



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

**VALIDACIÓN DEL TEST DEL ALIENTO CON CARBONO 13 PARA EL  
DIAGNÓSTICO DE *Helicobacter pylori***

**Diagnostic accuracy of urea breath test for *Helicobacter pylori* infection**

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

ALUMNOS(S):

Grazia María Bernui Vigo

Lorena Alexandra Del Aguila Gamarra

Maria Fatima Sanes Guevara

**LIMA - PERÚ**

**2020**



**Asesores:**

Dr. Ricardo Prochazka Zárate

Dr. Alejandro Bussalleu Rivera

**Dedicatoria, agradecimientos y fuente de financiamiento:**

Agradecemos especialmente al Dr. Alejandro Bussalleu y al Dr. Ricardo Prochazka por toda la paciencia y dedicación que pusieron en este trabajo y al Servicio de Gastroenterología del Hospital Cayetano Heredia. Asimismo, al Dr. Cárcamo por apoyarnos con la realización de este proyecto y al Sr. Fedor Urdanegui Cabrejos quien facilitó el set de pruebas del test del aliento con carbono 13 al servicio para beneficio de los pacientes. Por último, a nuestros padres por apoyarnos a lo largo de nuestra carrera y ayudarnos a cumplir nuestras metas.

**Declaración del autor:**

Los autores de este estudio declaran no tener conflictos de intereses.

## **Tabla de contenidos**

Resumen .....	1
Summary .....	2
Introducción .....	3
Materiales y métodos .....	8
Resultados .....	11
Discusión.....	13
Conclusiones .....	18
Referencias bibliográficas.....	19
Tablas, gráficos y figuras .....	23

## **Resumen**

Introducción: La infección por *H. pylori* tiene alta prevalencia a nivel mundial y predispone al desarrollo de múltiples enfermedades, de ahí su importancia para una detección precoz. El Test del aliento con Carbono 13 es un método no invasivo propuesto para el diagnóstico inicial en menores de 45 años sin factores de riesgo y para seguimiento del tratamiento.

Objetivo: Validar el test del aliento con carbono 13 como método diagnóstico no invasivo para la infección por *H. pylori* en una población peruana a través de la determinación de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, likelihood ratio positivo y negativo y utilidad diagnóstica.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio transversal y descriptivo sobre una base de datos secundaria del Servicio de Gastroenterología del Hospital y Clínica Cayetano Heredia de noviembre de 2017 a agosto de 2018. Se incluyeron a pacientes mayores de 18 años sometidos a una endoscopia digestiva alta.

Resultados: Se halló una sensibilidad de 90.3% (IC 95% 0.81-0.96), especificidad de 82.5% (IC 95% 0.67-0.93), valor predictivo positivo y negativo de 90.3% y 82.5% y likelihood ratio positivo y negativo de 5.16 y 0.12, respectivamente. El área bajo la curva ROC fue 0.88 (IC 95%: 0.80 - 0.96).

Conclusión: El test del aliento con carbono 13 es una prueba no invasiva con una validez y rendimiento aceptables para el diagnóstico de infección gástrica por *H. pylori*. Sin embargo, se necesitan más estudios con mayor tamaño muestral para que sea propuesto como el método diagnóstico no invasivo de elección.

**Palabras clave:** test del aliento, *Helicobacter pylori*, patrón de oro, biopsia gástrica

## Summary

Background: *H. pylori* infection has high prevalence worldwide and plays an important role in the development of multiple diseases, therefore it is important its early diagnosis. The C13 urea breath test is a non-invasive and simple test for *H. pylori* diagnosis, particularly for patients younger than 45 years old with no risk factors, and follow-up of bacteria eradication.

Objective: This study aims to validate the C13 urea breath test for *H. pylori* infection diagnosis in Peruvian patients by the determination of its sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and likelihood ratio, and diagnostic utility.

Methods: We conducted a transversal and descriptive study about a secondary database of the Gastroenterology Department in Hospital Cayetano Heredia and Clínica Cayetano Heredia from November 2017 to August 2018. We included all patients aged over 18 years old who were scheduled for an endoscopy with gastric biopsy.

Results: We found a sensitivity of 90.3% (CI 95% 0.81-0.96), a specificity of 82.5% (CI 95% 0.67-0.93), a positive predictive value of 90.3%, a negative predictive value of 82.5%, and a positive and negative likelihood ratio of 5.16 y 0.12, respectively. The area under the ROC curve was 0.88 (CI 95%: 0.80 - 0.96).

Conclusions: The C13 urea breath test is a non-invasive test with adequate validity and diagnostic accuracy for the diagnosis of gastric *H. pylori* infection. Nevertheless, in order to be proposed as the best test for non-invasive diagnosis of *H. pylori* infection more studies with a greater sample should be conducted.

