

# Validación de la prueba del aliento con <sup>13</sup>C-urea para el diagnóstico inicial de la infección por *Helicobacter pylori* y la confirmación de su erradicación tras el tratamiento

J. P. Gisbert, J. Ducons<sup>1</sup>, F. Gomollón<sup>2</sup>, J. E. Domínguez-Muñoz<sup>3</sup>, F. Borda<sup>4</sup>, G. Miño<sup>5</sup>, I. Jiménez, M. A. Vázquez, S. Santolaria<sup>1</sup>, S. Gallego<sup>2</sup>, J. Iglesias<sup>3</sup>, G. Pastor<sup>4</sup>, A. Hervás<sup>5</sup> y J. M. Pajares

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. <sup>1</sup>Hospital San Jorge. Huesca. <sup>2</sup>Hospital Miguel Servet. Zaragoza. <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. <sup>4</sup>Hospital de Navarra. Pamplona. <sup>5</sup>Hospital Reina Sofía. Córdoba

## RESUMEN

**Objetivos:** el test del aliento con <sup>13</sup>C-urea (TAU) es un método ampliamente utilizado en España, pero su validez diagnóstica no ha sido evaluada hasta hoy en un ensayo clínico. Nuestro objetivo fue validar el TAU-KIT<sup>®</sup> tanto para el diagnóstico inicial de *H. pylori* como para la confirmación de su erradicación.

**Métodos:** estudio multicéntrico realizado en 7 hospitales españoles. Se incluyó un grupo de pacientes dispépticos en los que no se había administrado tratamiento erradicador previo y otro grupo con úlcera gástrica o hemorragia digestiva por úlcera gastroduodenal en el que se confirmaba la erradicación de *H. pylori* 6 a 8 semanas después de finalizar el tratamiento con omeprazol, claritromicina y amoxicilina. En ambos grupos se realizó gastroscopia con biopsias para histología y test rápido de la ureasa. Se consideró infectado a un paciente cuando ambas pruebas eran positivas, y no infectado cuando ambas eran negativas. Se realizó el TAU (TAU-KIT<sup>®</sup>, Isomed S.L., Madrid) con ácido cítrico y 100 mg de <sup>13</sup>C-urea. El endoscopista, el patólogo y la persona responsable de la lectura del test de la ureasa y del TAU desconocían el estado de infección por los demás métodos diagnósticos.

**Resultados:** en el grupo pretratamiento (36 pacientes) la prevalencia de *H. pylori* fue del 72%, el área bajo la curva ROC para el diagnóstico de la infección con el TAU fue de 0,99 y el mejor punto de corte se situó en 5 unidades, con los siguientes resultados: sensibilidad (S)=96% (IC 95%=81-99), especificidad (E)=100% (69-100), valor predictivo positivo (VPP)=100% (87-100), valor predictivo negativo (VPN)=92% (59-100), cociente de probabilidades (CP) += y CP-=0,04. En el grupo postratamiento (85 pacientes) la prevalencia de *H. pylori* fue del 16%, el área bajo la curva ROC de 0,99 y el punto de corte óptimo de 4,6, con los siguientes resultados: S=100% (77-100), E=97% (90-99), VPP=88% (62-98), VPN=100% (95-100), CP+=35 y CP-=0.

**Conclusión:** el TAU posee una excelente exactitud tanto para el diagnóstico inicial de la infección por *H. pylori* como para la confirmación de su erradicación después del tratamiento.

**Palabras clave:** Diagnóstico. *Helicobacter pylori*. Prueba del aliento. <sup>13</sup>C-urea.

Recibido: 10-09-02.

Aceptado: 16-10-02.

Correspondencia: Javier P. Gisbert Playa de Mojácar 29. Urb. Bonanza 28669 Boadilla del Monte (Madrid). Tel.: 91 632 26 63 - Fax: 91 402 22 99 e-mail:gisbert@meditex.es

---

Gisbert JP, Ducons J, Gomollón F, Domínguez-Muñoz JE, Borda F, Miño G, Jiménez I, Vázquez MA, Santolaria S, Gallego S, Iglesias J, Pastor G, Hervás A, Pajares JM. Validation of <sup>13</sup>C-urea breath test for the initial diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and for the confirmation of its eradication after treatment. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 95: 115-120.

