

¿Es fiable el test del aliento para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* en atención primaria?

J. Valdepérez^a, R. Vicente^b, M.P. Novella^a, L. Valle^a, B. Sicilia^b, C. Yus^c y F. Gomollón^b

Objetivo. Evaluar la fiabilidad del test del aliento con urea ¹³C en atención primaria para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* (Hp).

Diseño. Estudio descriptivo, prospectivo y multicéntrico.

Emplazamiento. Área urbana perteneciente al Centro de Salud Actur Sur de Zaragoza, con participación del Hospital Miguel Servet.

Participantes. Se incluyó a 87 pacientes con diagnóstico clínico de dispepsia funcional. A todos ellos se les realizó un test de aliento con urea ¹³C, así como una gastroscopia con toma de muestras para histología y test de ureasa rápida.

Mediciones principales. Se valoraron edad, sexo y la presencia de positividad o negatividad de infección por Hp en la histología, el test de ureasa y el test del aliento, considerando la histología y el test de ureasa pruebas *gold standard* para esta medición, por lo que se exigía que el resultado en ambas fuera positivo o negativo para considerarlo no equívoco.

Resultados. Se excluyeron 2 casos por resultados equívocos. El 77,6% (66/85) fue positivo por histología y test de ureasa, de los que un 92,4% (61/66) resultó positivo al test del aliento. La sensibilidad de esta prueba fue del 92% y la especificidad del 100%.

Conclusiones. El test del aliento en atención primaria tiene un alto valor diagnóstico de infección por Hp, pudiendo evitar así en algunos casos la realización de técnicas más invasivas como la gastroscopia.

Palabras clave: Dispepsia. Test del aliento. *Helicobacter pylori*. Método diagnóstico

IS THE BREATH TEST RELIABLE IN PRIMARY CARE DIAGNOSIS OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION?

Objective. To evaluate the reliability of the breath test urea ¹³C in the primary care for the diagnosis of *Helicobacter pylori* (Hp) infection.

Design. Descriptive, prospective and multicentric.

Location. Urban area belonging to the Health Center Actur Sur of Zaragoza with participation of Miguel Servet Hospital.

Participants. 87 patients with clinical diagnosis of functional dyspepsia. In all of them was made a breath test with ¹³C urea as well as a gastroscopy with taking of samples for histology and ureasa fast test.

Main measurements. Age, sex and the presence of positivity or negativity of infection by Hp were valued in the histology, ureasa test and in the breath test, considering the histology and the ureasa test like gold tests for this measurement, reason why it was demanded that the positive or outside negative result in both considering it nonambiguous.

Results. Two cases were excluded by ambiguous results. The 77.6% (66/85) were positive by histology and ureasa test, and these, 92.4% (61/66) were positives to the breath test. The sensitivity of this test was 92% and the specificity 100%.

Conclusions. The breath test in primary care has a high value diagnosis of Hp infection, being able to avoid, in some cases, another invasive techniques like gastroscopy.

^aCentro de Salud Actur Sur. Zaragoza. España.

^bServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

Correspondencia:
Fernando Gomollón.
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Miguel Servet.
P.o Isabel la Católica, s/n.
50009 Zaragoza. España.

Correo electrónico:
fgomollon@able.es

Manuscrito recibido el 11 de marzo de 2002.
Manuscrito aceptado para su publicación el 3 de julio de 2002.

Introducción

La dispepsia^{1,2} es una entidad clínica compleja cuya prevalencia en el mundo occidental oscila en un 20-40% de la población general³⁻⁵ y representa el 2-4% del total de consultas del médico de atención primaria (AP)⁶, por lo que constituye un importante problema de salud pública⁷.

El enfoque terapéutico de la dispepsia es controvertido y la interpretación de los resultados es difícil, ya que hay pocos marcadores sintomáticos evaluables⁸. En cualquier caso, resulta esencial definir la naturaleza funcional o no de la dispepsia, puesto que los cuadros orgánicos requieren un tratamiento específico.

