

# Test de urea marcada con carbono 13

INGRID BUHIGAS-GARCÍA<sup>a</sup>, M. CARMEN HERRERO-ALONSO<sup>a</sup> Y ALFONSO BARRIO-MERINO<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Laboratorio. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Pediatría. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España.

ibuhigas@fhacorcon.es; mcherrero@fhacorcon.es; abarrio@fhacorcon.es

El test de la urea marcada con carbono 13 (TAU-<sup>13</sup>C) es un test muy sensible y específico en niños mayores de 6 años. La experiencia en niños menores de esa edad, especialmente en menores de 2 años, es relativamente limitada y debe ampliarse.

El descubrimiento de la bacteria *Helicobacter pylori* ha supuesto uno de los hitos más importantes en la historia de la gastroenterología. Su presencia en el hombre y los animales se conoce desde hace más de 100 años, pero fueron 2 investigadores, Warren y Marshall<sup>1</sup>, los que la describieron por primera vez en mucosa gástrica asociada con gastritis crónica activa a principios de la década de los años ochenta.

La infección por *H. pylori* induce siempre la aparición de gastritis, además es causa de dispepsia no ulcerosa, úlcera péptica, linfoma tipo MALT (del inglés *mucosa-associated lymphoid tissue*) y cáncer gástrico. Aunque no se ha demostrado en niños una asociación definitiva entre gastritis por

*H. pylori* y dolor abdominal, en parte por la dificultad de realizar estudios extensos en este grupo poblacional<sup>2</sup>, debe investigarse esta infección cuando los síntomas indiquen enfermedad orgánica<sup>3</sup>. Esta monografía tiene como objetivo revisar el TAU-<sup>13</sup>C como herramienta diagnóstica y de seguimiento del tratamiento.

## *Helicobacter pylori*

### Microbiología

*H. pylori* es un bacilo gramnegativo, microaerófilico, con morfología espiral en forma de sacacorchos, que se encuentra en la mucosa gástrica.

Bioquímicamente, su característica más importante es la producción de la enzima ureasa, más potente que la de otras bacterias, que desdobra la urea en amoníaco y anhídrido carbónico<sup>4</sup>.

### Patología

La relación causal entre *H. pylori* y gastritis crónica superficial está bien establecida. Virtualmente todos los pacientes infectados con esta bacteria presentan una gastritis antral<sup>5</sup>. En el año 1994, la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud incluyó a *H. pylori* como agente carcinógeno para el hombre (categoría 1), a partir de evidencias epidemiológicas que lo asocian con cáncer gástrico<sup>6</sup>. Algunos estudios indican que puede haber una asociación entre la infección por *H. pylori* y la anemia ferropénica y púrpura trombocitopénica idiopática<sup>7,8</sup>.

Aunque la mayoría de las infecciones por *H. pylori* son asintomáticas, durante la infancia también hay asociación con gastritis y úlcera duodenal<sup>9</sup>. En un estudio multicéntrico, retrospectivo, realizado en Japón, se demostró que había relación entre *H. pylori* y la úlcera gástrica en niños<sup>10</sup>. Sólo hay algunos casos descritos de linfoma tipo MALT del estómago en la infancia<sup>11</sup>, y ninguno de adenocarcinoma. Sin embargo, la asociación entre dolor abdominal persistente y *H. pylori* no se ha demostrado<sup>12</sup>.

### Puntos clave

- El test de la urea marcada con carbono 13 (TAU-<sup>13</sup>C) es una técnica inocua y segura que emplea carbono no radiactivo, por lo que puede usarse sin restricción en niños.
- En los pacientes pediátricos, no hay un cuadro específico relacionado con la infección por *Helicobacter pylori*, por lo tanto, no está indicado realizar un cribado en niños con síntomas dispépticos sin causa orgánica aparente.
- En caso de sospecha de enfermedad orgánica, conviene investigar la infección por *H. pylori* como parte de un estudio más amplio. Si se confirma infección en niños, se recomienda tratamiento erradicador.
- En niños tratados de infección por *H. pylori*, la respuesta al tratamiento debe controlarse mediante un test no invasivo seguro y fiable, como el TAU-<sup>13</sup>C, y debe transcurrir al menos 1 mes desde la finalización del tratamiento para poder confirmar la erradicación.