---

## INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) desempeña un papel fundamental en el desarrollo de diversas lesiones gastroduodenales, por lo que su identificación representa un tema clínicamente relevante. Los métodos diagnósticos de la infección por *H. pylori* se han dividido tradicionalmente en directos e indirectos (1). Los primeros se basan en la demostración directa del microorganismo mediante el estudio de muestras obtenidas por biopsia gástrica. Son, por lo tanto, técnicas que precisan de una endoscopia y por ello resultan agresivas o molestas para el enfermo. Los métodos indirectos se basan en el estudio y la detección de ciertas características de la bacteria (por ejemplo la capacidad de hidrolizar la urea) o de la respuesta del sistema inmunitario del huésped frente a la infección (cuantificación de anticuerpos específicos mediante las diversas pruebas serológicas). Este tipo de técnicas no precisan endoscopia y, por lo tanto, pueden considerarse poco agresivas o molestas para el enfermo. La prueba del aliento se basa en la capacidad de la ureasa producida por *H. pylori* para hidrolizar una solución de urea previamente marcada con el isótopo <sup>13</sup>C. El CO<sub>2</sub> marcado se absorbe, difunde a la sangre, es transportado a los pulmones y de allí excretado a través del aire espirado (2-4). Aunque es una prueba ampliamente utilizada, su validez diagnóstica nunca ha sido evaluada en España en un ensayo clínico diseñado a tal efecto. El objetivo de

este estudio ha sido validar una prueba del aliento (TAU-KIT<sup>®</sup>) cómo método diagnóstico de la infección por *H. pylori*, tanto para la detección inicial de la infección como para la confirmación de su erradicación después del tratamiento, comparándola frente a un «patrón de referencia» basado en la histología y el test rápido de la ureasa.

## MÉTODOS

### Pacientes

Se trata de un ensayo clínico en fase IV, multicéntrico, en el que participaron los Servicios de Gastroenterología de siete hospitales españoles. Se incluyeron dos grupos de pacientes, pretratamiento y postratamiento, para evaluar por separado la validez diagnóstica de la prueba del aliento antes y después de haber recibido terapia erradicadora para *H. pylori*. En el grupo pretratamiento se incluyeron pacientes con síntomas atribuibles al tracto digestivo superior que precisaran para su estudio y diagnóstico la realización de una endoscopia oral. En el grupo postratamiento se incluyeron pacientes diagnosticados de úlcera gástrica o de úlcera duodenal con hemorragia digestiva, que hubieran completado tratamiento erradicador de *H. pylori*: una semana con un inhibidor de la bomba de protones –omeprazol 20 mg/12 h, lansoprazol 30 mg/12 h o pantoprazol 40 mg/12 h– y dos antibióticos (claritromicina 500 mg/12 h y amoxicilina 1 g/12 h, o metronidazol 500 mg/12 h en caso de existir hipersensibilidad a antibióticos beta-lactámicos), y posterior tratamiento con ranitidina (300 mg/día) hasta confirmar la erradicación del microorganismo; en este último grupo se realizaba un estudio endoscópico para confirmar la cicatrización ulcerosa 6 a 8 semanas después de haber completado el tratamiento erradicador. Como criterio de inclusión común para ambos grupos se consideró una edad superior a los 18 años.

Fueron criterios de exclusión en ambos grupos la presencia de enfermedades asociadas (hepatopatía crónica, insuficiencia cardiorrespiratoria, insuficiencia renal, diabetes en tratamiento con insulina o enfermedades tumorales) y la cirugía gástrica previa. Además, en el grupo pretratamiento se consideró criterio de exclusión la ingestión previa, durante las cuatro semanas anteriores, de antibióticos, inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol) o derivados del bismuto, así como la prescripción previa de tratamiento erradicador de *H. pylori*. Por su parte, en el grupo postratamiento fueron excluidos aquellos pacientes tratados habitualmente con antiinflamatorios no esteroideos y que además precisaran continuar recibiendo estos fármacos posteriormente.

El estudio se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para investigación y ensayos clínicos en humanos recogidas en la declaración de Helsinki y sus sucesivas actualizaciones, cumpliendo las re-

comendaciones del Ministerio de Sanidad en materia de ensayos clínicos y las normas de Buena Práctica Clínica. El protocolo fue aprobado por los Comités Éticos de Investigación de todos los hospitales participantes y se obtuvo el consentimiento escrito en todos los pacientes.