**Palabras clave:** C13 urea breath test, *Helicobacter pylori*, gold standard, gastric biopsy

## **Introducción**

El *Helicobacter pylori* es una bacteria gram negativa, espiralada que se encuentra en la superficie luminal del epitelio gástrico y que induce inflamación crónica de la mucosa superficial y profunda (1). Suele contraerse en los primeros años de vida; sin embargo, puede ocurrir a cualquier edad (2) y persistir por muchos años si no es manejada con un tratamiento específico (1).

Esta es una de las infecciones crónicas más comunes (2), con una prevalencia mayor del 50% a nivel mundial (1). En países desarrollados, la prevalencia varía entre 10-30%, a diferencia de los países en vías de desarrollo en los que se encuentra alrededor del 80%. Se ha encontrado una fuerte asociación de la infección a mayor edad, mayor número de hermanos, infección en uno de los padres y a menor nivel socioeconómico, sobre todo en condiciones de pobreza durante la infancia (1–3). En el Perú, la prevalencia de la enfermedad difiere entre estratos socioeconómicos, siendo de 58,7% en los niveles medio-alto y más del 80% en el nivel bajo (4,5).

La colonización de esta bacteria en la mucosa gástrica predispone, principalmente, al desarrollo de enfermedades del tracto gastrointestinal superior y extra digestivas (3). Entre las más comunes están la gastritis aguda y crónica, úlceras gástricas o duodenales, cáncer gástrico y linfoma tipo MALT (1,3). La Organización Mundial de la Salud ha determinado a esta bacteria como un carcinógeno tipo I, considerándola como el factor de riesgo más potente para desarrollar adenocarcinoma gástrico (6). Así mismo, existen estudios que sugieren su asociación a enfermedades crónicas extra gástricas, por lo que su erradicación sería un factor protector para evitar severidad y complicaciones (7). El riesgo de

presentar alguna de estas enfermedades varía según la población, el huésped, factores ambientales, factores de virulencia de la bacteria, severidad y patrón de la gastritis. Sin embargo, la mayoría de infecciones por *Helicobacter pylori* se comportan como una condición asintomática, generando una demora en su diagnóstico y tratamiento y por lo tanto aumentando el riesgo de complicaciones. El impacto que tiene el diagnóstico precoz de esta infección en la salud y en el pronóstico de los pacientes ha llevado a que en el último reporte de consenso de Kyoto sobre la gastritis por *Helicobacter pylori*, se recomienda que todo paciente con la infección, tenga o no sintomatología, reciba tratamiento para la erradicación de la misma (8).

Por otro lado, el tratamiento de la infección no siempre evita o cura las complicaciones. La erradicación de la bacteria conlleva a la remisión de úlceras duodenales en más del 80% de los pacientes cuyas úlceras no fueron causadas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos, permite la regresión de la mayoría de los linfomas MALT gástricos localizados y reduce la progresión de la gastritis atrófica. Sin embargo, existe escasa evidencia de que revierta la atrofia de la mucosa o metaplasia intestinal ya generada. Por dichos hallazgos, no se puede concluir que la eliminación de *Helicobacter pylori* disminuye el riesgo de cáncer gástrico una vez producida la atrofia o metaplasia intestinal, concluyendo que el máximo beneficio del tratamiento se da antes de este estadio (1,9).

El riesgo de cronicidad y de complicaciones irreversibles en la salud hace que la confirmación de la erradicación de la infección después de un tratamiento adecuado sea algo imprescindible dentro de la evaluación integral del paciente diagnosticado

con esta condición; por lo que la implementación de un test no invasivo dentro del protocolo habitual sería sumamente ventajosa.

Siendo un problema de salud pública de alta prevalencia a nivel mundial, es necesario el diagnóstico temprano y efectivo de la infección por *Helicobacter pylori*, con el objetivo de un mejor manejo de la misma, de los síntomas y de la progresión a complicaciones. Se requieren métodos sensibles y específicos, pero también costo efectivos, fácilmente disponibles, rápidos y no invasivos. Desde el descubrimiento de la bacteria, se han venido desarrollando diversas pruebas diagnósticas que pueden dividirse en invasivas y no invasivas, cada una con limitaciones y ventajas (10). La elección de una de ellas depende de su costo-efectividad y circunstancias clínicas que presente el paciente.

En pacientes jóvenes que presenten síntomas de dispepsia sin signos de alarma (pérdida de peso, disfagia, sangrado gastrointestinal, vómitos persistentes), lo recomendable es el uso de técnicas no invasivas. Por otro lado, las técnicas invasivas se usan en aquellos pacientes con algún factor de riesgo, inicio de síntomas en pacientes mayores de 45 o aquellos que no responden a terapia (8,10).