# Estudio de la infección por *Helicobacter pylori* en niños

## Indicaciones

Se recomienda realizar cribado en niños como parte de su evaluación sólo cuando los síntomas indiquen enfermedad orgánica<sup>3</sup>, y deben recibir tratamiento en caso de haber infección<sup>13</sup>. La anemia ferropénica refractaria es una indicación de cribado de *H. pylori*, después de haber descartado otras causas, como la enfermedad celíaca y la enfermedad inflamatoria intestinal. No está justificado el estudio en caso de dolor abdominal recurrente<sup>13</sup>.

## Métodos diagnósticos

Para diagnosticar la infección por *H. pylori*, pueden emplearse métodos invasivos (requieren endoscopia digestiva) y no invasivos (tablas 1 y 2).

## Métodos invasivos

La endoscopia con biopsia es el método diagnóstico preferido en niños con síntomas digestivos indicativos de enfermedad orgánica<sup>3</sup>. La toma de biopsia permite realizar la prueba rápida de la ureasa (prueba de primera elección en pacientes que requieren endoscopia), el estudio histológico, la identificación del bacilo mediante tinciones microbiológicas y la realización de cultivo y antibiograma (en casos de resistencia y con fines de investigación)<sup>4,14</sup>.

## Métodos no invasivos

Dentro de este grupo cabe destacar la serología, el TAU-<sup>13</sup>C y la detección del antígeno en heces. Los principales proble-

mas de la serología radican en que no diferencia entre individuos con infección activa y personas sanas previamente expuestas, y además hay una prolongada latencia entre la desaparición de *H. pylori* y el descenso de los títulos de anticuerpos; sin embargo, es muy útil para estudios epidemiológicos, y los resultados no se ven afectados por el tratamiento reciente con antibióticos e inhibidores de la bomba de protones (IBP)<sup>4,15</sup>. Se han descrito métodos de serología “rápida” que utilizan sangre capilar, pero presentan una exactitud diagnóstica deficiente y no se recomienda su uso generalizado<sup>16</sup>. La detección del antígeno en heces permite establecer el diagnóstico inicial y el seguimiento de la eficacia del tratamiento. Ofrece la ventaja de obtener la muestra de forma fácil, estar al alcance de cualquier laboratorio y no precisar la colaboración del paciente, lo que lo hace especialmente útil en niños pequeños<sup>4</sup>; sin embargo, aunque parece ser un método prometedor, no todos los estudios muestran resultados igualmente concluyentes, y varían según la metodología utilizada, por lo que actualmente se recomiendan las técnicas que utilizan anticuerpos monoclonales<sup>14,17</sup>, y como segunda opción de diagnóstico en el caso de no poder realizar el test en aliento<sup>14</sup>.

## Test de la urea marcada con carbono 13

En 1987, se introdujo por primera vez el TAU-<sup>13</sup>C para el diagnóstico de *H. pylori*<sup>18</sup>. Actualmente, es un método que muestra una exactitud diagnóstica muy elevada, entre el 90 y el 100%<sup>19</sup>, con una sensibilidad entre el 90 y el 100% y una especificidad superior al 95%<sup>20</sup>.

## Fundamento

Es un método indirecto basado en la capacidad de la bacteria para producir ureasa. Si se administra urea marcada con carbono 13 (<sup>13</sup>C-urea) por vía oral y hay *H. pylori* en el estómago, esta enzima cataliza la hidrólisis de la <sup>13</sup>C-urea y produce dióxido de carbono marcado (<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>) y amonio.

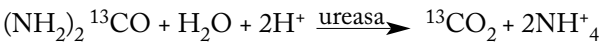


Tabla 1. Indicaciones de métodos diagnósticos<sup>14</sup>

Método	Indicación
<b>Invasivos</b>	
Test de ureasa	Prueba de primera elección en pacientes que requieren endoscopia
Tinciones histológicas	En caso de negatividad de la ureasa
Cultivo	Investigación y resistencia al tratamiento
<b>No invasivos</b>	
TAU- <sup>13</sup> C	Prueba de elección en pacientes que no precisan endoscopia y seguimiento de la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>
Serología	Estudios epidemiológicos
Antígeno en heces	Segunda opción en caso de no poder realizar el TAU- <sup>13</sup> C

TAU-<sup>13</sup>C: test de la urea marcada con <sup>13</sup>C.