### Diagnóstico de la infección por *H. pylori*

*Prueba del aliento con <sup>13</sup>C-urea.* Se empleó el test comercial objeto de validación (TAU-KIT<sup>®</sup>, Isomed, S.L., Madrid). La prueba del aliento se realizó en los 7 días previos o posteriores a la endoscopia, y existió una separación mínima de un día entre ambas técnicas. A continuación se detallan los aspectos técnicos de su realización. El paciente permanece en ayunas al menos durante 6 horas antes de la prueba. Inicialmente se administra una solución edulcorada de ácido cítrico (4,2 g, Citral pylori<sup>®</sup>) disuelta en 200 cc de agua. Diez minutos después se lleva a cabo la recogida de dos muestras para la determinación del valor basal de la prueba (el segundo tubo queda almacenado con la intención de disponer de una muestra de reserva ante la eventual pérdida de la primera). La recogida de aire se realiza mediante una cánula de plástico flexible, la cual se introduce en el tubo de recogida de muestra para posteriormente espirar suavemente hasta que la superficie interna de dicho tubo quede recubierta de vapor condensado. Mientras se retira el tubo de plástico se continúa espirando e inmediatamente después se cierra éste con su tapa correspondiente. La solución de urea se prepara disolviendo un comprimido de 100 mg de este sustrato en 50 cc de agua, solución que deberá ser bebida inmediatamente por el paciente. Treinta minutos después de la administración de la solución de urea se recogen nuevamente muestras de aire espirado. De este modo, la duración aproximada del procedimiento es de 40 minutos. Durante el desarrollo de la prueba del aliento se vigila la aparición de efectos adversos. Para la lectura de la prueba se utiliza un espectrómetro de masas (ABCA, PDZ; Crew, Manchester, Inglaterra). Los resultados de cada muestra de aliento son emitidos en unidades  $\delta$ , que llevan incluido un factor corrector (un gas de composición y concentración conocida, el cual es analizado de la misma manera y al mismo tiempo que lo son las muestras a estudiar). Este valor  $\delta$  está estandarizado y se define internacionalmente como la expresión en tantos por mil de la relación de <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C del paciente con respecto del estándar [ $\delta^{13}\text{C} = (\text{relación } ^{13}\text{C}/^{12}\text{C} \text{ paciente} - \text{relación } ^{13}\text{C}/^{12}\text{C} \text{ estándar})/\text{relación estándar} \times 1.000$ ]. Así, se dispone de dos valores para cada paciente, uno basal y otro posterior, y la diferencia algebraica entre ambas nos dará el valor final suministrado por el laboratorio.

*Diagnóstico anatomopatológico.* Se obtuvieron dos muestras del antro y otras dos del cuerpo gástrico para su estudio histológico con tinción de hematoxilina-eosina. Se consideró un diagnóstico histológico positivo para la infección cuando se observaron formas bacterianas morfológicamente compatibles con *H. pylori* en cualquiera de las muestras del antro o del cuerpo gástrico.

**Test rápido de la ureasa.** Se obtuvo una muestra del antro y se empleó un test disponible comercialmente, el Jatrox<sup>®</sup>-H.p-Test. Se valoró el cambio de coloración en un momento precoz (primera hora) y tardío (24 horas), considerándose infectado un paciente cuando el resultado era positivo en cualquiera de ellos.

**Definición del «patrón oro» o «patrón de referencia».** Según el «patrón de referencia» se consideraron pacientes infectados aquéllos en los que tanto la histología como el test rápido de la ureasa fueran positivos y pacientes no infectados aquéllos con ambas pruebas negativas. Si únicamente uno de los métodos diagnósticos era positivo el resultado se clasificaba como indeterminado. Tanto el endoscopista como el patólogo y el responsable de la lectura del test rápido de la ureasa y el de la prueba del aliento desconocían el resultado de los otros métodos diagnósticos.

### Análisis estadístico

En las variables cuantitativas se calculó la media aritmética y su desviación estándar (DE). En las variables cualitativas se calculó su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se evaluó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la prueba del aliento con respecto al «patrón de referencia». El rendimiento global de la prueba del aliento para diagnosticar la infección por *H. pylori* se calculó utilizando el área bajo la curva ROC (curva de rendimiento diagnóstico). El punto de corte óptimo se evaluó mediante el análisis de sensibilidad (empleando tablas de contingencia) y los cocientes de probabilidades.

La predeterminación del tamaño muestral se efectuó teniendo en cuenta los siguientes parámetros: Epsilon = ± 10%; p1 (estimación inicial) de la sensibilidad = 95%; nivel de confianza = 0,95%. En el grupo pretratamiento, con una prevalencia estimada de *H. pylori* del 50%, el número de pacientes necesario fue de 42; mientras que para el grupo postratamiento la prevalencia estimada de la infección fue del 20% (esto es, una eficacia del tratamiento erradicador del 80%), por lo que se precisaban 105 pacientes. En ambos casos los números finales se han calculado estimando un porcentaje de pérdidas del 10%.