El *Patrón de Oro* para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* es el estudio histológico de biopsia gástrica, la cual es una técnica invasiva que depende del operador y de la técnica que éste use, además de presentar riesgos inherentes a la toma de la muestra (11,12). Aunque el uso de inmunohistoquímica ha disminuido la tasa de variación interobservador y es más rápida que la histología convencional, durante los últimos años se ha debatido la necesidad de usarlas rutinariamente debido a su costo-efectividad (12).

Uno de los métodos no invasivos más confiables para el diagnóstico de *Helicobacter pylori*, es el test del aliento con carbono 13. Este es un método no invasivo, seguro y simple, que se puede usar tanto para el diagnóstico inicial como para la confirmación de la erradicación de la bacteria luego del tratamiento (11,12). Estudios han demostrado una alta sensibilidad (mayor del 95%) y especificidad (entre 90 -100%) de esta prueba en adultos debido a que estudia toda la superficie de la mucosa gástrica (13). Las ventajas de este test son notorias: es bien tolerado, fácil de realizar, útil en pacientes con comorbilidades que contraindiquen procedimientos endoscópicos, no es operador-dependiente y sus resultados son casi inmediatos. Así mismo, un resultado positivo en esta prueba, indica una infección actual y la necesidad de tratamiento (13). Estas características las comparte con el Carbono 14; sin embargo, la principal diferencia entre ambos es que el Carbono 13 es un isótopo estable; es decir, no es un isótopo radioactivo, por lo que es una herramienta segura, repetible, y puede usarse en embarazadas y niños mayores de 6 años, aunque en estos últimos los criterios diagnósticos no se han establecido totalmente y los resultados para determinar su especificidad y sensibilidad han sido heterogéneos (13,14).

El test del aliento con carbono 13 se basa en la capacidad de producción de ureasa del *Helicobacter pylori*, la cual es una enzima que permite hidrolizar la urea marcada con carbono 13, desdoblándola en amonio y dióxido de carbono marcado. Este último se absorbe a través de la mucosa del estómago y llega al torrente sanguíneo hasta llegar a los pulmones donde se excreta a través del aire espirado y es ahí donde es detectado (15–17). En este mismo mecanismo se basa la prueba de carbono 14. Para diferenciar ambas se usa el espectrómetro de masas, el cual usa el

peso molecular del tipo de carbono usado (45 para el carbono 13 y 46 para el carbono 14) para dar el resultado (14).

En el Perú, se continúa usando el carbono 14, el cual es un isótopo radioactivo por lo que su uso es controversial en niños y embarazadas (10,13,18–20). Existen dos trabajos de investigación realizados por la Universidad Peruana Cayetano Heredia sobre carbono 14, donde Aguilar et al. obtiene una sensibilidad de 96.6% y especificidad de 100% y Chávez et al 83.33% y 92.59% respectivamente (21,22). Lamentablemente, el test del aliento con carbono 13, a pesar de ser una herramienta de gran utilidad, no se puede utilizar rutinariamente en la práctica clínica al no estar validado en este país.

El presente estudio tiene como objetivo general validar el test del aliento con carbono 13 Urea [<sup>13</sup>C] Breath Test Kit fabricado por Shenzhen Zhonghe Headway Bio-Sci & Tech Co., Lt. como método diagnóstico no invasivo para la infección por *Helicobacter pylori* en una población peruana a través de la determinación de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y utilidad diagnóstica del mismo.

## **Materiales y métodos**

Se realizó un estudio transversal y descriptivo acerca de una base de datos secundaria recopilada por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Cayetano Heredia y Clínica Cayetano Heredia de noviembre de 2017 a agosto de 2018. En este estudio, se incluyeron los pacientes mayores de 18 años que fueron sometidos a una endoscopia digestiva alta con toma de biopsia gástrica en dichos establecimientos de salud.

Por otro lado, se dejaron fuera de este estudio a todos los pacientes que consumieron antibióticos dentro del último mes previo al procedimiento, usaron inhibidores de bomba de protones en las últimas dos semanas o compuestos de bismuto en las últimas cuatro semanas y que presentaron algún episodio de sangrado intestinal en las últimas cuatro semanas para reducir la posibilidad de que pudiesen disminuir la carga bacteriana y ocasionar falsos negativos en el test del aliento (8).

En dicha base de datos, se incluyen datos generales de los pacientes como edad, sexo, endoscopias previas, tratamiento previo para *Helicobacter pylori*, uso de antibióticos en el último mes, uso de compuestos de bismuto en el último mes, uso de inhibidores de bomba de protones en las últimas dos semanas, medicamentos que consume el paciente al momento de la endoscopia y del test del aliento, asimismo el reporte patológico de la biopsia gástrica.