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos<sup>19,20</sup>

Método	Sensibilidad	Especificidad
<b>Invasivos</b>		
Test de ureasa	75-90	100
Tinciones histológicas	85-90	95-100
Cultivo	85-90	95-100
<b>No invasivos</b>		
TAU- <sup>13</sup> C	90-100	95
Serología	85-95	80-90

TAU-<sup>13</sup>C: test de la urea marcada con <sup>13</sup>C.

El  $^{13}\text{CO}_2$  se absorbe y transporta a los pulmones, donde se excreta junto al  $\text{CO}_2$  fisiológico (constituido principalmente por  $^{13}\text{CO}_2$ ), y se detecta en el aire espirado. Si *H. pylori* no está presente, el desdoblamiento de la  $^{13}\text{C}$ -urea no tiene lugar y no se produce  $^{13}\text{CO}_2$ . Por tanto, la información que proporciona la prueba es la presencia o ausencia de *H. pylori*. El objetivo es diferenciar con exactitud entre pacientes *H. pylori* positivos y negativos.

## Protocolo

Hay diversos protocolos, y la mayoría presenta una exactitud similar. En un protocolo típico, tras un ayuno nocturno, se administra una solución de ácido cítrico, se recoge una muestra basal de aire espirado, posteriormente se administra una cantidad fija de  $^{13}\text{C}$ -urea disuelta en agua, y a un intervalo fijo se recoge una segunda muestra. Al principio se utilizaban 250 mg o más de  $^{13}\text{C}$ -urea, si bien 75 o 100 mg dan resultados consistentes<sup>21</sup>. Otros estudios han demostrado especificidad y sensibilidad excelentes, sin necesidad de administrar ácido cítrico, lo que permite acortar el intervalo de muestreo<sup>22</sup>. Las muestras se recogen insuflando aire en un tubo o una bolsa específicos, dependiendo del equipo empleado posteriormente para su análisis. La facilidad de la toma de muestras y la estabilidad del  $^{13}\text{CO}_2$  permiten que la toma lo realice personal no especializado, y así se pueda remitir al centro de análisis. No hay protocolos estandarizados para la realización del TAU- $^{13}\text{C}$  en niños. El principal problema se relaciona con la superficie corporal, ya que condiciona la excreción de  $\text{CO}_2$ , variando en función de la edad<sup>23</sup>. En general, se admite que el test se muestra eficaz para el diagnóstico a dosis de 1,5-2 mg de  $^{13}\text{C}$ -urea por kg de peso. A efectos prácticos, se recomienda utilizar 50 mg de  $^{13}\text{C}$ -urea en niños que pesan menos de 30-35 kg y de 100 mg en aquellos con peso superior<sup>23-26</sup>.

## Expresión de resultados

El enriquecimiento de  $^{13}\text{C}$  se detecta al comparar la relación de los isótopos  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  entre ambas muestras (antes y tras la administración de  $^{13}\text{C}$ -urea) y aumenta en caso de infección por *H. pylori*. El resultado se expresa en unidades delta por mil (‰) con respecto a un estándar internacional de referencia<sup>24</sup>.

## Punto de corte

La elección del punto de corte para definir si el test es positivo o negativo varía entre 2 y 5‰, en función del protocolo utilizado<sup>19</sup>.

## Equipos de medición

El primer equipo utilizado fue el espectrómetro de masas de relaciones isotópicas. Actualmente hay otros métodos, como la espectrometría de infrarrojos y la espectroscopia optogalvánica láser, que han demostrado ser comparativos, fiables, seguros y más baratos y, por tanto, alternativas válidas para la medición de dióxido de carbono en el aire espirado<sup>24,27,28</sup>.

## Interferencias de medicamentos

La realización de la prueba durante un tratamiento con IBP, sales de bismuto o antibióticos (especialmente los empleados en el tratamiento erradicador) puede dar lugar a un resultado falso negativo, por lo que se indica su supresión 1 mes antes del análisis. En algunos casos, los bloqueadores de los receptores H2 también afectan al TAU- $^{13}\text{C}$ , por lo que se recomienda suspenderlos 7 días antes<sup>24</sup>.

