



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**Validación de un Test del aliento para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*
en pacientes atendidos en la Clínica Cayetano Heredia en el período de marzo 2016-agosto
2017**

**Validation of a breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients
treated at the Cayetano Heredia Clinic in the period of March 2016-August 2017**

AUTORES:

Chávez Calderón, Rocío Sarina

Contreras Blancas, Pool Ubaldo

ASESOR:

Bussalleu Rivera, Alejandro Joaquín

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

Lima - Perú

2019

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
MATERIALES Y MÉTODOS	8
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	12
CONCLUSIONES	15
CONFLICTO DE INTERESES	16
AGRADECIMIENTOS	16
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16
TABLAS Y GRÁFICOS	18
ANEXOS	21

RESUMEN

ANTECEDENTES: La infección crónica por *Helicobacter pylori* (Hp) es causa de gastritis crónica activa y se asocia con diversas patologías del tracto gastrointestinal y con algunas extraintestinales. Son muy importantes para el manejo de esta infección la detección, el tratamiento y el control de la erradicación; una prueba muy utilizada para el primer y último aspecto es el Test del aliento (TA) que puede llegar a tener una sensibilidad y especificidad cercana al 96%. OBJETIVO: Validar la prueba del aliento con ¹⁴C Urea Breath Test Kit (¹⁴C-UBTK) de la marca EC® Headway como método diagnóstico de la infección por Hp en la Clínica Cayetano Heredia (CCH) de Lima. MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, analítico, retrospectivo de corte transversal. Se incluyó los datos de 120 pacientes atendidos en la CCH en un período de 18 meses, quienes contaban con resultados de biopsia gástrica y TA con ¹⁴C-UBTK EC® Headway. Se comparó los resultados del test con los de la biopsia calculándose sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN); además se hizo el análisis de la curva ROC para estimar el área bajo la curva como parámetro de rendimiento diagnóstico. RESULTADOS: Se obtuvo una sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y ROC de 83.33%, 92.59%, 93.22%, 81.97% y 87.96% respectivamente. CONCLUSIÓN: TA con ¹⁴C-UBTK EC® Headway es un test bueno pero con bajos niveles de sensibilidad para la detección de la infección por Hp en nuestro medio.

PALABRAS CLAVE: Helicobacter pylori, Test del aliento, Biopsia gástrica

ABSTRACT

BACKGROUND: Chronic infection by *Helicobacter pylori* (Hp) causes chronic active gastritis and it is related to several gastrointestinal pathologies and some extraintestinal diseases. Its detection, treatment and control of eradication is very important; a very used test for these first and last aspects is the breath test (TA) that can achieve a sensitivity and specificity close to 96%.

OBJECTIVE: To validate the breath test with ^{14}C Urea Breath Test Kit (^{14}C -UBTK) of the EC® Headway brand as a diagnostic method for Hp infection at the Cayetano Heredia Clinic (CCH) in Lima. **MATERIAL AND METHODS:** Observational, analytical, retrospective, cross section study. We included data from 120 patients treated in the CCH over a period of 18 months, who had gastric biopsy results and TA with ^{14}C -UBTK EC® Headway. The results of the test were compared with the biopsies, calculating the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV); in addition, the analysis of the ROC curve was made to estimate the area under the curve as a diagnostic performance parameter. **RESULTS:** Sensitivity, specificity, PPV, NPV and ROC were 83.33%, 92.59%, 93.22%, 81.97% and 87.96% respectively. **CONCLUSION:** TA with ^{14}C -UBTK EC® Headway is a good test but with low levels of sensitivity for the detection of Hp infection in our environment.

KEY WORDS: *Helicobacter pylori*, *Breath test*, *Gastric biopsy*

INTRODUCCIÓN

La bacteria *Helicobacter pylori* (Hp) se caracteriza por ser Gram negativa, microaerófila, espiralada y móvil que coloniza la superficie de las células epiteliales del estómago, tiene la capacidad de alterar su medio ambiente cercano reduciendo la acidez de éste lo cual le permite sobrevivir (1). Es considerada la infección crónica más frecuente, calculándose que al menos el 50% de la población mundial está infectada con esta bacteria (2). En el Perú, un estudio publicado recientemente ha reportado una prevalencia de infección por Hp de 45.5% en pacientes sintomáticos digestivos, utilizando el Test del aliento (TA) como prueba diagnóstica (3); mientras que en otra investigación realizada en el mismo período de tiempo (2010-2013) utilizando la biopsia gástrica, se encontró una prevalencia de 45.36% en el Hospital Cayetano Heredia y 47.63% en la Clínica Cayetano Heredia (CCH) (4). Se ha determinado que interviene en la patogénesis de la úlcera gástrica y duodenal, así mismo es considerado el agente causal más frecuente de la gastritis crónica activa superficial que puede progresar a gastritis profunda, atrófica, metaplasia intestinal y displasia de la mucosa gástrica predisponiendo al desarrollo de adenocarcinoma gástrico y linfoma gástrico de células B del tejido linfoide asociado a mucosa (linfoma MALT) (1,5). Por otro lado se asocia con numerosas entidades clínicas extraintestinales, siendo las más estudiadas la anemia por deficiencia de hierro y púrpura trombocitopénica idiopática (6).