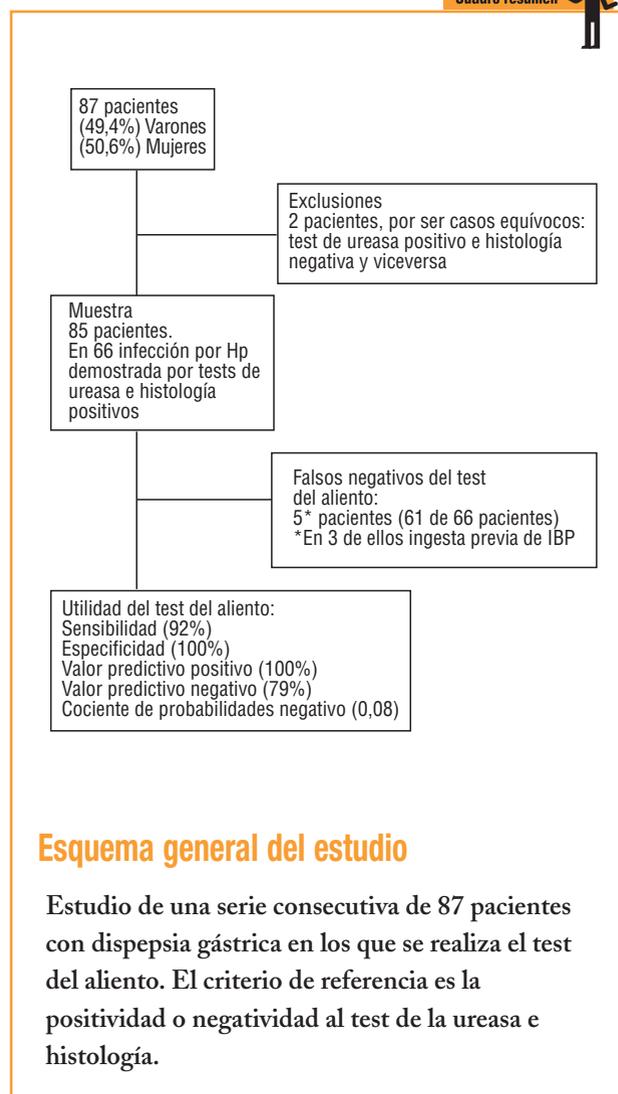
La exploración de mayor rendimiento diagnóstico en estos pacientes es la endoscopia, prueba que no puede aplicarse en todos los casos por problemas de tolerabilidad, accesibilidad y coste⁹. Por ello se suele recomendar, aunque la evidencia para esto es muy discutible, reservar la endoscopia para pacientes mayores de 45 años, con signos de alarma (pérdida de peso, anemia, disfagia...), con ingesta previa de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o sospecha de neoplasia¹⁰.

Por otra parte, hay numerosos estudios recientes sobre dispepsia e infección por *Helicobacter pylori* (Hp), en la mayoría de los cuales, sobre todo en los de mayor calidad metodológica, no se demuestra que la infección sea responsable de la dispepsia funcional¹¹. Sin embargo, la disponibilidad de técnicas no invasivas, y menos costosas que la endoscopia, para la detección de la infección ha llevado a sugerir estrategias en las que se busca la infección como primer paso, y si está presente se indica un tratamiento («test and treat»)^{10,12,13} o se recomienda la endoscopia («test and scope»)¹⁴. Estas estrategias han demostrado su eficacia en poblaciones de baja prevalencia de la infección, mientras su utilidad es más discutible en zonas de alta prevalencia¹⁵. No obstante, su aplicación es dependiente críticamente de la fiabilidad del test aplicado para estudiar la infección. La prueba diagnóstica idónea a realizar en estos pacientes debería cumplir una serie de requisitos: ser no invasiva, no tóxica, aplicable y con buena tolerabilidad, tener una elevada sensibilidad y especificidad y poder realizarse en AP¹⁶. Las pruebas serológicas han fracasado en nuestro medio para este propósito^{17,18}, al igual que su aplicación en AP en otros países¹⁹. En este estudio, nuestro objetivo es comprobar si el test del aliento con urea ¹³C realizado en AP es realmente fiable para establecer el diagnóstico de la infección en nuestro medio²⁰⁻²².

Material y métodos

En el contexto de un estudio sobre dispepsia, a una serie consecutiva de paciente se les propuso la realización de varios procedi-

Material y métodos Cuadro resumen



mientos diagnósticos como parte de su evaluación, y simultáneamente de un estudio clínico realizado en 2 centros de Zaragoza: Centro de Salud Actur Sur y Hospital Universitario Miguel Serret.

Los criterios de inclusión fueron: clínica de dispepsia y consentimiento para realizar las exploraciones. El único criterio de exclusión fue la contraindicación para la gastroscopia por patología grave.

En síntesis, se hacía la historia clínica en el centro de salud, y allí mismo se citaba al paciente para un test del aliento (Taukit®, Iso-med-Madrid), siguiendo el protocolo europeo. Con el paciente en ayunas, se le administraba una solución de ácido cítrico (minuto -10). En el minuto 0 se tomaban muestras por duplicado del aire espirado. Se administraban a continuación 100 mg de urea marcada con ¹³C y 30 minutos después se recogían de nuevo muestras de aire espirado por duplicado. Las muestras se enviaban a un centro de referencia nacional para su análisis.