### RESULTADOS

Se incluyeron inicialmente 159 pacientes en total, señalándose a continuación el número de pacientes excluidos y sus correspondientes motivos: 13 fueron excluidos por obtener un resultado indeterminado en la prueba de referencia (3 del grupo pretratamiento y 10 del grupo postratamiento), 10 (del grupo postratamiento) por abandono voluntario (no se realizó gastroscopia o prueba del aliento tras recibir tratamiento erradicador), 4 por incumplimiento de los criterios de inclusión (1 del grupo pretratamiento

y 3 del grupo postratamiento), 2 (pretratamiento) por extravío del cuaderno de recogida de datos, 2 (pretratamiento) por ausencia de biopsias gástricas y 7 por no disponer de consentimiento informado firmado (4 del grupo pretratamiento y 3 del grupo postratamiento). Por tanto, en 121 pacientes se completó el seguimiento y se obtuvieron datos válidos con todos los métodos diagnósticos (36 en el grupo pretratamiento y 85 en el grupo postratamiento). La edad media de los pacientes (DE) fue de 49 (15), el 72% de ellos eran varones y el 32% fumadores. La tolerancia a la prueba del aliento fue excelente en todos los casos y no se describió efecto adverso alguno.

**Grupo pretratamiento.** Mediante los métodos histológicos se identificó *H. pylori* en el antro en el 69% de los pacientes que no habían recibido tratamiento erradicador, mientras que en el cuerpo gástrico se visualizó la bacteria en el 64% de los casos. Así, globalmente, el microorganismo se identificó histológicamente en alguna de las biopsias gástricas en el 69% de los pacientes. Por su parte, el test rápido de la ureasa fue positivo en el 72% de los casos. En 3 pacientes el resultado del «patrón de referencia» se consideró como indeterminado. Al excluir dichos pacientes la prevalencia de *H. pylori* según el «patrón de referencia» en el grupo pretratamiento fue del 72%. En los 36 pacientes que tuvieron un diagnóstico positivo o negativo según el «patrón de referencia» el área bajo la curva ROC, que valora globalmente el rendimiento de todos los puntos de corte de la prueba del aliento, fue de 0,99 (IC 95%, 0,97-1) (Fig. 1). El punto de corte situado en 5 unidades se asoció con la mayor exactitud diagnóstica. Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y cocientes de probabilidades de dicho punto de corte se resumen en la tabla I.

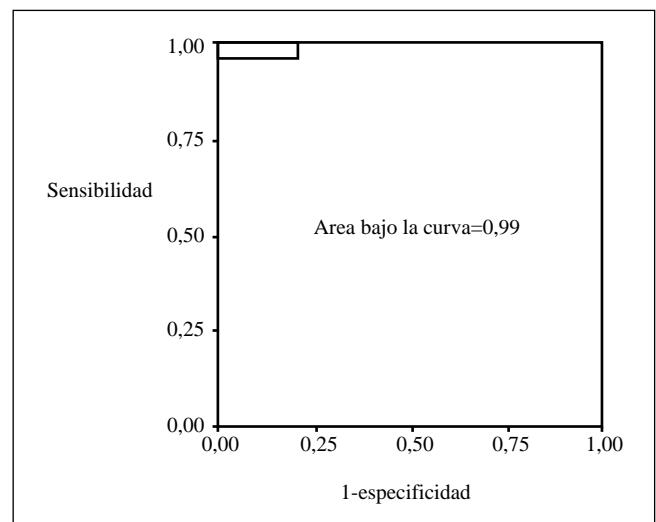


Fig. 1.- Curva de rendimiento diagnóstico (curva ROC) de la prueba del aliento para la detección de *H. pylori* en los pacientes que no habían recibido tratamiento erradicador.

Tabla I. Exactitud diagnóstica de la prueba del aliento con  $^{13}\text{C}$ -urea

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	CP+	CP-
Pretratamiento*	96 (81-99)	100 (69-100)	100 (87-100)	91(59-100)		0,04 (0,01-0,26)
Postratamiento**	100 (77-100)	97 (90-99)	88 (62-98)	100 (95-100)	35 (9-139)	0

\*Punto de corte situado en 5 unidades . \*\*Punto de corte situado en 4,6 unidades . Los datos entre paréntesis indican el intervalo de confianza del 95% VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo. CP+: cociente de probabilidades positivo; CP-: cociente de probabilidades negativo.

**Grupo postratamiento.** La presencia de *H. pylori* se demostró en el antro en el 16% de los pacientes que habían recibido tratamiento erradicador, mientras que esto ocurrió en el 15% de los casos al considerar el cuerpo gástrico. Así, globalmente, se identificó el microorganismo en el 20% de los pacientes. El test rápido de la ureasa fue positivo en el 20% de los casos. Diez pacientes fueron considerados como indeterminados para la infección por *H. pylori* según el «patrón de referencia» y al ser excluidos del análisis la prevalencia de infección postratamiento fue del 16%; por tanto, la eficacia del tratamiento erradicador fue del 84%. En los 85 pacientes que tuvieron un diagnóstico positivo o negativo según el «patrón de referencia» el área bajo la curva ROC fue de 0,99 (IC 95%, 0,98-1) (Fig. 2). El punto de corte situado en 4,6 unidades se asoció con la mayor exactitud diagnóstica, cuyos resultados se detallan en la tabla I.