Existen diferentes métodos diagnósticos, siendo el estudio histopatológico mediante biopsia el “estándar de oro”, no obstante actualmente se considera al TA como un método no invasivo que cuenta con gran precisión diagnóstica, ideal para quienes no requieren un estudio de endoscopia o para el seguimiento de pacientes que recibieron el tratamiento de erradicación para esta bacteria (7). El TA usa un sistema basado en la presencia de urea marcada con Carbono 13 (^{13}C) o

Carbono 14 (^{14}C), ambas aprobadas por la Food and Drug Administration desde 1997 (8). El empleo de la urea marcada con ^{14}C tiene algunas ventajas partiendo desde el momento que se realiza la prueba puesto que sólo se necesita una medición de aire espirado sin preparación previa con ácido cítrico que si requiere la del ^{13}C , la sustancia que se utiliza es inocua por la baja dosis que se administra y no requiere de instrumentos complejos para su medición pues hace uso de un contador de centelleo líquido por lo tanto tampoco se necesita de un operador con alta cualificación; además el costo es considerablemente menor a comparación del ^{13}C (9). El mecanismo de acción del TA se basa en la degradación rápida de la urea marcada con ^{14}C por Hp a amoníaco y a dióxido de carbono en la mucosa gástrica; el dióxido de carbono obtenido pasa al torrente sanguíneo y es exhalada en el aire espirado, el cual puede ser colectado y este ^{14}C al ser radioactivo es detectado como marcador de la infección (7).

Se dispone de diversos estudios a nivel mundial en el que se demuestra la alta sensibilidad y especificidad del TA, entre ellos se encuentra un meta-análisis que incluyó 23 estudios donde se manifiesta que la prueba tiene un poder de discriminación significativo entre los pacientes que tenían la infección comparado con los que no (8). En un ensayo clínico realizado en 6 hospitales en Hong Kong se encontró que el test que se plantea usar en el presente estudio tiene una sensibilidad de 96.5% y especificidad de 91,8% (10); mientras que un trabajo de investigación realizado en Madrid, validó esta prueba para el diagnóstico inicial de Hp y para la confirmación de su erradicación luego del tratamiento, obteniendo una sensibilidad de 96% pretratamiento, 100% postratamiento y una especificidad de 100% y 97% respectivamente (11). En México, otro estudio comparó el TA, la serología y la prueba de ureasa para la detección de la infección por Hp, en el cual se demostró que el TA tiene una mayor sensibilidad y especificidad que las otras dos pruebas, de igual forma posee una exactitud diagnóstica equivalente a la prueba histológica

mediante Giemsa (12). Similares resultados se encontró en otra investigación que se realizó en el mismo país por Barriga A. y col. donde se registró una sensibilidad y especificidad del 100% cuando se comparó el TA con los resultados del estudio histopatológico de biopsias obtenidas por endoscopia (13). En Perú, Aguilar et al. evaluaron la utilidad del TA en el año 2004 mediante los kits fabricados por el Instituto Peruano de Energía Nuclear y se concluyó que los kits tenían una sensibilidad del 96.6% y especificidad del 100% utilizando cápsulas de urea marcada con ^{14}C (7).

Dada la alta prevalencia de esta bacteria y su rol patogénico para el desarrollo del cáncer gástrico tanto de tipo intestinal como difuso (14), se hace necesario disponer de métodos eficaces y sencillos para su detección, y para el control pos tratamiento. Un método como el TA, que sea no invasivo, no doloroso, rápido, sencillo, de bajo costo, que no precise de la experiencia de un médico patólogo y que no conlleve a riesgos ni efectos adversos, ya que la dosis de radiación que se administra es 0.3 rad/mCi, mucho menor a la radiación natural y al rango teratogénico para el feto (no obstante por prevención se sugiere no utilizarla en la edad pediátrica ni en gestantes) (15); conjuntamente la guía Maastricht del 2016 recomienda que a adultos jóvenes con síntomas dispépticos no investigada se utilice la estrategia de “*test and treat*” con pruebas no invasivas tales como el TA (14).