Para la recolección de esta base de datos, se enrolaron a los pacientes del Servicio de Gastroenterología de ambas instituciones con indicación de endoscopia con toma de biopsia gástrica por su médico tratante entre 1 a 2 horas previas a este procedimiento.

Se usó el test del aliento Urea [<sup>13</sup>C] Breath Test Kit fabricado por Shenzhen Zhonghe Headway Bio-Sci & Tech Co., Ltd y se siguieron las indicaciones de fábrica para su aplicación. Se usó este producto en específico debido a que fue ofrecido por un proveedor del servicio de Gastroenterología de la institución donde se trabajó para determinar utilidad del mismo y la decisión de la compra. Todos los pacientes sometidos a este test se encontraban con el estómago vacío (mínimo 2 horas de ayuno). Primero, se obtuvo una muestra de aliento en la bolsa control, la cual fue sellada herméticamente y rotulada como “control”. Luego, se administró a los pacientes una cápsula de urea [<sup>13</sup>C] con 100 ml de agua y se les solicitó que permanecieran en reposo por 30 minutos. Pasado este tiempo, se obtuvo la segunda muestra de aliento en una segunda bolsa, la cual fue sellada herméticamente y rotulada como “prueba”.

Estas dos bolsas con aliento fueron sometidas a la máquina analizadora del test del aliento donde se obtuvo el valor DOB (*delta over baseline*) que representa la abundancia de carbono 13 en la bolsa “prueba” menos la abundancia de carbono 13 en la bolsa “control” sobre la abundancia natural de carbono 13 por mil. Un DOB mayor o igual a 4.0 fue considerado como positivo.

Posteriormente, los pacientes fueron sometidos a la endoscopia donde se obtuvieron muestras de cuerpo y antro gástrico. Los detalles patológicos de dichas muestras incluyen información sobre la abundancia de la bacteria en el tejido (1 cruz, 1 - 20 bacterias por campo; 2 cruces, 21 - 100 bacterias por campo; y 3 cruces, más de 100 bacterias por campo), el grado de inflamación (superficial o profunda), el grado de actividad, que es la presencia de polimorfonucleares en la lámina propia (leve,

moderada, severa o ausente), el daño mucinoso y la presencia de metaplasia intestinal o displasia.

El análisis de datos se realizó con el programa Stata versión 15 (StataCorp., US). Se describieron las características demográficas de la población como edad y sexo en función al promedio y frecuencias absolutas y relativas respectivamente. Se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo del estudio y para determinar la eficiencia de la prueba se usó el coeficiente de verosimilitud (likelihood ratio) positivo y negativo. Además, se graficó la curva Receiver Operating Characteristic (ROC) con todos los posibles puntos de corte en la base de datos, con lo que se determinó el mejor punto basado en la selección de valores de sensibilidad, especificidad y likelihood ratio; y se evaluó el poder diagnóstico a través del área bajo la misma y su intervalo de confianza al 95%. Finalmente, se utilizó una regresión logística ordinal para evaluar si un mayor valor de DOB en el test del aliento se relaciona a una mayor densidad de *Helicobacter pylori* en la lectura histopatológica.

El trabajo de investigación fue aprobado por el Comité Institucional de Ética (CIE) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

## Resultados

La base de datos analizada incluye un total de 124 pacientes, de los cuales 112 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Del total analizado, 85 fueron mujeres (75.9%) y 27 hombres (24.1%). La edad global promedio es de 53 (DS: 13.5 años, rango de 18 a 79 años). Un total de 48 pacientes (42.9%) reportó al menos una endoscopia previa y 91 pacientes (81.3%) refirieron nunca haber recibido tratamiento previo para infección por *Helicobacter pylori* (HP).

Teniendo como punto de corte para considerar test del aliento positivo a un DOB de 4, según las recomendaciones del fabricante, 72 (64.3%) pacientes fueron positivos y 40 (35.7%) negativos (Tabla 1). A partir de los resultados anteriores, se halló una sensibilidad de 90.3% (IC 95% 0.81-0.96) y una especificidad de 82.5% (IC 95% 0.67-0.93), valor predictivo positivo de 90.3% (IC 95% 0.81-0.96), valor predictivo negativo de 82.5% (IC 95% 0.67-0.93), likelihood ratio positivo (LR+) de 5.16 (IC 95% 2.62-10.15) y likelihood ratio negativo (LR-) de 0.12 (IC 95% 0.057-0.241).