## Indicaciones

Es una prueba simple, no invasiva y fácilmente aplicable a la práctica clínica. Se considera el test de elección para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* cuando no se requiere realizar endoscopia, y en los casos en que el test rápido de la ureasa y el estudio histológico de la biopsia han resultado negativos<sup>14</sup>. Es la mejor opción para controlar la respuesta al tratamiento<sup>13</sup>, excepto en los casos en que estén indicadas endoscopias repetidas. El TAU- $^{13}\text{C}$  ha dado resultados excelentes en los estudios realizados en niños de 6 y más años. La experiencia en niños de 5 años o menores, especialmente por debajo de 2 años, es limitada y debe ampliarse y validarse antes de poder recomendarlo para este grupo de edad<sup>3,29</sup>.

## Conclusión

El TAU- $^{13}\text{C}$  es una técnica inocua, segura y de fácil manejo, que emplea carbono no radiactivo, permite realizar la prueba repetidamente en la misma persona y no requiere instalaciones especiales para manipularlo, y se puede usar sin restricción en niños y embarazadas.

La investigación de infección por *H. pylori* en niños debe realizarse sólo cuando los síntomas indiquen enfermedad orgánica, después de descartar otras enfermedades, por lo que la endoscopia es el método diagnóstico más recomendable.

El TAU- $^{13}\text{C}$  se considera el test de elección para el diagnóstico de la infección cuando no se requiere realizar endoscopia, y en los casos en que se realiza, pero en los que el test rápido de la ureasa y el estudio histológico han resultado negativos.

El TAU- $^{13}\text{C}$  es la mejor opción para confirmar la erradicación de *H. pylori*, excepto en los casos en que se indiquen endoscopias repetidas, por lo que se recomienda que transcurra al menos 1 mes desde la finalización del tratamiento.

En niños mayores de 6 años, el test da resultados concordantes y excelentes, independientemente del protocolo utilizado. La experiencia en niños de 5 o menos años, especialmente en bebés, es relativamente limitada y debe ampliarse.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología ■ Ensayo clínico controlado

- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;8336:1273-5.
- Drumm B, Day AS, Gold B, Gottrand F, Kato S, Kawakami E, et al. Helicobacter pylori and Peptic Ulcer: Working Group Report of the Second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:626-31.
- Drumm B, Koletzko S, Oderda G, European Paediatric Task Force on Helicobacter pylori. Helicobacter pylori Infection in Children: A Consensus Statement. *J Pediatr Gastroenterol*. 2000;30:207-13.
- Alarcon T, Baquero M, Domingo D, López-Brea M, Royo G. Diagnóstico microbiológico de la infección por Helicobacter pylori. En: Cencenado E, Cantón R, editors. *Procedimientos en Microbiología Clínica de la SEIMC*. 2.ª ed. 2004. p. 1-10.
- NIH. Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease (NIH Consensus Conference). *JAMA*. 1994;272:65-9.
- Versalovic J, Fox JG. Helicobacter. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 7.ª ed. Washington: American Society for Microbiology; 1999. p. 727-38.
- DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and Helicobacter pylori infection: a review of the evidence. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:453-9.
- Franchini M, Veneri D. Helicobacter pylori infection and immune thrombocytopenic purpura: an update. *Helicobacter*. 2004;9:342-6.
- Kato S, Sherman PM. What Is New Related to Helicobacter pylori Infection in Children and Teenagers? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:415-21.
10. Kato S, Nishino Y, Ozawa K, Konno M, Maisawa S, Toyoda S, et al. The prevalence of Helicobacter pylori in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease. *J Gastroenterol*. 2004;39:734-8.
- Berrebí D, Lescoeur B, Faye A, Faure C, Vilmer E, Peuchmaur M. MALT lymphoma of labial minor salivary gland in an immunocompetent child with a gastric Helicobacter pylori infection. *J Pediatr*. 1998;133:290-2.
- Macarthur C, Saunders N, Feldman W. Helicobacter pylori, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in Children. *JAMA*. 1995;273:729-34.
- Makfertheimer P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56:772-81.