En un plazo de menos de 7 días, un endoscopista experimentado sometía al paciente a una gastroscopia en el hospital. Los endoscopios y las pinzas de biopsia se sometían a los procedimientos

TABLA 1 Resultados del test del aliento en comparación con el diagnóstico de referencia

| | Histología y ureasa positivo | Histología y ureasa negativo | Total |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------|
| Test del aliento positivo | 61 | 0 | 61 |
| Test del aliento negativo | 5 ^a | 19 | 24 |
| Total | 66 | 19 | 85 ^b |

^aTres de ellos ingesta previa de IBP.^bSe excluyeron 2 pacientes por resultados equívocos.

de desinfección recomendados por la Sociedad Británica de Gastroenterología. Durante la endoscopia se obtenía una muestra de biopsia de la curvatura menor de antro, que se analizaba inmediatamente mediante un test de ureasa rápida comercial (Jatrox-test®), que era leído a los 5, 30, 60 minutos y 24 horas. Se consideraba positivo si se obtenía un claro viraje a color rojo en los primeros 60 minutos, y negativo si no se observaba viraje en 24 horas. En el resto de los casos se clasificaba como «equivoco». Se obtenían asimismo 4 muestras de biopsia (dos de antro y dos de cuerpo) para su evaluación por una patóloga experta (subespecializada en anatomía patológica gástrica), en todos los casos con las tinciones de hematoxilina-eosina y Giemsa, utilizando la clasificación de Sydney. Para los propósitos del estudio se distinguen dos circunstancias: Hp negativo (en todas las muestras ausencia de *Helicobacter*) y Hp positivo (Hp presente en al menos una de las muestras).

De acuerdo con los criterios más rigurosos disponibles²³, se utiliza la concordancia de 2 tests directos para definir la presencia o ausencia de la infección, tests que son absolutamente independientes del que se está evaluando. Ni el endoscopista (que evalúa el test de ureasa), ni la patóloga (que evalúa las biopsias), ni el bioquímico (que realiza las determinaciones del test del aliento) conocían los resultados del resto de las pruebas. El test del aliento se determinaba en un hospital diferente, y sus resultados son cuantitativos y determinados automáticamente.

Se definían tres posibilidades según los tests directos:

1. *Infección*: biopsia positiva y test de ureasa positivo a los 60 minutos.
2. *Ausencia de infección*: test de ureasa negativo a las 24 horas y biopsia negativa.
3. *Equívocos*: todo el resto de posibles combinaciones.

Para nuestro estudio sólo se consideran aquellos pacientes con resultado positivo o negativo.

Los datos obtenidos se almacenaron en una base de datos y posteriormente se evaluaron estadísticamente calculándose sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) con los métodos habituales.

Resultados

Se incluyeron 87 pacientes (49,4% varones y 50,6% mujeres), con una edad media de 41,65 años. Hubo 2 casos equívocos que se excluyeron del análisis: uno presentó histología positiva para Hp con test de ureasa negativo y otro a la inversa (test de ureasa positivo con histología negativa).

TABLA 2 Utilidad diagnóstica del test del aliento

| | Test del aliento | Test del aliento sin IBP |
|---------------------------|------------------|--------------------------|
| Sensibilidad (IC del 95%) | 92% (86-99) | 97% (92-101) |
| Especificidad | 100% | 100% |
| VPP | 100% | 100% |
| VPN (IC del 95%) | 79% (63-95) | 90% (78-103) |
| CP positivo | 1 ^a | 1 ^a |
| CP negativo | 0,08 | 0,03 |

IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CP positivo: cociente de probabilidades positivo; CP negativo: cociente de probabilidades negativo, e IBP: inhibidores de la bomba de protones.

^aNo se puede calcular el valor real.

La prevalencia de infección por Hp fue del 77,6% (66/85) valorada por la positividad de la histología y el test de ureasa. En un 22,4% (19/85) no existía infección y eran negativos tanto el test de ureasa como la histología, y a su vez en todos ellos el test del aliento era negativo. En los casos con infección por Hp, el test del aliento con ¹³C-urea fue positivo en 61 pacientes (61/66; 92,4%), obteniendo 5 casos de falsos negativos, de los cuales 3 habían tomado inhibidores de la bomba de protones (IBP) durante los días previos a la realización del test (tabla 1). La sensibilidad y especificidad de esta técnica fue del 92% (IC del 95%, 86-99%) y del 100%, respectivamente (tabla 2).