Según el resultado histológico de las biopsias gástricas (Tabla 2), 72 (64.3%) pacientes son positivos para infección por HP y 40 (35.7%) son negativos. De los resultados positivos, la mayoría fueron valorados en 2 cruces (54.2%) según la cantidad de bacterias por campo. Además, 75 (67.0%) de las biopsias evidenciaron actividad de la enfermedad (Tabla 3). Por otro lado, 71 (63.4%) biopsias concluyeron que existía la presencia de daño mucinoso, 37 (33.0%) metaplasia y 7 (6.3%) displasia (Tabla 4). Se evidencia que la mayoría de alteraciones están presentes en las biopsias con resultado positivo para *H. pylori*.

La mediana de DOB global fue de 8.73 (RIC: 27.58 - 0.90) en los pacientes con test del aliento positivo. En los pacientes con biopsia positiva para *H. pylori*, se obtuvo una media del DOB en 23.95 (DS 21.02) y una mediana del mismo en 18.98 (RIC: 8.41 - 32.06). Por otro lado, en los pacientes con biopsia negativa para *H. pylori* se obtuvo una media del DOB en 5.04 (DS 14.76) y una mediana del mismo en 0.59 (RIC -0.29 - 3.35).

Para evaluar la exactitud diagnóstica de la prueba, se halló los resultados verdaderos del total de pacientes estudiados (pacientes con test del aliento positivo y biopsia positiva), con un resultado de 87.5%.

La utilidad diagnóstica de la prueba en estudio fue evaluada mediante el área bajo la curva ROC cuyo valor obtenido fue de 0.88 (IC 95%: 0.80 - 0.96). Además, el análisis exploratorio en la curva graficada permitió determinar la sensibilidad y especificidad de cada posible punto de corte de DOB en la base de datos y se determinó como mejor valor a un DOB de 4.8 con una sensibilidad de 90.3%, especificidad de 82.5%, correctamente clasificados de 87.5%, y LR+ y LR- de 5.16 y 0.12 respectivamente.

Finalmente, se realizó una regresión logística ordinal para evaluar si un mayor valor de DOB en el test del aliento se relaciona a una mayor densidad de *Helicobacter pylori* en la lectura histopatológica de la muestra de biopsia gástrica (mayor número de cruces). Se halló un OR de 1.05 (IC 1.03-1.07) con un  $p < 0.0001$ , lo cual indica que el riesgo de aumentar 1 cruz por cada unidad de DOB es de 5%.

## Discusión

El test del aliento con Carbono 13 es un método no invasivo de gran utilidad para determinar la infección y erradicación de *Helicobacter pylori*. Sin embargo, en el Perú no se han realizado estudios para la validación de esta prueba.

En este estudio se determinó la sensibilidad y especificidad del test del aliento con Carbono 13 comparándolo con el *Patrón de Oro* para el diagnóstico de *Helicobacter pylori*: la endoscopia con toma de biopsia gástrica. Se obtuvo una sensibilidad de un 90.3% y una especificidad de un 82.5%, lo que indica que de 100 pacientes enfermos, 10 no son diagnosticados adecuadamente. Estos cálculos son menores a los hallados en otros estudios a nivel internacional; Abd Rahim et al concluyó en un meta análisis en población asiática una sensibilidad y especificidad resumen de 97% y 96% respectivamente (23); D Ling et al determinó en una revisión sistemática una sensibilidad y especificidad de 98% y 95% respectivamente (24). Los menores valores encontrados en este trabajo pueden ser explicados por el limitado tamaño de muestra de la población o al posible incumplimiento del protocolo de toma de muestras, lo cual no pudo ser verificado por ser una base de datos secundaria.

Estos resultados también fueron inferiores a los obtenidos con el test del aliento con Carbono 14 en este país: sensibilidad y especificidad de 96.6% y 100% hallado por Aguilar et al en el 2007 con 31 pacientes (21) y 83.3% y 92.6% respectivamente hallado en un proyecto de tesis de la Universidad Peruana Cayetano Heredia realizado en el 2019 con 120 pacientes (22). Asimismo, en estudios internacionales

reportan una sensibilidad entre 92 – 96% y especificidad alrededor del 91% para el test del aliento con carbono 14 (13,25).

Comparando los resultados de este estudio con los mencionados, se podría recomendar al test del aliento con carbono 13 como una alternativa adecuada para los pacientes en los que el uso de carbono 14 es controversial por las posibles consecuencias de la exposición a radiación que conlleva (embarazadas y niños), ya que la validez diagnóstica de este último aparenta ser mayor a la de la prueba analizada en el presente estudio. Sin embargo, estudios internacionales con mayores tamaños de muestra evidencian una validez diagnóstica del test del aliento con carbono 13 comparable y en algunos casos superior a la del carbono 14, por lo que se la podría proponer como de elección para el diagnóstico no invasivo de *Helicobacter pylori* en caso de demostrarse su equivalencia o superioridad en estudios nacionales con mayor tamaño muestral. Cabe destacar que los valores hallados en el presente estudio se sujetan a un intervalo de confianza amplio y en una muestra de mayor tamaño estos valores podrían incrementar y ser comparables a los hallados internacionalmente con grandes poblaciones.