Por todo lo mencionado y tomando en cuenta que la prueba de este laboratorio en específico ha ingresado al mercado con precios bastante asequibles a la población general y que no tiene una validación en el Perú, consideramos que era necesario determinar la sensibilidad y especificidad diagnóstica que tiene esta prueba en pacientes peruanos y de esta forma obtener la confiabilidad necesaria para recomendar su utilización en la detección precoz de la infección por Hp.

El objetivo general del presente estudio fue validar la prueba del aliento con ^{14}C Urea Breath Test Kit (^{14}C -UBTK) de la marca EC® Headway como método diagnóstico de la infección por Hp en la Clínica Cayetano Heredia de Lima a través de objetivos específicos que incluyen determinar la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN además de estimar el rendimiento diagnóstico de la prueba mediante el análisis de la curva ROC.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo observacional, analítico, retrospectivo de corte transversal, donde el análisis fue secundario de una base de datos previa. La población estuvo constituida por los datos de 120 pacientes, siendo esta una cantidad suficiente para que un estudio de pruebas diagnósticas sea válido ya que se calculó la potencia estadística cuyo valor fue de 87.47%, con capacidad para detectar un cambio en la sensibilidad de 96.6% a 85% y en la especificidad de 100% a 75% usando una prueba binomial de dos colas. Para este cálculo se utilizaron datos de sensibilidad y especificidad reportados por Aguilar et al. en un estudio realizado en Perú en el año 2004 (7), así también se consideró una prevalencia de 47.63%, según lo reportado por Contreras et al. (4) y un nivel de significancia de 0.05.

Se coordinó con el Servicio de Gastroenterología de la CCH por medio del médico gastroenterólogo Alejandro Bussalleu para obtener los resultados de biopsia y TA de los pacientes que fueron atendidos en este servicio durante un período de 18 meses comprendidos entre marzo del 2016 y agosto 2017, los datos fueron seleccionados según cumplimiento de criterios de elegibilidad. Se incluyeron datos de pacientes mayores de edad, a quienes se les haya realizado una endoscopía digestiva alta (EDA) y TA el mismo día, que el TA se haya tomado

posterior a la endoscopia, que hayan tenido el resultado de biopsia gástrica tomada durante la endoscopia y el resultado del TA tomada con ^{14}C -UBTK de la marca EC® Headway. Así mismo, se excluyeron datos de pacientes que no hayan tenido resultados de alguna de estas dos pruebas o que tengan resultados del TA realizado con otra marca.

Es preciso señalar que la clínica tuvo las siguientes consideraciones antes de realizar la EDA y el TA, debido a que el Servicio de Gastroenterología tenía planteado hacer una validación interna con los kits del TA proporcionados por la empresa Shenzhen Zhonghe Headway Bio-Sci & Tech Co. de manera gratuita para que puedan ser utilizados en la clínica. Los pacientes ingresaban con la indicación médica de realizarse una EDA de manera ambulatoria por presentar síntomas dispépticos, en la cual se les tomó muestras de biopsia de antro y de cuerpo de la mucosa gástrica que fueron enviadas al Servicio de Patología, posteriormente se les realizó un breve cuestionario donde se verificó la no ingesta durante dos semanas previas de medicamentos inhibidores de bomba de protones, ni antibióticos ni antiácidos cuatro semanas antes; así mismo, que no estuviesen gestando o en la posibilidad de estarlo, que no hayan tenido cirugía gástrica previa y/o hemorragia digestiva alta activa y que se encontraran en ayunas durante 8 horas previas al procedimiento de endoscopia. A todos los pacientes que cumplían con estos requisitos, se les informó sobre el TA y luego de aceptar y bajo un consentimiento verbal se les realizó esta prueba gratuitamente en el laboratorio de la CCH utilizando un Kit de ^{14}C -UBTK de la marca EC® Headway; cada paciente tomó una cápsula que contenía $0.75\mu\text{Ci}$ de urea marcada con ^{14}C con 200 ml de agua, esperó de 15 a 25 minutos sin ingerir ningún tipo de alimento además de permanecer sentado y en silencio para finalmente soplar en la tarjeta colectora de aliento de 3 a 5 minutos con moderada intensidad hasta evidenciarse un cambio de coloración del indicador de melón a amarillo. Las tarjetas fueron analizadas por un mismo patólogo clínico utilizando el

dispositivo HUBT-20, el cual mostró como resultados negativo cuando se obtenía un valor entre 0-40 cpm, indeterminado 40-50 cpm y positivo mayor a 50 cpm (16). Por otro lado, las muestras de biopsia se enviaron al Servicio de Patología donde se les realizó cortes histológicos y coloración con hematoxilina-eosina, luego con un microscopio óptico a un aumento de 100X se revisó las láminas minuciosamente hasta visualizar bacilos Gram negativos curvados localizados en espacios intercelulares, en el interior o en la superficie epitelial de las glándulas gástricas (17), reportándose como prueba positiva o negativa.