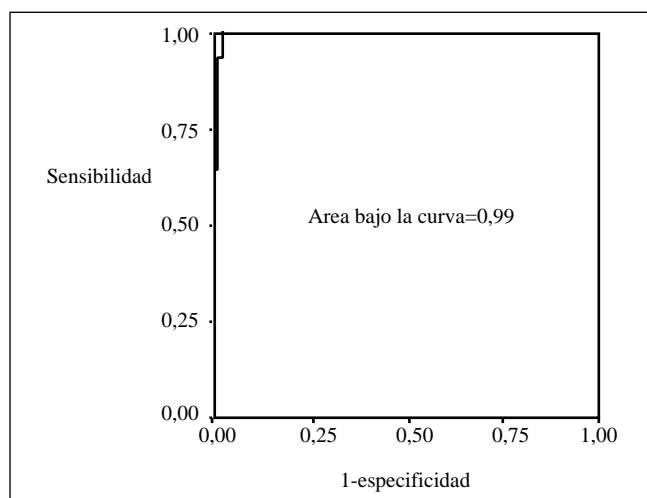


Fig. 2.- Curva de rendimiento diagnóstico (curva ROC) de la prueba del aliento para la detección de *H. pylori* en los pacientes que habían recibido tratamiento erradicador.

## DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra que la prueba del aliento con TAU-KIT® posee una excelente exactitud tanto para el diagnóstico inicial de la infección por *H. pylori* como para la confirmación de su erradicación después del tratamiento. Así, el área bajo la curva ROC, que valora globalmente el rendimiento de todos los puntos de corte de la prueba del aliento, fue de 0,99 (su valor máximo es de 1) tanto pretra-

tamiento como tras administrar tratamiento erradicador (Figs. 1 y 2). La elevada sensibilidad obtenida en nuestro estudio (96% pretratamiento y 100% postratamiento) podría ser debida a que la prueba del aliento valora la totalidad de la mucosa, a diferencia de los métodos diagnósticos basados en el análisis de la muestra obtenida por biopsia gástrica, que están sujetos por tanto a la distribución heterogénea de *H. pylori* en la cavidad gástrica. No obstante, el empleo de antibióticos, bismuto o inhibidores de la bomba de protones en los días previos a la realización de la prueba es una causa demostrada de resultados falsos negativos (1-4), si bien estas circunstancias fueron motivo de exclusión en nuestro estudio. De este modo, se recomienda que transcurra al menos un mes desde la finalización del tratamiento antibiótico hasta la realización de la prueba y al menos 14 días desde la retirada de los inhibidores de la bomba de protones (5). Por otra parte, se ha sugerido (aunque no demostrado) que pueden obtenerse resultados falsos negativos en pacientes a los que se ha realizado una endoscopia en las 4 horas anteriores, por el cambio de la presión parcial de oxígeno en la luz gástrica que puede disminuir la actividad ureásica de *H. pylori* (1), por lo que en nuestro protocolo debía existir una separación mínima de un día entre ambas pruebas. La especificidad de la prueba del aliento en nuestro estudio fue también excelente (100% pretratamiento y 97% postratamiento). Aunque se ha descrito que, al menos en teoría, pueden obtenerse resultados falsos positivos como consecuencia de la existencia en el estómago de otras bacterias productoras de ureasa, la relevancia clínica de este hecho parece ser muy limitada (1).

Se han propuesto numerosas modificaciones de la técnica de la prueba del aliento y se han publicado multitud de trabajos en relación a su metodología, a pesar de lo cual en la actualidad no existe todavía una estandarización definitiva de esta prueba diagnóstica (1-4). En primer lugar, la dosis precisa de urea no está claramente establecida. Mientras las primeras pruebas se realizaron con 350 mg de urea (6), posteriormente se han empleado 125 mg (7) y más recientemente se han utilizado con éxito 100 mg (8), que es la dosis aprobada en España para la especialidad farmacéutica TAU-KIT® y por tanto la administrada en nuestro estudio. No obstante, se ha sugerido que 75 mg (9-12) o incluso 50 mg de urea (13,14) podrían ser suficientes para obtener unos buenos resultados. Por otra parte, se han empleado distintas «comidas de prueba» con la intención de mejorar los resultados de la prueba del aliento (1-4). La solución de ácido cítrico es, en la actualidad, una de las más utilizadas, y se ha descrito que gracias a su empleo se obtienen unas concentraciones máximas de  $^{13}\text{CO}_2$  en aliento más elevadas