El valor predictivo positivo y negativo de la prueba fue de 90.3% y 82.5% respectivamente, lo cual indica que un resultado positivo de la prueba implica un 90% de probabilidad de que el paciente tenga realmente la infección y de ser negativo implica un 82% de probabilidad de que el paciente sea sano. Es importante tomar en cuenta que estos valores varían de acuerdo a la prevalencia por lo que en la población peruana, al tener una alta prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*, el VPP tiende a ser mayor y el VPN menor.

El coeficiente de verosimilitud (likelihood ratio) positivo y negativo fueron de 5.16 y 0.12 respectivamente, indicando que una persona enferma tiene 5 veces mayor probabilidad de tener un test del aliento positivo. Estos resultados evidencian que la prueba estudiada tiene una utilidad buena para cambiar la probabilidad pre-test de infección por *Helicobacter pylori* y por lo tanto permiten confirmar o descartar la presencia de enfermedad en un escenario clínico.

Los resultados verdaderos representan el 87.5% del total, indicando una exactitud diagnóstica considerable. Los falsos positivos representan el 6.25% del total, lo cual podría deberse a la presencia de otros microorganismos productores de la enzima ureasa a lo largo del tracto digestivo tales como *Helicobacter heilmanni*, *Streptococcus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Lactococcus cremoris*, *Gardenerella vaginalis*, *Enterococcus durans* y *Staphylococcus capitis urealiticum* (26). Además, este resultado podría estar influenciado por la limitación del diagnóstico en la toma de biopsia endoscópica referente al patrón en parches que puede adoptar la infección por *Helicobacter pylori* y por ende existir la posibilidad de no ser detectado por la biopsia y sí por el test del aliento que involucra a toda la mucosa gástrica. Finalmente, podría estar en relación a la falta de verificación del cumplimiento de criterios de exclusión e inclusión al momento de construir la base de datos secundaria, ya que la ingesta de ciertos medicamentos como antibióticos, inhibidores de la bomba de protones, bismuto, entre otros pueden disminuir la probabilidad de obtener un resultado positivo en la prueba estudiada (8).

El área bajo la curva ROC hallada es 0.88 (IC 95% 0.80 - 0.96) que al encontrarse entre el rango de 0.75 y 0.9 indica que esa prueba posee un poder de correcta clasificación muy útil (27), y debido a que el intervalo de confianza no incluye 0.75,

la prueba del aliento con carbono 13 es capaz de discernir entre enfermos y sanos de las infección por *Helicobacter pylori* (28).

A pesar de que 4 es el punto de corte sugerido por la industria fabricante del test utilizado en este estudio, el análisis exploratorio para la construcción de la curva ROC evidenció a 4.8 como umbral más adecuado para obtener la mayor sensibilidad y especificidad con este test del aliento. Originalmente, Logan et al determinó como mejor umbral DOB=5 basado en estudios europeos sobre la distribución normal de la concentración de carbono 13 en el aliento de pacientes nunca antes infectados por *Helicobacter pylori*, siendo este el valor más utilizado tradicionalmente. Estudios más recientes que analizaron curvas ROC demostraron otros posibles puntos de corte con validez adecuada comprendidos entre 2 y 5, siendo este rango considerado como una zona gris en la que los resultados del DOB (*delta over baseline*) pueden ser no concluyentes por la variación espontánea del dióxido de carbono en el aliento de los pacientes y la precisión analítica de los equipos de lectura de la prueba (29).

La concentración de urea en las cápsulas utilizadas en el presente estudio es de 75 mg, para la cual se recomienda un umbral DOB entre 3 y 5, que coincide con el valor más óptimo (4.8) hallado en el análisis estadístico. Cabe resaltar que la sensibilidad y la especificidad con el mejor punto de corte hallado en este estudio coincide con los valores hallados con el punto de corte sugerido por el fabricante debido a que en la base de datos no existe ningún paciente que haya obtenido un valor DOB entre 4 y 4.8, por lo que no fue posible evaluar si algún punto de corte entre esos valores podría conllevar a una mayor sensibilidad y especificidad. Como resultado de esta limitación, este estudio no permite recomendar un cambio de

punto de corte de 4 a 4.8, y mientras no se desarrollen otros estudios que tengan el poder de evaluar esta brecha, se debe seguir utilizando el umbral establecido (29).

