

Validación de *Sensibacter pylori test*[®] como prueba de ureasa para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* en Chile

Alfonso Calvo B.¹, Carolina Núñez P.², Agustín González C.², Javier Chahuán A.³, Gonzalo Latorre S.³, Thomas Uslar N.³, Raúl Ares M.⁴, Cefora Suárez F.⁴, Patricia Verdugo L.¹, Rodrigo Mansilla V.⁵ y Arnoldo Riquelme P.⁶

Validation of *Sensibacter pylori test*[®] as urease tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Chile

Introduction: *Helicobacter pylori* is a highly prevalent bacterium in Chile that causes various gastric pathologies including gastric cancer, which corresponds to the leading cause of cancer-related death in Chile in men. This is why early detection of an *Helicobacter pylori* infection is gaining importance, for this purpose there are various diagnostic methods, including rapid urease tests (RUT) such as the *Sensibacter pylori test*[®]. **Objectives:** To validate the *Sensibacter pylori test*[®] in Chile, so that it may be used in health-care centres in our country. **Materials and Methods:** Upper gastrointestinal endoscopies were performed on symptomatic patients in 3 healthcare centres and gastric mucosa samples were obtained following established protocols. These underwent the health centre's RUT and the *Sensibacter pylori test*[®], and the results were compared to the gastric mucosa histology (gold standard) Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated for each test. Kappa test was used to assess agreement between the RUT's and the turning time of each test was measured. **Results:** *Sensibacter pylori test*[®] showed a sensitivity of 82.6%, specificity 92.3%, PPV 95% and NPV 75%. The consistency with the other RUT's was 0.958 ($p < 0.001$) and 0.872 ($p < 0.001$). The turning time was 15 min. **Conclusion:** *Sensibacter pylori test*[®] is a sensitive and specific method, similar to other tests used daily in Chile, which has the advantage of yielding results within a few minutes.

Key words: *Helicobacter pylori* infection, gastric cancer, rapid urease test.

Resumen

Introducción: *Helicobacter pylori* es una bacteria de gran prevalencia en Chile y es causante de variadas patologías gástricas, entre las cuales se encuentra el cáncer gástrico, que corresponde a la primera causa de muerte por cáncer en Chile en hombres. Por esto, cobra relevancia detectar a tiempo la existencia de *Helicobacter pylori*, para lo cual existen diversos métodos diagnósticos, entre los que se encuentran los test rápidos de ureasa (TRU) como *Sensibacter pylori test*[®]. **Objetivos:** Validar *Sensibacter pylori test*[®] en Chile, para poder ser utilizado en centros de salud de nuestro país. **Materiales y Métodos:** Se realizaron endoscopias digestivas altas a pacientes sintomáticos en tres centros de salud y se obtuvieron muestras de mucosa gástrica según protocolos establecidos. Estas se sometieron al TRU del centro de salud y a *Sensibacter pylori test*[®], comparándose el resultado con histología de la mucosa gástrica (estándar de oro), calculándose sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). Se utilizó *test kappa* para evaluar concordancia entre TRU y se midió el tiempo de viraje de cada *test*. **Resultados:** *Sensibacter pylori test*[®] demostró una sensibilidad de 82,6%, especificidad de 92,3%, VPP de 95% y VPN de 75%. La concordancia con los otros TRUs fue de 0,958 ($p < 0,001$) y 0,872 ($p < 0,001$). El tiempo de viraje fue de 15 min. **Conclusión:** *Sensibacter pylori test*[®] es un método sensible y específico comparable con otros test de uso diario en Chile, y tiene la ventaja de mostrar resultados en pocos minutos. **Palabras clave:** Infección por *Helicobacter pylori*, cáncer gástrico, test rápido de ureasa.

¹Unidad Endoscopia, Hospital La Florida Dra. Eloísa Díaz, Santiago, Chile.

²Alumno, carrera de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

³Residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁴Anatomía Patológica, Hospital La Florida Dra. Eloísa Díaz, Santiago, Chile.

⁵Gastroenterólogo Hospital Puerto Montt, Facultad de Medicina Universidad San Sebastián, Puerto Montt, Chile.

⁶Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Conflictos de interés: El equipo investigador no tiene relación económica con la Comercializadora Endosistemas Ltda, ni tampoco con las empresas que comercializan los TRU A ni B.

