIO, GUERRA VALENCIA, JOSÉ. Estudio Del Helicobacter Pylori en el Perú. *Rev Per Med Exp Salud Pública*. 2002;19 (4):209-214.
13. RAMÍREZ R. ALBERTO, CHINGA A. ERICK, MENDOZA R. DANIEL. Variación De La Prevalencia Del H. Pylori Y Su Relación Con Los Niveles De Cloro En El Agua De La Atarjea, Lima, Perú. Período 1985-2002. *Rev Gastroenterol Perú* 2004; 24:223-229.
14. RAMÍREZ RAMOS, ALBERTO, CHINGA ALAYO, ERICK, MENDOZA REQUENA, DANIEL ET AL. Variación De La Prevalencia Del H. Pylori En El Perú Período (1985-2002), En Una Población De Nivel Socioeconómico Medio y Alto. *Rev Gastroenterol Perú* 2003;23(2):92-98.
15. MONTES, P; SORIA, J; GAMARRA, Z; MONGE, E. Actitud Del Médico Frente A La Infección Por H.Pylori En Su Práctica Clínica. *Rev Gastroent Perú*. 2002; 22:221-7.
16. GASTROINTESTINAL PHYSIOLOGY WORKING GROUP: H. Pylori And Gastritis In Peruvian Patients: Relationship To Socioeconomic Level, Age And Sex. *Am J Gastroent* 1990;85(7):819-23.
17. SOTO, G; BAUTISTA, C; GILMAN, R. Helicobacter Pylori Reinfection Is Common In Peruvian Adults Following Succesful Antibiotic Eradication Therapy. *J Infect Dis* 2003;1;188(9):1263-75.
18. DE L DIÁQUEZ DIEGO, BUSSALLEU ALEJANDRO, RODRIGO IVAN, CABELLO JOSÉ, CAVIEDES GLADYS, COK JAIME, LEÓN BARÚA, RAÚL. Erradicación De La Infección Por Helicobacter Pylori Utilizando Tetraciclina, Furazolidona y Bismuto En Pacientes Dispépticos Con Y Sin Úlcera Péptica. *Rev Gastroenterol Perú* 1999;19 (3):196-201
19. RODRIGUEZ, WILSON, PAREJA CRUZ, ARTURO, YUSHIMITO, LUIS ET AL. Tratamiento Del Helicobacter Pylori Con Omeprazol, Amoxicilina Y Claritromicina En Esquemas De 7 Y 10 Días. *Rev Gastroenterol Perú* 2003; 23(3):177-183.
20. ARAUJO CASTILLO, ROGER, PINTO VALDIVIA, JOSÉ LUIS, RAMIREZ, DHANNY ET AL. Nuevo Esquema Ultracorto Para Erradicar La Infección Por Helicobacter Pylori Utilizando Tetraciclina, Furazolidona Y Subcitrato De Bismuto Coloidal En Pacientes Dispépticos Con O Sin Úlcera Péptica En El Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Gastroenterol Perú* 2005;25(1):23-41.
21. KULLAVANIJAYA P, THONG-NGAM D, HANVIVATVONG O, ET AL. Analysis Of Eight Different Methods For The Detection Ofhelicobacter Pyloriinfection In Patients With Dyspepsia. *Journal Of Gastroenterology And Hepatology*. 2004; 19 (12):1392–7.
22. LASSEN AT, PEDERSEN FM, BYTZER P, SCHAFFALITZKY DE MUCKADELL OB. Prueba No Invasiva Y Erradicacion De Helicobacter Pylori Versus Endoscopia Temprana Para El Manejo De Pacientes Dispepticos: Un Estudio Randomizado. *Lancet* 2000;356:455-60.

23. BILLIE VELAPATIN, JACQUELINE BALQUI, ROBERT H. GILMAN, ALEJANDRO BUSSALLEU, WILLI QUINO, S. ALISON FINGER, LIVIA SANTIVANˆEZ, PHABIOLA HERRERA, ALEJANDRO PISCOYA, JOSE VALDIVIA JAIME COK, AND DOUGLAS E. BERG. Validation Of String Test For Diagnosis Of Helicobacter Pylori Infections Journal Of Clinical Microbiology. 2006; 44 (3): 976–980.
24. EMEL OZTURK1, ZEKI YESİLOVA2, SEYFETTIN ILGAN1, NURI ARSLAN1, AHMET ERDIL2, BULENT CELASUN3, MEHMET OZGUVEN1, KEMAL DAGˆALP2, ONDER OVALI4, HIKMET BAYHAN5. A New, Practical, Low-Dose 14C-Urea Breath Test For The Diagnosis Of Helicobacter Pylori Infection: Clinical Validation And Comparison With The Standard Method. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003; 30:1457-1462.
25. BOCCIO, JOSÉ. Nuevo Método Nuclear Para La Detección De Infecciones. Artículo Publicado En La Revista Argentina Nuclear N° 88.
26. RAJU GS, SMITH MJ, MORTON D, BARDHAN KD. Mini-Dose (1-Microci) 14C-Urea Breath Test For The Detection Of Helicobacter Pylori. Am J Gastroenterol 1994;89:1027-31.
27. BRITTO GÓMEZ, ANA, KOWALSKY COELHO, LUCIANO, SECF, MARIE, PIMENTA MODENA, JOSE LUIS, DE ALMEIDA TRONCON, LUIS, BRANDR DE OLIVEIRA, RICARDO. Accuracy Of The 14C-Urea Breath Test For Diagnosis Of Helicobacter Pylori. Sao Pablo Med/Rev Paul Med 2002; 120 (3):68-71.
28. AL-FADDA MOHAMMED, POWE JONH, REZEIG MOHAMMED, AL-NAZER MONA, A.ALRAJHI ABDULRAHMAN, BAYNTON ROBERT. Comparison Of Carbon-14-Urea Breath Test And Rapid Urease Test With Gastric Biopsy For Identification Of Helicobacter Pylori. Annals Of Saudi Medicine. 2000;20(2):170-172.
29. KERSULYTE, D; MUKHOPADHYAY, A; VELAPATIYO, B; SU, W; PAN, Z; GARCÍA, C; HERNÁNDEZ, V; VALDEZ, Y; MISTRY, R; GILMAN, R; YUAN, Y; GAO, H; ALARCÓN, T; LÓPEZ . BREA, M. Et Al. Differences In Genotypes Of Helicobacter Pylori From Different Human Population J Bacteriol. 2002;182(11):3210-18.
30. León Barúa, Raul. Significado De La Prueba De Serología Positiva Para La Detección De Helicobacter Pylori. Rev Med Hered 2004;15(3):123-124.