Otro de los objetivos de este estudio, fue determinar si la abundancia de la bacteria determinada mediante histopatología (número de cruces) correlaciona con el DOB que representa la producción de carbono 13 por la bacteria. Para ello, se usó la regresión logística ordinal, obteniéndose el riesgo de aumentar 1 cruz por cada unidad de DOB de 5%. Esto indica que a mayor valor de DOB, existe una mayor densidad de bacterias en la biopsia gástrica.

Debido a las limitaciones de otras pruebas diagnóstica (test del aliento con carbono 14, antígeno en heces, PCR, endoscopia y biopsia) y los beneficios que ofrece esta, el test del aliento con carbono 13 es una prueba diagnóstica prometedora para el uso clínico rutinario. Como ya se mencionó anteriormente, estudios internacionales evidencian una alta validez diagnóstica del test del aliento con carbono 13 con resultados comparables al de Carbono 14, por lo que se infiere que los resultados inferiores obtenidos en este estudio y otras investigaciones locales se deben a los pequeños tamaños de muestra con los que se trabajó y se sugiere un mayor número de investigaciones similares en mayor número de hospitales de diversos niveles socioeconómicos para obtener una muestra más representativa de la población. Además, se debería ahondar en cómo varían los resultados obtenidos con este test de acuerdo a características específicas de la población peruana, como por ejemplo la cepa predominante, el consumo de agua potable y el consumo de alimentos no cocidos (30).

## Conclusiones

El test del aliento con carbono 13 que se ha usado en este estudio es una prueba no invasiva con una validez aceptable y buen rendimiento para el diagnóstico de la infección gástrica por *Helicobacter pylori* en pacientes menores de 45 años y sin factores de riesgo de cáncer gástrico. Es una prueba práctica y sencilla de realizar, lo que permite al paciente y al evaluador obtener resultados de forma rápida. Además, debido a que no conlleva riesgos de exposición a radiación, es una herramienta útil en niños y gestantes. Por otro lado, un mayor DOB obtenido en el test del aliento, se asocia con un mayor número de bacterias presentes en la mucosa gástrica. Así mismo, se requieren mayores estudios a nivel nacional, con tamaños de muestra mayores y utilizando diferentes marcas de este test, debido a que en el Perú no existen trabajos que evalúen su rendimiento y características. Además, se debería estudiar la variabilidad entre los resultados obtenidos con este test atribuibles a características específicas de nuestra población como la cepa que predomina, el consumo de agua potable, el consumo de alimentos no cocidos, entre otros. Debido a los beneficios que ofrece esta prueba diagnóstica, es de vital importancia realizar más estudios con mayores tamaños muestrales para proponer a esta prueba como de elección para el diagnóstico no invasivo de infección gástrica por *H. pylori*.

## Referencias bibliográficas

1. Campuzano G. Prueba de aliento optimizada con urea marcada con carbono 13 para la detección de *Helicobacter pylori* (PAU-Hp 13 C<sup>®</sup>). *Med Lab*. 2012;18:137–60.
2. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2020 Feb 27];112(2):212–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28071659>
3. Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection - Recent developments in diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9299–313.
4. Castillo Contreras O, Maguiña Quispe J, Benites Goñi H, Chacaltana Mendoza A, Guzmán Calderón E, Dávalos Moscol M, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in symptomatic outpatients in Red Rebagliati (EsSalud) from 2010 to 2013, Lima, Peru. *Rev Gastroenterol Peru*. 2016;36(1):49–55.
5. Ramirez Ramos A, Chinga Alayo E, Mendoza Requena D, Leey Casella J, Segovia Castro MC, Otoyá Calle C. 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;1985–2002.
6. Eyvazi S, Vostakolaei MA, Dilmaghani A, Borumandi O, Hejazi MS, Kahroba H, et al. The oncogenic roles of bacterial infections in development of cancer. *Microb Pathog* [Internet]. 2020;141:104019. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104019>

7. de Korwin JD, Ianiro G, Gibiino G, Gasbarrini A. Helicobacter pylori infection and extragastric diseases in 2017. *Helicobacter*. 2017;22:1–8.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon A, et al. Management of helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*. 2017;66(1):6–30.
9. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67.
10. Atkinson NSS, Braden B. Helicobacter Pylori Infection: Diagnostic Strategies in Primary Diagnosis and After Therapy. *Dig Dis Sci*. 2016;61(1):19–24.
11. Crowe SE. Helicobacter pylori Infection. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1158–65.
12. Kusters JG, Van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449–90.
13. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed 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.
14. Campuzano-Maya G. Pruebas de aliento basadas en sustratos marcados con carbono 13. *Med Lab [Internet]*. 2011;17(1–2):39–79. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2011/myl111-2d.pdf>
15. Savarino V, Vigneri S, Celle G. The 13C urea breath test in the diagnosis of

*Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 1999;45(SUPPL. 1):18–22.