y precoces en comparación con otras «comidas de prueba» semilíquidas previamente empleadas (9,11,15,16). No obstante, es preciso señalar que algunos autores han obtenido también resultados esperanzadores sin emplear ácido cítrico, aunque únicamente han incluido pacientes que no habían recibido tratamiento erradicador (17) o un número muy reducido de éstos postratamiento (13,18). En este sentido, la exactitud diagnóstica de la prueba del aliento debe evaluarse y confirmarse no sólo antes de recibir tratamiento sino también tras la administración de antibióticos para *H. pylori*, situación en la que, a pesar de la persistencia de la infección, la densidad de microorganismos en la mucosa gástrica es menor. De este modo, Menegatti y cols.(19) han demostrado que la sensibilidad de la prueba del aliento con ácido cítrico para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* tras el tratamiento erradicador es del 100%, mientras que esta cifra desciende hasta el 80% cuando se prescinde del ácido cítrico.

La elección precisa del punto de corte para definir si la prueba del aliento es positiva o negativa representa también un aspecto debatido. Para el diagnóstico de la infección en los pacientes que no han recibido tratamiento erradicador el punto de corte se localiza habitualmente en 5 unidades (2-4, 20), observación que coincide con los resultados de nuestro estudio, donde se confirmó que dicho punto de corte se asociaba con la mayor exactitud diagnóstica. Sin embargo, algunos autores han sugerido que, especialmente cuando la prueba del aliento se emplea para confirmar la erradicación de *H. pylori*, los valores iguales a 5 unidades (o incluso algo por debajo de este dintel) deben interpretarse con cautela y confirmarse con una nueva prueba del aliento o con otros métodos diagnósticos. Esta observación concuerda con el hallazgo descrito de que, de entre los pacientes con éxito erradicador demostrado por la prueba del aliento, el valor de este test tras el tratamiento –aunque menor de 5 unidades – es más elevado en aquéllos que sufrirán una recurrencia de la infección (probablemente se trate, en realidad, de una recrudescencia por el mismo microorganismo que no llegó a erradicarse) (21,23). De este modo, la densidad gástrica de microorganismos parece ser menor (en comparación con la situación pretratamiento) en los pacientes en los que a pesar de haber recibido tratamiento erradicador continúan estando infectados. En este sentido, el punto de corte que en nuestro estudio se asoció con la mayor exactitud diagnóstica fue el situado en 4,6 unidades, es decir, levemente por debajo del valor de 5 clásicamente considerado. Otros autores han sugerido, incluso, la utilización de puntos de corte inferiores a los señalados, en torno a 2,5 unidades, aunque en general han empleado dosis inferiores de urea (la dosis de urea probablemente determina, a su vez, el punto de corte más adecuado) (7,11,12,24,25).

Los métodos indirectos o «no invasores» en general, y la prueba del aliento en particular, tienen una serie de indicaciones de uso en la práctica clínica. En primer lugar, ante un paciente joven con síntomas dispépticos y sin signos de «alarma» se ha recomendado recientemente la estrategia denominada *test and treat* (diagnosticar la infección por *H. pylori* y tratarla), basada en el empleo inicial de una prueba

indirecta (26, 27). En esta situación, tanto la prueba del aliento como la serología podrían ser útiles, si bien esta última técnica dispone de una menor exactitud diagnóstica y además precisa ser validada localmente antes de proceder a su uso rutinario (1). Por otra parte, la prueba del aliento diagnóstica infección activa, y no infección pasada, a diferencia de lo que puede ocurrir en el caso de la serología (1-4). Las denominadas serologías «rápidas», que utilizan sangre capilar en lugar de venosa, obtenida por punción digital, poseen en general una deficiente exactitud diagnóstica y por tanto no deberían emplearse en la práctica clínica (28). Por último, otra alternativa diagnóstica de reciente aparición que tampoco requiere endoscopia se basa en la detección de antígenos en heces de *H. pylori*, técnica que parece prometedora aunque aún se precisa adquirir más experiencia con ella en nuestro medio (29).