Los datos fueron registrados en una ficha de recolección que incluía código alfa numérico de cada paciente, fecha, sexo, edad, resultado de biopsia (dicotómica) y resultado del TA (cualitativo y cuantitativo), los cuales además sirvieron para elaborar una base de datos en Microsoft Excel.

Se estimó los parámetros de validación diagnóstica de la prueba de aliento (cualitativa) tales como sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, Likelihood ratio (LR) +, LR- y tasa de correctamente clasificados. Además, el rendimiento diagnóstico del TA fue calculado utilizando la curva Receiver Operating Characteristic (ROC), cuyo estimador fue el área bajo la curva (Area Under Curve: AUC) y su intervalo de confianza (IC) al 95%; así mismo, los parámetros de validación fueron estimados según sexo y grupos etarios. Las características demográficas de la población de estudio, como edad y sexo fueron representadas en función al promedio y su desviación estándar y frecuencias absolutas y relativas, respectivamente. Finalmente, se realizó un análisis exploratorio ROC para redefinir el punto de corte del TA basado en la selección de valores de sensibilidad, especificidad y LR+; además se estimó el rendimiento de la prueba en calificación cualitativa y cuantitativa, las cuales fueron representadas en gráficos con el valor

AUC y su IC 95%. Todos los cálculos, construcción de tablas y gráficos se realizaron con el software STATA versión 14.

RESULTADOS

La población de estudio estuvo constituida por los resultados de 120 pacientes, de los cuales no se excluyó ninguno; siendo 70 (58.3%) mujeres. La edad promedio fue de 48.5 ± 13.8 años; en los varones de 51.5 ± 13.0 años y en las mujeres de 46.5 ± 14.0 años.

Los resultados obtenidos por el TA fueron positivos en el 49.1% del total y no se obtuvieron resultados en rango indeterminado; mientras que la biopsia gástrica fue positiva para detección de Hp en un 55.0%, con diferencias significativas ($p < 0.05$) (Ver Tabla N°1).

La validación de este test en comparación a los resultados obtenidos por la biopsia, permitieron estimar parámetros como sensibilidad, especificidad, valores predictivos, falsos positivos y negativos y otros parámetros adicionales que se muestran en la Tabla N°2.

El rendimiento total del TA fue evaluado usando el área bajo la curva (AUC) cuyo valor obtenido fue de 87.96% (Ver Gráfico N°1), indicativo de rendimiento diagnóstico bueno para el TA. Para evaluar el efecto generado por el sexo y la edad (la cual fue categorizada según el percentil 50), se realizó la estimación del AUC por sexo y grupo etario, encontrándose valores sin diferencias significativas (Ver Tabla N°3). Así mismo, fue evaluado utilizando sus resultados en escala numérica; se estimó el AUC cuyo valor fue de 88.45% (Ver Gráfico N°2) y también según sexo y grupos etarios, los cuales tampoco presentaron diferencias significativas (Ver Tabla N°4).

Finalmente, el análisis exploratorio en curva ROC para los resultados cuantitativos del TA comparados a la biopsia, permitió evidenciar que el mejor punto de corte (cut-off) que debería considerarse para el TA es 54.0; o sea, cualquier valor superior al señalado, debe reportarse como resultado positivo, incrementando de esta forma la especificidad hasta 94.44%, pero manteniendo el valor de la sensibilidad en 83.33%, correctamente clasificados de 88.33% y con un LR + y LR - de 15.00 y 0.18, respectivamente.

DISCUSIÓN

La prueba del aliento con ^{14}C -UBTK de la marca EC® Headway obtuvo una sensibilidad de 83.33% y una especificidad de 92.59%, lo que nos indica que de 100 pacientes, 17 no son diagnosticados adecuadamente pudiendo generar la pérdida de pacientes con la enfermedad; si bien los resultados obtenidos en este estudio llegan a ser mayores que el punto de corte, siendo este de 80%, los valores son bajos a comparación de otros trabajos de investigación, tales como el realizado en Perú por Aguilar et al., quienes reportan una sensibilidad del 96.6% y especificidad del 100% utilizando cápsulas de urea marcada con ^{14}C (7), teniendo en cuenta que la población de este estudio estuvo constituida por 31 pacientes; así también comparándolo con el estudio realizado en Hong Kong, donde utilizaron el mismo test del presente estudio, encontrando una sensibilidad de 96.5% y especificidad de 91,8% (10), cabe mencionar que fue un ensayo clínico realizado en 6 hospitales. El bajo valor de sensibilidad hallado en este trabajo puede ser explicado porque nosotros no pudimos verificar el cumplimiento del protocolo de investigación que siguió la clínica en la generación de los datos ya que nosotros realizamos un análisis de base secundaria. Del mismo modo, puede ser explicado a que la endoscopia se haya realizado en las 4 horas previas a la toma del TA generando un cambio de la presión parcial de oxígeno en la luz gástrica,

disminuyendo la actividad ureásica del Hp (10); así como también a una inadecuada preparación o a la toma tardía del TA cuando ya sucedió el vaciamiento gástrico de la urea (7). No obstante, el bajo valor de este resultado obtenido nos deja en la incertidumbre de que la causa haya sido por las explicaciones anteriormente mencionadas o porque el test utilizado en este estudio tenga limitaciones propias para el diagnóstico de la infección por Hp.