Recibido: 25 de agosto de 2016
Aceptado: 31 de agosto de 2016

Correspondencia a:
Dr. Alfonso Calvo Belmar
Unidad Endoscopia Hospital La Florida Dra. Eloísa Díaz, Froilán Roa 6542, La Florida, Región Metropolitana
Teléfono: [+56] 94398489
acalvobelmar@yahoo.es

Artículo Original

Introducción

Helicobacter pylori (HP) es un bacilo gram negativo, curvado y flagelado. Coloniza de forma casi exclusiva la superficie apical del epitelio gástrico humano, donde es capaz de sobrevivir gracias a la enzima ureasa que neutraliza el pH ácido del estómago¹.

Fue descubierta en 1983 por Warren y Marshall en cultivos de mucosa gástrica humana. Su trabajo demostró la contribución de HP a patologías digestivas como la úlcera péptica (UP) y el cáncer gástrico (CG), recibiendo el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2005².

Constituye una de las infecciones crónicas más prevalentes, afectando aproximadamente a 50% de la población mundial. En países desarrollados se describen tasas de infección que oscilan entre 20 y 40%, mientras que en países en desarrollo alcanzan 70 a 90%³. La infección por HP se produce principalmente a edades tempranas, y se relaciona con niveles deficientes de higiene ambiental y bajo nivel socioeconómico, representando un problema de salud pública en países en desarrollo⁴.

El ser humano es el único reservorio conocido de HP y su mecanismo de transmisión son las vías fecal-oral, oral-oral y gastro-oral. La infección por HP genera una respuesta inflamatoria e inmune incapaz de eliminar la bacteria en la gran mayoría de los casos, por lo que la remisión espontánea es infrecuente y determina una infección crónica.

La infección por HP se asocia a gastritis crónica de intensidad variable, casi en 100% de los casos, pudiendo evolucionar a gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia celular y finalmente cáncer gástrico⁵. Adicionalmente, HP se considera causante de linfoma de MALT, úlcera duodenal (UD) y úlcera gástrica (UG). La mayoría de los individuos infectados cursa de manera asintomática, 15-20% desarrolla UP y cerca del 1% CG o linfoma MALT durante la vida³.

Chile es uno de los países con mayor mortalidad por cáncer gástrico del mundo, representando la primera causa de muerte por cáncer en hombres y tercera en mujeres, con una tasa cruda de mortalidad de 18,7/100.000 y ajustada de 14,9/100.000 habitantes en 2011. En términos absolutos mueren al año aproximadamente 3.200 personas por CG en Chile⁷.

Un estudio realizado en Chile por Ferreccio y cols. (2007)⁸, muestra que la prevalencia de infección por HP en población adulta asintomática es de 73% (70-76%, IC: 95%), mediante detección de anticuerpos IgG contra HP, afectando principalmente a hombres entre 45 y 64 años.

Posteriormente Ortega y cols. (2010)⁹ realizaron un estudio en pacientes sintomáticos, mediante detección de HP por endoscopia digestiva alta (EDA) y *test* rápidos de ureasa (TRU). Se encontró TRU (+)

en 78%, mientras que la tasa de infección determinada por TRU fue de 86,6% en *úlcera duodenal* (OR 2,1; 95% CI 1,5-2,8, $p < 0,001$) y 81,4% en *úlcera gástrica* (OR 1,8; 95% CI 1,4-2,4; $p < 0,001$).

Los métodos de detección de *Helicobacter pylori* son clasificados como invasivos y no invasivos, considerándose invasivos aquellos que incluyen EDA. Estos serán elegidos según disponibilidad, costo, edad y características específicas del paciente^{10,11}.

Entre los no invasivos se cuentan la serología, antígenos en deposiciones y *test* de aire espirado con urea con carbono marcado, de los cuales los dos últimos se han validado en Latinoamérica para evaluar resultados de erradicación y como alternativa a los métodos invasivos, si estos no se encuentran disponibles.

Por otro lado, los *test* invasivos comprenden hallazgos en la EDA, cromosendoscopia, histología (*gold standard*), cultivo y *test* rápido de ureasa. Estos últimos funcionan con una base líquida, sólida o papel que contiene urea, la cual en presencia de la ureasa creada por HP se convierte en amonio, dando un resultado positivo. Estos *test* cuentan con sensibilidad entre 85 y 95% y especificidad entre 95 y 100%, con las ventajas de que son rápidos, de relativo bajo costo, no requieren la espera de la histología o cultivo y son reproducibles en distintos escenarios clínicos¹².

Existen diferentes marcas comerciales que proveen TRU, por lo que se hace necesario conocer aspectos del producto como sensibilidad, especificidad, velocidad de viraje, lectura fácil, costo, almacenamiento, entre otros. Para que de este modo se utilice un TRU eficaz y costo efectivo, a la vez que el tiempo de espera de los resultados sea el menor posible.