Cuando evaluamos a un enfermo previamente diagnosticado de úlcera duodenal en el que se desconoce el estado de infección por *H. pylori* (al haberse realizado el diagnóstico inicial por radiología o porque no se obtuvieron biopsias durante la endoscopia), sería suficiente la confirmación de la presencia del microorganismo mediante una técnica indirecta (prueba del aliento o serología validada) para posteriormente administrar tratamiento erradicador (5). Ante un enfermo con úlcera duodenal y negatividad de *H. pylori* por un método diagnóstico basado en la endoscopia (p. e. histología o test rápido de la ureasa), se debería emplear una técnica diagnóstica indirecta (fundamentalmente una prueba del aliento, debido a su elevada sensibilidad) para confirmar el mencionado resultado, ya que probablemente se trate de un falso negativo (5). Cuando un paciente rechaza la endoscopia o existe contraindicación para la obtención de biopsias (por alteraciones de la coagulación, tratamiento con anticoagulantes, etc.), se deberán emplear, obviamente, los métodos diagnósticos indirectos. Ante una úlcera complicada con hemorragia digestiva el diagnóstico puede realizarse de modo similar a como se haría en la úlcera no complicada, esto es, basado en las biopsias gástricas (5). No obstante, y puesto que se ha demostrado que estas técnicas directas (especialmente el test rápido de la ureasa) pueden ser responsables de un elevado número de falsos negativos en los pacientes con sangrado activo (30), en caso de no detectarse la infección debería confirmarse el resultado con otros métodos indirectos, como la prueba del aliento o la serología (5, 30).

Para confirmar la erradicación de *H. pylori* tras el tratamiento la prueba a emplear dependerá de la enfermedad de base. Así, en la úlcera duodenal no complicada o en la dispepsia –en caso de que se decida administrar tratamiento en ella– la prueba del aliento es el método diagnóstico de elección (5, 27). En estas situaciones la prueba del aliento confirma precozmente la desaparición de *H. pylori* tras el tratamiento, a diferencia de las técnicas serológicas, que precisan un periodo prolongado de tiempo para objetivar el efecto de la erradicación (1-4). La detección de antígenos en heces ha demostrado en diversos estudios ser una técnica fiable para confirmar la erradicación de *H. pylori*, pero al-

gunos autores han obtenido resultados decepcionantes en esta situación, por lo que su utilidad en la práctica clínica está aún por definir (29). En resumen, la prueba del aliento es considerada actualmente como la técnica de elección para confirmar la erradicación de *H. pylori* (cuando no es precisa la gastroscopia) (31), lo que deberá comprobarse al menos cuatro semanas después de haber finalizado el tratamiento (1-4). Sin embargo, en el caso de la úlcera gástrica y el linfoma MALT (tejido linfoide asociado a mucosas) se debe realizar siempre una endoscopia para comprobar su evolución con el tratamiento y se podrán emplear, por tanto, los métodos diagnósticos basados en la biopsia (5, 27).