Se calculó también los valores de VPP y VPN siendo 93.22% y 81.97% respectivamente; lo cual nos indica que si la prueba saliese positiva tenemos un 93% de probabilidad que sea realmente positiva indicando infección por Hp, en contraste a que si la prueba saliese negativa existe un 81% de probabilidad que sea realmente negativa. Estos parámetros de precisión diagnóstica pueden variar según la prevalencia evidenciando que mientras mayor sea ésta, el VPP aumenta mientras que el VPN tiende a disminuir por haber un mayor número de personas enfermas (18).

El LR + hallado en la presente investigación es 11.25 mientras que el LR - 0.18, lo que indica que una persona con la enfermedad tiene 11 veces mayor probabilidad de recibir un resultado positivo, los valores obtenidos califican al TA con ¹⁴C-UBTK como excelente y bueno de forma respectiva. Debido al alto valor del LR + obtenido, podemos confirmar con certeza la presencia de enfermedad y con el bajo valor de LR - descartarla ya que estas razones de verosimilitud conforman otra herramienta utilizada para definir la precisión de una prueba diagnóstica, permitiendo un uso clínico más intuitivo y por los valores encontrados se puede afirmar que este test tiene un impacto altamente relevante en la utilidad clínica (19).

El valor obtenido de falsos positivos en este estudio es de 7.41%, que se puede atribuir a la presencia de microorganismos que también producen la enzima ureasa ubicados principalmente

en la orofaringe, esófago y en menor cantidad en estómago, tales como *Helicobacter heilmanni* y entre los que fueron reportados por Giovanni Brandi et al, se encuentran: *Streptococcus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Lactococcus cremoris*, *Gardenerella vaginalis*, *Enterococcus durans* y *Staphylococcus capitis urealiticum*, siendo este último el que posee la más fuerte actividad de la enzima ureasa (20), también se ha encontrado algunos hongos como *Cándida Krusei* y *Cándida Lypolitica* (21); se considera que la baja cantidad de falsos positivos que se obtuvo es debido al uso de cápsulas de gelatina que contienen urea marcada con ^{14}C las cuales pasan la orofaringe y esófago hasta llegar a la mucosa gástrica a diferencia del uso de ^{13}C que son ingeridas como solución contaminando la muestra por la flora bacteriana ubicada en la orofaringe y de esta manera afectando el resultado, así lo menciona Ohara et al. en un estudio realizado en Japón con urea marcada con ^{13}C en solución (22, 23).

De la misma manera se halló una tasa de falsos negativos de 16.67%, que podría ser explicado por una inadecuada preparación previa a la realización de la prueba (como el empleo de antibióticos, antagonistas H₂, bismuto o inhibidores de la bomba de protones, a pesar de haber sido motivo de exclusión en el estudio) y teniendo en cuenta que en nuestro país la población adquiere medicamentos sin receta, hace que sea más propensa que se obtenga un resultado incorrecto e incluso se genere resistencia a los medicamentos que son prescritos para el tratamiento de esta infección; también se le puede atribuir a la toma del TA a un paciente con hemorragia reciente o activa del tracto gastrointestinal superior (7).

El valor obtenido de AUC para la evaluación del rendimiento del TA en calificación cualitativa en 0.8796 cataloga a esta prueba como un test bueno porque se encuentra dentro de los rangos de

0.75 a 0.9; así como el valor obtenido de 0.8845 para la calificación cuantitativa, siendo el cálculo de este último muy importante para evitar el sesgo de intervalo.

En el presente estudio se consideró 50 cpm como punto de corte para el diagnóstico de la infección, sin embargo con los resultados obtenidos se observa que un valor de 54 cpm o más se asocia con mayor exactitud diagnóstica, obteniendo de esta forma una sensibilidad de 83.33% y un aumento en la especificidad a 94.44%, similares resultados se encontraron en un estudio realizado por Olga Hegedus y col. quienes al elegir un nivel de corte en la brecha entre 25 y 58 cpm, aumentaron la sensibilidad y especificidad al 100% utilizando Heliprobe (24).