Discusión

La mayoría de los pacientes que presentan síntomas dispepticos consulta por primera vez con su médico de AP. En circunstancias en las que no es precisa una endoscopia, las técnicas diagnósticas indirectas o no invasivas (para la infección por Hp) desempeñan un papel muy importante, ya que permiten conocer el estado de la infección del paciente en la consulta, permitiendo tener una actitud diagnóstica-terapéutica en poco tiempo^{18,24,25}. Por ello, tiene especial importancia validar un test no invasivo útil en AP, como el test de aliento o la serología^{16,18,26-28}.

En nuestro medio la serología rápida no ha demostrado ser útil, ya que su bajo valor predictivo negativo hace que no sea fiable para excluir la infección¹⁷. En un reciente estudio británico se demostró un rendimiento claramente inferior de la serología rápida, cuando se evaluaba en AP, respecto a los valores comunicados previamente en estudios hospitalarios, diferencia en la que pueden influir factores diversos como la diferente prevalencia de patología¹⁹.

El test del aliento ofrece ventajas respecto a otros métodos, ya que además de no ser invasivo valora la totalidad de la mucosa (no como los métodos basados en la biopsia gástrica), lo que incrementa su sensibilidad; diagnostica infección activa y no pasada, como puede ocurrir en el caso de

Discusión
Cuadro resumen

Lo conocido sobre el tema

- El enfoque diagnóstico y terapéutico de la dispepsia es controvertido, siendo esencial definir la naturaleza funcional o no de ésta.
- Se han sugerido estrategias en las que se busca la infección por *Helicobacter pylori* como primer paso para posteriormente indicar una pauta terapéutica.
- La aplicación de esta teoría depende de la fiabilidad del test aplicado para estudiar la infección. Por ello, hemos creído necesario comprobar si el test del aliento es fiable, realizado en atención primaria (donde la mayoría de los pacientes dispépticos consulta por primera vez).

Qué aporta este estudio

- En nuestro medio, el test del aliento realizado en atención primaria tiene un alto valor diagnóstico de infección.
- Demuestra un valor predictivo positivo del 100%, lo que indica la no existencia de falsos positivos.
- Su alta sensibilidad y especificidad hacen que el test del aliento sea una herramienta de gran utilidad, sobre todo si evitamos que el paciente tome fármacos que puedan interferir con su resultado.

la serología, y confirma precozmente la desaparición de Hp tras el tratamiento (las pruebas serológicas precisan de un tiempo prolongado para objetivar la erradicación)²⁵. Por todo lo anterior la prueba del aliento se considera como la técnica de elección para confirmar la erradicación²⁹. Según los resultados obtenidos en este estudio, en nuestro medio el test del aliento realizado en AP tiene un alto valor diagnóstico de infección por Hp con un 100% de VPP, lo que implica la no existencia de falsos positivos y un VPN del 79%, que asciende hasta el 90% si excluimos los casos que habían tomado IBP en el mes previo a la realización del test. Ninguno de los 19 casos negativos para la infección había tomado IBP durante el mes previo a la realización de los tests.

Sólo el antígeno en heces podría sustituirlo si fuera coste-efectivo, pero los resultados todavía son controvertidos³⁰, sobre todo en nuestro medio. Además, no es accesible todavía, por lo que el test del aliento puede recomendarse para el diagnóstico de Hp en AP, y puede mejorar su rentabilidad si al realizarlo nos aseguramos de que el pacien-

te no ha tomado fármacos que puedan interferir con el resultado. Además, nuevos métodos de análisis en desarrollo permiten conocer el resultado del test de forma inmediata, por lo que si el equipamiento se hiciera accesible el test del aliento podría ser una herramienta aún de mayor utilidad.