16. Peralta Espejo M, Bussalleu Rivera A, Vlad EI. Validación de método simplificado de la prueba en aliento con urea-13C para diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2007;99(7):392–7.
17. Gisbert JP, González-Lama Y. Breath tests in the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2005;28(7):407–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13077762>
18. Bermúdez Díaz L, Ernesto Torres Domínguez L, Rodríguez González BL. Métodos para la detección de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Cubana Med*. 2009;48(1):1–14.
19. Peralta Espejo MT, Bussalleu Rivera A, Espinoza Ildefonso V, Borja CM, Rojas-Vilca JL. Validación de una prueba de amonio en aliento para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes del Hospital Cayetano Heredia. *Rev Gastroenterol del Perú*. 2018;38(2).
20. Bentur Y, Matsui D, Koren G. Safety of 14C-UBT for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in pregnancy. *Can Fam Physician*. 2009;55(5):479–80.
21. Aguilar C, Saavedra P, Mendoza G, Bussalleu A, Cok J, Martínez F, et al. 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 del Perú*. 2007;27:172–6.

22. Chávez Calderón R, Contreras Blancas P, Busalleu Rivera A. 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. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019.
23. Rahim MAA, Johani FH, Shah SA, Hassan MR, Manaf MRA. 13 c-urea breath test accuracy for helicobacter pylori infection in the asian population: A meta-analysis. *Ann Glob Heal*. 2019;85(1):1–10.
24. Ling D. Carbon-13 urea breath test for *Helicobacter pylori* infection in patients with uninvestigated ulcer-like dyspepsia: An evidence-based analysis. *Ontario Health Technol Assess Ser*. 2013;13(19):1–30.
25. Best LMJ, Takwoingi Y, Siddique S, Selladurai A, Gandhi A, Low B, et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection [Internet]. Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2018 [cited 2020 Feb 27]. p. CD012080. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29543326>
26. Espinoza V, Tabori H, Meza C, Bussalleu A, Vasquez L, Aguilar V, et al. Validación del test rápido de la ureasa para la detección del *Helicobacter pylori* en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú Validation of the rapid urease test for the detection of *Helicobacter*. *Rev Gastroenterol del Perú*. 2017;37(1):53–7.
27. Burgueño M, Garcia-Bastos J, Gonzales-Buitrago J. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin (Barc)*. 1995;104(1):661–70.

28. Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica. Aspectos teórico-prácticos. Rev Chil Infectol. 2012 Apr;29(2):138–41.
29. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection - A critical review. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2004 Nov 15 [cited 2020 Feb 27];20(10):1001–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15569102>
30. Bode G, Rothenbacher D, Brenner H, Adler G. Variation in the 13C-urea breath test value by nationality in Helicobacter pylori-infected children. Scand J Gastroenterol. 1998;33(5):468–72.

### Tablas, gráficos y figuras

Tabla 1: Resultados del Test del aliento y lectura histopatológica

		Biopsia		Total
		Positivo	Negativo	
Test del aliento	Positivo	65	7	72
	Negativo	7	33	40
		72	40	112

Tabla 2: Resultados de biopsias gástricas para infección por HP

<b>Densidad de bacterias</b>	<b>HP +</b>	<b>HP -</b>
<b>0</b>	-	40 (35.7%)
<b>+</b>	13 (18.1%)	-
<b>++</b>	39 (54.2%)	-
<b>+++</b>	20 (27.8%)	-
<b>TOTAL</b>	72 (64.3%)	40 (35.7%)

Tabla 3: Actividad de la enfermedad en biopsias gástricas

<b>Grado de actividad</b>	<b>Biopsias</b>	
	<b>HP +</b>	<b>HP -</b>
Ninguna	1 (1.4%)	36 (90.0%)
Leve	1 (1.4%)	3 (7.5%)
Moderada	37 (51.4%)	1 (2.5%)

Severa	33 (45.8%)	-
<b>TOTAL</b>	72 (100.0%)	40 (100.0%)

Tabla 4: Otros hallazgos en biopsias gástricas

<b>Hallazgo</b>	<b>Biopsias</b>		<b>Total</b>
	<b>HP +</b>	<b>HP -</b>	
Ninguno	3	23	26
Daño mucinoso	65	6	71
Metaplasia	24	13	37
Displasia	5	2	7

Figura 1: Curva ROC