Dentro de las limitaciones del estudio se considera el haber realizado un análisis secundario de base de datos ya que no hubo ningún control en el transcurso de la recolección, proceso y generación de la base de datos, lo cual dificulta el análisis e interpretación de los resultados.

CONCLUSIONES

La prueba con ^{14}C -UBTK de la marca EC® Headway resultó ser un test bueno como método diagnóstico de la infección por Hp pero con valores de sensibilidad bajos en comparación a otros estudios, lo que nos indica tomar el test con cautela.

Se sugiere que toda prueba de diagnóstico rápido que ingresa al mercado nacional y sea de uso en humanos sea validada antes de su uso, ya que los parámetros de precisión diagnóstica de estas pueden variar por características sociodemográficas y que estos estudios se realicen con diseño prospectivo para evitar la limitación que se tuvo en el presente trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores declaran que existe un potencial conflicto de interés de tipo financiero por parte del representante de Hospicare S.A.C., quien proporcionó de forma gratuita los kits del TA para su validación.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Jaime Rosales, Dr. César Salinas, Dr. Manuel Ojeda. Lic. Nataly Ojeda.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbinteanu-Braticevici C. *Helicobacter pylori* infection: old and new. *Journal of Medicine and Life*. 2017; 10(2):112-7.
2. Everhart J. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter Pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2000; 29(3): 559-72.
3. Castillo O, Maguiña J, Benites H, Chacaltana A, Guzmán E, Dávalos M, y col. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos de consulta externa de la Red Rebagliati (EsSalud), Lima, Perú, en el período 2010-2013. *Rev Gastroenterol Perú*. 2016; 36(1): 49-55.
4. Contreras J, Soca C, Gómez J. Comparación de hallazgos histológicos de biopsias gástricas en un hospital de tercer nivel y una clínica particular según sexo y grupo etario [tesis]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017.
5. León R, Recavarren S, Ramírez A, Gilman R. The Peruvian contribution to the knowledge of the role of *Helicobacter pylori* infection in the genesis of gastric premalignant lesions that predispose to gastric cancer. *Gastroenterology*. 2008; 134 (3): 894.
6. Wong F, Rayner-Hartley E, Byme M. Extraintestinal Manifestations of *Helicobacter pylori*: A concise review. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(34): 11950-61.
7. Aguilar C, Saavedra P, Mendoza G, Bussalleu A, Cok J, Martínez F, y col. 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. *Rev Gastroenterol Perú*. 2007; 27: 172-6.
8. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, y col. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: Meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(4): 1305-14.
9. Pérez M, Albillos A, Ortiz J. La prueba del aliento con urea marcada para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* [Internet]. 1998 Nov [Citado 2017 Nov 29]; 17(6): 455-67. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-medicina-nuclear-e-125-articulo-la-prueba-del-aliento-con-13006295>

10. Nuclear Medicine Department of Beijing Union Hospital of the Chinese Academy of Medical Sciences. ¹⁴C Urea Breath Test Kit Clinical Study Plan. Clinical Pharmacology Research Center of Beijing Union Hospital. 1999 Sep: 10-7.
11. Gisbert J, Ducons J, Gomollón F, Domínguez-Muñoz J, Borda F, Miño G, y col. Validación de la prueba del aliento con ¹³C-urea para el diagnóstico inicial de la infección por *Helicobacter pylori* y la confirmación de su erradicación tras el tratamiento. Rev Esp Enferm Dig. 2003; 95(2): 115-20.
12. Alarcón G, Vázquez G, De la Cruz E, Abarca M, Leyva E, Delgado F, y col. Un análisis comparativo entre prueba del aliento, serología y prueba de ureasa rápida para la detección de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes mexicanos con dispepsia no investigada. Rev Gastroenterol Mex. 2011; 76(4): 322-9.
13. 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.
14. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Gisbert J, Kuipers E, Axon A, y col. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2016; 0:1-25.
15. Bentur Y, Matsui D, Koren G. Safety of ¹⁴C-UBT for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in pregnancy. Canadian Family Physician. 2009; 55: 479-80.
16. Shenzhen Zhonghe Headway Bio-Sci & Tech Co. Clinical Test Report of Medical Device. Guangzhou Red Cross Hospital. 2007 Nov: 6-8.
17. Ledesma Z, Gutiérrez B, Cirión G, Lemus M, Sanabría J, Romero T et al. Diagnóstico histológico de la infección por *Helicobacter pylori* en Pinar del Río, Cuba. VacciMonitor. 2010; 19(2): 1-2.
18. Leeftang M, Rutjes A, Reitsma J., Hooft L, Bossuyt P. Variation of a test's sensitivity and specificity with disease prevalence. CMAJ. 2013; 185(11): 537-44.
19. Bravo S, Cruz J. Estudios de exactitud diagnóstica: Herramientas para su interpretación. Rev Chil Radiol. 2015; 21(4): 158-64.
20. Espinoza V, Tabori H, Meza C, Bussalleu A, Vásquez L, Aguilar V, y col. Validación del test rápido de la ureasa para la detección del *Helicobacter pylori* en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú. Rev. Gastroenterol. Perú. 2017; 37(1): 53-7.
21. Gurbuz AK, Ozel AM, Narin Y, Yazgan Y, Baloglu H, Demirturk L. Is the remarkable contradiction between histology and ¹⁴C urea breath test in the detection of *Helicobacter pylori* due to false-negative histology or false-positive ¹⁴C urea breath test? J Int Med Res. 2005; 33(6): 632-40.
22. Oztürk E, Yeşilova Z, Ilgan S, Arslan N, Erdil A, Celasun B, y col. 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(11): 1457-62.
23. Ohara S, Kato M, Asaka M, Toyoto T. Studies of ¹³C-urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Japan. J Gastroenterol. 1998; 33(1): 6-13.
24. Hegedus O, Rydén J, Rehnberg A, Nilsson S, Hellström P. Validated accuracy of a novel urea breath test for rapid *Helicobacter pylori* detection and in-office analysis. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2002; 14(5): 1-8.

TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla N°1: Resultados obtenidos por la biopsia y el TA

Prueba de aliento, n (%)	Biopsia dicotómica, n (%)		
	Negativo	Positivo	Total
Negativo	50 (41.7)	11 (9.2)	61 (50.9)
Positivo	4 (3.3)	55 (45.8)	59 (49.1)
Total	54 (45)	66 (55)	120 (100)
p-valor*	<0.001		

*Chi-cuadrado de Pearson de dos colas

Tabla N°2: Parámetros de validación diagnóstica para el TA

Parámetro	Valor estimado (%)
Sensibilidad	83.33
Especificidad	92.59
Valor predictivo positivo	93.22
Valor predictivo negativo	81.97
Tasa de falsos positivos	7.41
Tasa de falsos negativos	16.67
Correctamente clasificados	87.50
Cociente de Probabilidad para un test positivo (LR+)	11.25
Cociente de Probabilidad para un test negativo (LR-)	0.18

LR: Likelihood ratio

Tabla N°3: Rendimiento del TA con calificación cualitativa

Categoría	N	AUC	Error estándar	IC95	p-valor*
Total	120	0.8796	0.0293	0.8222- 0.9370	
Varón	50	0.8990	0.0436	0.8136- 0.9845	0.623
Mujer	70	0.8708	0.0374	0.7976- 0.9441	
≤50 años	68	0.8731	0.0396	0.7955- 0.9508	0.808
>50 años	52	0.8876	0.0443	0.8007- 0.9744	