Bibliografía

1. Bytzer P. Diagnosing dyspepsia: any controversies left? *Gastroenterology* 1996;110:302-6.
2. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GNJ. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45(Suppl II):37-42.
3. Kray E. Nonulcer dyspepsia introduction: epidemiological data. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:6-8.
4. Tibblin G. Introduction to the epidemiology of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1985;20(Suppl 109):29-33.
5. Penston JG, Pounder RE. A survey of dyspepsia in Great Britain. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:83-9.
6. Knill-Jones RP. Geographical differences in the prevalence of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1991;26(Suppl 182):17-24.
7. Benavent J, Martínez G, Pinyol M, Cano J. La dispepsia funcional en atención primaria. En: Mearin F, editor. *Dispepsia funcional: tan desconocida como frecuente*. Barcelona: Doyma, 1997; p. 19-30.
8. Halley NJ. Drug treatment of functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:47-60.
9. Stanghellini V, Tosetti C, Barbara G, Salvioli B, De Giorgio R, Corinaldesi R. Management of dyspeptic patients by general practitioners and specialists. *Gut* 1998;43(Suppl 1):21-3.
10. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter pylori* Study Group. *Gut* 1997;41:8-13.
11. Collet JA, Buert MJ, Frampton CM, KH, Chapman TM, Buttimore RC. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in the adult population of Christchurch: risk factors and relationship to dyspeptic symptoms and iron studies. *N Z Med J* 1999;112:292-5.
12. Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. H. pylori «test and treat» strategy or prompt endoscopy for dyspeptic patients in primary care. A randomized controlled trial of two management strategies: one year follow-up (resumen). *Gastroenterology* 1998;114:A24.
13. Jones RH, Tait C, Sladen GE, Weston-Baker J. A *Helicobacter* test and treat strategy: costs and outcomes in a randomized controlled trial in primary care (resumen). *Gastroenterology* 1998;114:20.
14. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* «test-and-scope» strategy for dyspeptic patients. *Helicobacter* 2000;5:57-68.
15. Calvet X, Brullet E, Campo R, Panades A, Por JM. Dispepsia, *Helicobacter pylori* y endoscopia. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:206-10.
16. Klein PD, Malaty HM, Martin RF, Graham KS, Genta RM, Graham DY. Non-invasive detection of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice; The 13C urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1996;91:690-4.
17. Valle LM, Valdepérez J, Tirado M, Verduras D, Yus C, Gomollón F. Fracaso de la serología rápida para *Helicobacter pylori* como método diagnóstico en la consulta de atención primaria. *Aten Primaria* 2001;28:126-8.
18. Gisbert JP, Cruzado AI, Cabrera MM, Carpio D, Benito LM, Perez Poveda JJ, et al. Serología «rápida» para el diagnóstico de

- infección por *H. pylori*. Estudio de su validez frente a un patrón de referencia y de su concordancia con la serología «clásica». *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:159-64.
19. Delaney B, Hobbs FD, Wilson S. Validation of a rapid whole blood test for diagnosing *Helicobacter pylori* infection. Tests needs full evaluation in primary care. *BMJ* 1997;314:1689-90.
 20. Pérez García JI, Pajares García JM, Jimenez Alonso I. Prueba del aliento con urea marcada con carbono 13 para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica. Validación del método. *Rev Esp Enferm Dig* 1996;88:202-8.
 21. Lee HS, Gwee KAA, Teng LY, Kang JY, Yeoh KG, Wee A, Chua BC. Validation of 13C urea breath test for *Helicobacter pylori* using a simple gas chromatogram-mass selective detector. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:569-72.
 22. Bazzoli F, Cecchini L, Corvaglia L, Dall'Antonia M, De Giacomo C, Fossi S, et al. Validation of 13C urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:646-50.
 23. Laheý RJ, De Boer WA, Jansen JB, Van Lier HJ, Sneberger PM, Verbeek AL. Diagnostic performance of biopsy-based methods for determination of *Helicobacter pylori* infection without a reference standard. *J Clin Epidemiol* 2000;53:742-6.
 24. Hackelsberger A, Schultze V, Peitz U, Günter T, Nilius M, Diette U, et al. Performance of a rapid whole blood test for *Helicobacter pylori* in primary care: a German multicentre study. *Helicobacter* 1998;3:179-83.
 25. Gisbert JP. Revisión crítica de los métodos diagnósticos de infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:135-43.
 26. Kroser JA, Faigel DO, Furth EE, Metz D. Comparison of rapid office-based serology with formal laboratory-based ELISA testing for diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis. *Dig Dis Sci* 1998;43:103-8.
 27. Patel P, Khulusi S, Mendall MA, Lloyd R, Jazrawi R, Maxwell JD, et al. Prospective screening of dyspeptic patients by *Helicobacter pylori* serology. *Lancet* 1995;346:1315-8.
 28. Huelin J, Sánchez-Galdón S, Cárdenas A, Ibáñez J, España P, De la Cruz J, et al. Estudio comparativo entre Helisal TM Rapid Blood y Elisa, Jatrox y anatomía patológica en el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 1996;88:825-7.
 29. Sáinz R, Borda F, Domínguez E, Gisbert JP. Grupo Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Digest* 1999;91:777-84.
 30. González-Cuevas A, Juncosa T, Jené M, Varea V, Gené A, Muñoz C, Latorre C. Infecciones por *Helicobacter pylori*: detección de antígeno en muestras fecales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:49-52.