- Mones J, Gisbert JP, Borda F, Domínguez-Muñoz E, Grupo Conferencia Española de Consenso Sobre Helicobacter pylori. Indications, diagnostic tests and Helicobacter pylori eradication therapy. Recommendations by the 2nd Spanish Consensus Conference. *Rev Esp de Enferm Dig*. 2005;97:348-74.
- Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of Helicobacter pylori: invasive and non-invasive tests. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21:299-313.
- Gisbert J, Cruzado A, Cabrera M, Carpio D, Benito L, Pérez Poveda J, 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.
- Gisbert J, Trapero M, Pajares J. Evaluation of 3 different tests for the detection of stool antigens to confirm Helicobacter pylori eradication after treatment. A pilot study. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:615-8.
- Graham DY, Klein PD, Evans DJ Jr, Evans DG, Alpert LC, Opekun AR, et al. Campylobacter pylori detected noninvasively by <sup>13</sup>C-urea breath test. *Lancet*. 1987;1:1174-7.
- Gisbert J, González-Lama Y. Pruebas de aliento en el diagnóstico de enfermedades digestivas. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:407-16.
- Martin de Argila C, Boixeda D. Consideraciones prácticas para el diagnóstico de la infección por Helicobacter pylori. *Med Clin*. 2001;117:386-91.
- Atherton JC, Spiller RC. The urea breath test for Helicobacter pylori. *Gut*. 1994;35:723-5.
- Malaty HM, El-Zimaity HMT, Genta RM, Klein PD, Graham DY. Twenty minute fasting version of the US <sup>13</sup>C-urea breath test for the diagnosis of *H. pylori* infection. *Helicobacter*. 1996;3:165-7.
- Bazzoli F, Cecchini L, Corvaglia L, Dall'Antonia M, De Giacomo C, Fossi S, et al. Validation of the <sup>13</sup>C-urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children: a multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:646-50.
- Savarino V, Vigneri S, Celle G. The <sup>13</sup>C urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Gut*. 1999;45:118-22.
- Canete A, Abunaji Y, Alavarez-Calatayud G, DeVicente M, González-Holguez JA, Leralta M, et al. Breath test using a single 50-mg dose of <sup>13</sup>C-urea to detect Helicobacter pylori infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36:105-11.
- Martínez MJ. Gastritis y úlcus. Infección por Helicobacter pylori. *Pediatría Integral*. 2003;7:93-8.
17. Kato M, Saito M, Fukuda S, Kato C, Ohara S, Hamada S, et al. <sup>13</sup>C-Urea breath test, using a new compact nondispersive isotope-selective infrared spectrophotometer: comparison with mass spectrometry. *J Gastroenterol*. 2004;39:629-34.
18. Opekun AR, Gotschall AB, Abdalla N, Agent C, Torres E, Sutton FM, et al. Improved infrared spectrophotometer for point-of-care patient <sup>13</sup>C-urea breath testing in the primary care setting. *Clin Biochem*. 2005;38:731-4.
- Sherman P, Czinn S, Drumm B, Gottrand F, Kawakami E, Madrazo A, et al. Helicobacter infection in children and adolescents: working group report of the first world congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35:128-33.

## Bibliografía recomendada

Bazzoli F, Cecchini L, Corvaglia L, Dall'Antonia M, De Giacomo C, Fossi S, et al. Validation of the <sup>13</sup>C-urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children: a multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:646-50.

*Estudio multicéntrico llevado a cabo para estandarizar y validar el protocolo para el test de la urea marcada con <sup>13</sup>C en niños, en el que se valora su realización con distintas dosis de urea marcada, dietas previas y horarios de recogida de muestras.*

Kodaira MS, Escobar AM, Crisi S. Aspectos epidemiológicos de Helicobacter pylori na infância e adolescência. *Rev Saude Publica*. 2002;36:356-69.

*Revisión extensa sobre la epidemiología de la infección por Helicobacter pylori en la infancia y la adolescencia, incluidos aspectos como la incidencia, la prevalencia, la tasa de reinfección, los factores de riesgo, la prevención y las vías de transmisión.*

Savarino V, Vigneri S, Celle G. The <sup>13</sup>C urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Gut*. 1999;45(1):118-122.

*Artículo que revisa varios aspectos sobre la realización del test de la urea marcada, como dietas previas, dosis de urea, tiempo de recogida de muestras, puntos de corte, equipos de medición, medicación concomitante, precisión y aplicaciones clínicas.*

Valdepérez J, Vicente R, Novella MP, Valle L, Sicilia B, Yus C, et al. ¿Es fiable el test del aliento para el diagnóstico de infección por Helicobacter pylori en atención primaria? *Aten Primaria*. 2003;31:93-7.

*Estudio descriptivo, prospectivo y multicéntrico cuyo objetivo es evaluar la fiabilidad del test del aliento con <sup>13</sup>C-urea en atención primaria para el diagnóstico de infección por Helicobacter pylori. Cuenta la experiencia de un Centro de Salud perteneciente al área urbana de Zaragoza.*