Sensibacter pylori test[®] es un TRU creado en Colombia, fabricado por el Laboratorio Microanálisis Ltda., desarrollado por un grupo de microbiólogos y médicos, con el respaldo de una compañía de biotecnología. Este TRU ha sido validado en algunos países de Latinoamérica, con sensibilidad de 95,6% y especificidad de 95,2%¹³.

El objetivo de este estudio es validar en Chile *Sensibacter pylori test*[®] para que de ese modo pueda ser empleado en nuestro país.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional prospectivo. Para ello, se seleccionaron pacientes que iban a ser sometidos a endoscopia digestiva alta (EDA), los que voluntariamente aceptaron participar firmando un consentimiento informado. Dicho estudio se llevó a cabo en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Metropolitano de la Florida, en el marco de un proyecto de pesquisa de cáncer gástrico en población sintomática entre junio y septiembre de 2014¹⁴. Se

incorporaron, además, el Centro Médico San Joaquín y Clínica San Carlos de Apoquindo, ligadas a la red de Salud UC-Christus entre agosto y septiembre de 2015.

Se incluyó en el estudio a todo paciente mayor de 30 años que nunca haya sido sometido a EDA previamente y se excluyó a aquellos que recibieron inhibidores de bombas de protones (IBPs), bismuto o antibióticos durante las últimas cuatro semanas. Se emplearon endoscopios de fibra óptica, con técnica estándar y luz blanca, luego del consentimiento informado. En el Hospital Metropolitano de la Florida todos los procedimientos fueron realizados por el mismo endoscopista bajo sedación con midazolam. En el Centro Médico San Joaquín y la Clínica San Carlos de Apoquindo, los procedimientos fueron realizados por distintos endoscopistas.

Al finalizar la exploración, a los pacientes del Hospital Metropolitano de la Florida que cumplieron con los criterios de inclusión se le extrajo dos muestras de biopsia: una del antro gástrico, curvatura mayor vecina al ángulo y otra en la curvatura mayor alta corporal. A los pacientes del Centro Médico San Joaquín y Clínica San Carlos de Apoquindo se les extrajeron muestras de biopsia según el protocolo de Sydney modificado¹⁵: 2 muestras en antro gástrico, 2 en cuerpo y una en ángulo gástrico. Además, se tomaron muestras para los *test* de ureasa, con las que se evaluó la presencia de HP tanto en *Sensibacter pylori test*® como en el *test* de ureasa usado en el centro, el que para el Hospital Metropolitano de la Florida se definió como TRU-A y para el Centro Médico San Joaquín y la Clínica San Carlos de Apoquindo como TRU-B.

Las muestras sometidas a TRU se leyeron a los 15 min, 60 min y 24 h, considerándose como positivo el viraje de color (Figura 1). Luego se compararon con el patrón de oro (*gold standard*), cuya lectura se realizó por un único patólogo experto en el Hospital Metropolitano de la Florida y por distintos patólogos en los otros centros. La positividad de los TRU fue interpretada por distintos investigadores entrenados para ello.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para cada *test* de ureasa utilizado, los cuales fueron expresados en porcentajes. Además, se calculó mediante el coeficiente kappa, la concordancia de TRU-A y TRU-B con *Sensibacter pylori test*®. La fuerza de la concordancia se definió de acuerdo al valor de kappa, siendo > 0,81 definida como casi perfecta¹⁶. Los datos fueron calculados mediante el programa estadístico SPSS® (SPSS Inc., Chicago, USA).