AUC: Area under curve

*Chi cuadrado de Pearson de dos colas

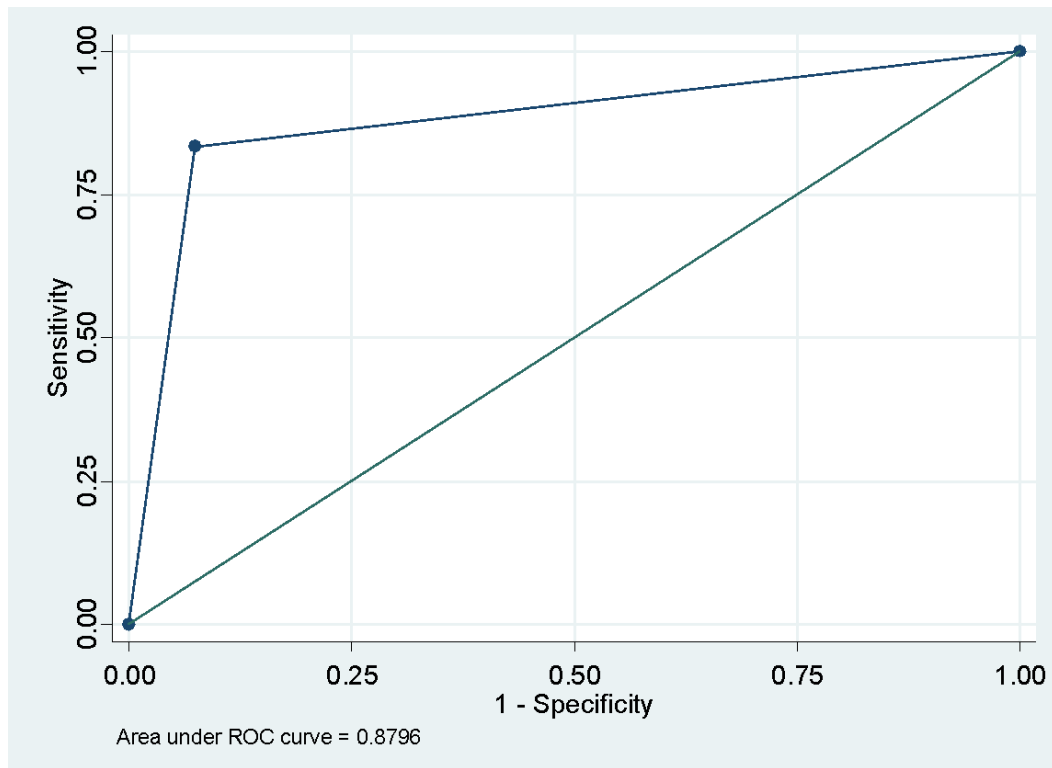


Gráfico N°1: Evaluación del rendimiento del TA en calificación cualitativa

Tabla N°4: Rendimiento del TA con calificación cuantitativa

Categoría	N	AUC	Error estándar	IC95	p-valor*
Total	120	0.8845	0.0331	0.8196- 0.9495	
Varón	50	0.9343	0.0400	0.8558- 1.0000	0.215
Mujer	70	0.8567	0.0482	0.7623- 0.9511	
≤50 años	68	0.8710	0.0462	0.7803- 0.9616	0.560
>50 años	52	0.9085	0.0450	0.8204- 0.9967	

AUC: Area under curve

*Chi cuadrado de Pearson de dos colas

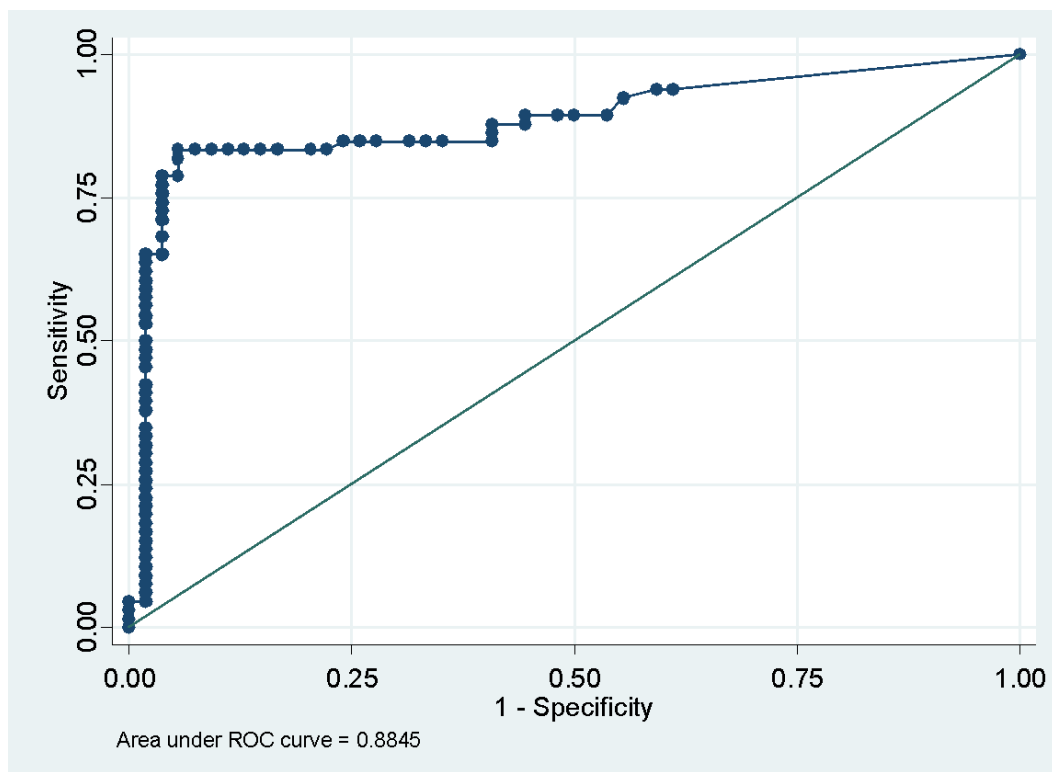


Gráfico N°2: Evaluación del rendimiento del TA en calificación cuantitativa

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Código	Fecha	Sexo	Edad (años)	Resultado Biopsia (cualitativa dicotómica)	Resultado TA (cualitativo)	Resultado TA (cuantitativo)

Observaciones:

- Sexo: 0 (Masculino) 1 (Femenino)
- Resultado Biopsia cualitativa dicotómica: 0 (Negativo) 1 (Positivo)
- TA cualitativo: 0 (Negativo) 1 (Positivo) 2 (Indeterminado)