El  $^{13}\text{C}$  utilizado en la prueba del aliento evaluada en el presente estudio tiene la ventaja de ser un isótopo natural estable y no radiactivo, por lo que permite la repetición de la prueba tantas veces como sea necesario, incluso en niños y en mujeres embarazadas. Por el contrario, la prueba del aliento que utiliza  $^{14}\text{C}$ , técnica que no está autorizada por las autoridades sanitarias para el diagnóstico de *H. pylori*, se asocia con una dosis de radiación que, aunque considerablemente baja, hace necesario disponer de licencia para su manejo, precisa un almacenamiento adecuado y no permite su empleo en mujeres embarazadas o en niños. El principal inconveniente de la prueba del aliento con  $^{13}\text{C}$ -urea es que requiere para su lectura un espectrómetro de masas, lo que supone una elevada inversión económica inicial. No obstante, dado que el isótopo no es radiactivo, si se dispone de un solo espectrómetro para varios centros hospitalarios se pueden remitir las muestras al centro de referencia, abaratándose así la técnica considerablemente.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gisbert JP. Revisión crítica de los métodos diagnósticos de infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 135-43.
- Logan RP. Urea breath tests in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1998; 43 (Supl. 1): S47-50.
- Perri F, Festa V, Clemente R, Quitadamo M, Andriulli A. Methodological problems and pitfalls of urea breath test. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30 Supl. 3: S3 15-9.
- Savarino V, Vigneri S, Celle G. The  $^{13}\text{C}$ -urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1999; 45 (Supl. 1): 118-22.
- Sainz R, Borda F, Domínguez E, Gisbert JP. Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 777-84.
- Graham DY, Klein PD, Evans DJ, Jr, Evans DG, Alpert LC, Opekun AR, et al. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test. *Lancet* 1987; 1: 1174-7.
- Klein PD, Malaty HM, Martin RF, Graham KS, Genta RM, Graham DY. Non-invasive detection of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test (see comments). *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 690-4.
- Logan RP, Polson RJ, Misiewicz JJ, Rao G, Karim NQ, Newell D, et al. Simplified single sample  $^{13}\text{C}$  urea breath test for *Helicobacter pylori*: comparison with histology, culture, and ELISA serology. *Gut* 1991; 32: 1461-4.
- Dominguez-Munoz JE, Leodolter A, Sauerbruch T, Malfertheiner P. A citric acid solution is an optimal test drink in the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 40: 459-62.
- Savarino V, Landi F, Dulbecco P, Ricci C, Tessieri L, Biagini R, et al. Isotope ratio mass spectrometry (IRMS) versus laser-assisted ratio analyzer (LARA): a comparative study using two doses of. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2168-74.
- Eggers RH, Kukp A, Tegeler R, Ludtke FE, Lepsien G, Meyer B. A methodological analysis of the  $^{13}\text{C}$ -urea breath tests for detection of *Helicobacter pylori* infections: high sensitivity and specificity within 30 minutes using 75 mg of  $^{13}\text{C}$ -urea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1990; 2: 437-44.
- Lotterer E, Ramaker J, Ludtke FE, Tegeler R, Geletneky JV, Bauer FE. The simplified  $^{13}\text{C}$ -urea breath test one point analysis for detection of *Helicobacter pylori* infection. *Z Gastroenterol* 1991; 29: 590-4.
- Wong WM, Wong BC, Li TM, Wong KW, Cheung KL, Fung FM, et al. Twenty-minute 50 mg  $^{13}\text{C}$ -urea breath test without test meal for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Chinese. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1499-504.
- Sheu BS, Lee SC, Yang HB, Wu HW, Wu CS, Lin XZ, et al. Lower-dose  $^{13}\text{C}$ -urea breath test to detect *Helicobacter pylori* infection-comparison between infrared spectrometer and mass spectrometry analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1359-63.
- Graham DY, Runke D, Anderson SY, Malaty HM, Klein PD. Citric acid as the test meal for the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1214-7.
- Leodolter A, Dominguez-Munoz JE, Von Arnim U, Malfertheiner P. Citric acid or orange juice for the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test: the impact of pH and gastric emptying. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1057-62.
- Gisbert JP, Vazquez MA, Jimenez I, Cruzado AI, Carpio D, Del Castillo E, et al.  $^{13}\text{C}$ -urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment: is citric acid necessary? *Dig Liver Dis* 2000; 32: 20-4.
- Wong WM, Wong BC, Wong KW, Fung FM, Lai KC, Hu WH, et al.  $^{13}\text{C}$ -urea breath test without a test meal is highly accurate for the detection of *Helicobacter pylori* infection in Chinese. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1353-8.
- Menegatti M, Stanghellini V, Landi F, Farinelli S, Mucci F, Ali A.  $^{13}\text{C}$  with and without test meal vs  $^{14}\text{C}$ -urea breath test (UBT) to detect *H. pylori* before and after treatment. *Gut* 1997; 41 (Supl. 3): A162.
- Logan RPH, Dill S, Bauer FE, Marjorie MW, Hirschl AM, Gummett PA, et al. The European  $^{13}\text{C}$ -urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3: 915-21.
- Bell GD, Powell KU, Burridge SM, Harrison G, Rameh B, Weil J, et al. Reinfection or recrudescence after apparently successful eradication of *Helicobacter pylori* infection: implications for treatment of patients with duodenal ulcer disease. *Q J Med* 1993; 86: 375-82.
- Bell GD, Powell KU. *Helicobacter pylori* reinfection after apparent eradication-the Ipswich experience. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 215: 96-104.
- Gisbert JP, Pajares JM, Garcia-Valriberas R, Abraira V, Boixeda D, Garcia-Gravalos R, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after eradication: incidence and variables influencing it. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1144-51.
- Mion F, Rosner G, Rousseau M, Minaire Y.  $^{13}\text{C}$ -urea breath test for *Helicobacter pylori*: cut-off point determination by cluster analysis. *Clin Sci (Colch)* 1997; 93: 3-6.
- Sheu BS, Lee SC, Yang HB, Kuo AW, Wang YL, Shiesh SC, et al. Selection of lower cutoff point of  $^{13}\text{C}$ -urea breath test is helpful to monitor *H. pylori* eradication after proton pump inhibitor-based triple therapy. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1330-6.
- Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* "test-and-treat" strategy for dyspeptic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 644-52.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-80.
- Gisbert JP, Pajares JM. Serología «rápida» para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* ¿puede recomendarse su empleo sistemático en la práctica clínica? *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 197.
- Gisbert JP, Pajares JM. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen determination: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2829-38.
- Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* and bleeding peptic ulcer. Which is the prevalence of the infection in patients with this complication? 2002; *Scand J Gastroenterol* 2003 (en prensa).
- Bazzoli F, Zagari M, Fossi S, Pozzato P, Ricciardiello L, Mwangemi C, et al. Urea breath tests for the detection of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 1997; 2 (Supl. 1): S34-7.