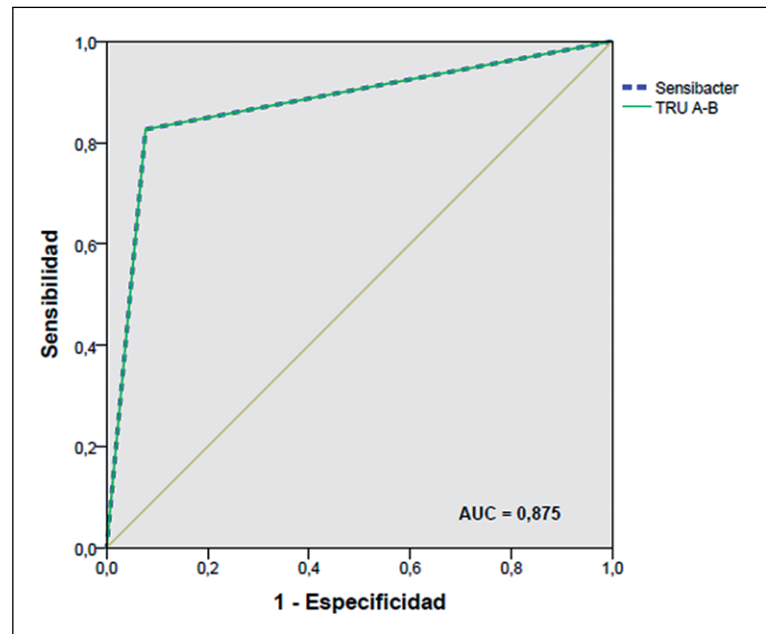


Figura 1. Viraje de color una prueba de *Sensibacter pylori test*® positiva.

Resultados

Se realizaron en total 548 endoscopias en el período de estudio. De ellas 464 provinieron del Hospital Metropolitano de la Florida, 46 del Centro Médico San Joaquín y 38 de la Clínica San Carlos de Apoquindo. Del total se seleccionaron 72 endoscopias digestivas altas para ser incluidas en el estudio, de las cuales 53 provenían del Hospital Metropolitano de la Florida, 10 del Centro Médico San Joaquín y 10 de la Clínica San Carlos de Apoquindo.

Un 57% de los pacientes incluidos fueron del sexo femenino. El rango de edad fue de 38 a 82 años, con un promedio de 57,8 años. Del total de pacientes, 45 (63%) presentaron HP en la biopsia. La sensibilidad de *Sensibacter pylori test*® fue de 82,6%, la especificidad de 92,3%, el valor predictivo positivo de 95% y el valor predictivo negativo de 75% (Tabla 1), con un área bajo la curva (AUC) de 0,875 (IC 95%; 0,79-0,96) ($p < 0,001$) (Figura 2).

Tabla 1. Comparación de *Sensibacter pylori test*® con *gold standard* histológico

	Histología <i>Helicobacter pylori</i>		Total
	(+)	(-)	
<i>Sensibacter</i> (+)	38	2	40
<i>Sensibacter</i> (-)	8	24	32
Total	46	26	72

Artículo Original



Figura 2. Gráfico de sensibilidad y especificidad de *Sensibacter pylori test*® con TRU A-B.

Tabla 2. Resumen de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de las distintas pruebas utilizadas

	<i>Sensibacter pylori test</i> ®	TRU-A	TRU-B
Sensibilidad (%)	82,6	80,4	100
Especificidad (%)	92,3	83,3	100
VPP (%)	95	94,3	100
VPN (%)	75	55,6	100
Pacientes incluidos (n)	72	53	19

Respecto al TRU-A utilizado en el Hospital Clínico Metropolitano de la Florida, al comparar con el *gold standard* histológico, los resultados fueron: sensibilidad 80,4%, especificidad 83,3%, valor predictivo positivo 94,3%, valor predictivo negativo 55,6%, con un AUC 0,819 (IC 95%; 0,68-0,96) ($p = 0,001$). En relación al TRU-B utilizado en el Centro Médico San Joaquín y la Clínica UC San Carlos de Apoquindo, los resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron de 100%, con un AUC 1,0 ($p = 0,001$) (Tabla 2).

La concordancia del TRU-A y TRU-B con *Sensibacter pylori test*® medida con el coeficiente de Kappa fue 0,958 ($p < 0,001$) y 0,872 ($p < 0,001$), respectivamente.

En relación al tiempo de viraje, a los 15 min el 100% de *Sensibacter pylori test*® que fueron positivos habían tenido viraje de color.

Discusión

La EDA alta ha pasado a ser el método diagnóstico estándar en el estudio de las enfermedades del tubo

digestivo. Determinar la presencia de HP en cada paciente es relevante dado que su presencia juega un rol importante en diversas patologías, principalmente en la descrita cascada de alteraciones histológicas que llevan al desarrollo de cáncer gástrico.

La detección de HP mediante una muestra de mucosa gástrica durante la EDA es un método muy utilizado en nuestro medio por lo que se requiere que el *test* a utilizar tenga la mayor especificidad y sensibilidad posible, sea de menor costo, lectura fácil y rápido viraje. Entre los productos disponibles, *Sensibacter pylori test*® es una prueba de ureasa que ha sido validada en Colombia¹⁷. El estudio comparó el resultado del TRU con la presencia o ausencia de *Helicobacter pylori* en muestra histológica. Sin embargo, dentro de las limitaciones del estudio, debemos mencionar que no se realizó cultivo de *H. pylori*, por las dificultades técnicas y logística involucradas en un estudio multicéntrico de esta naturaleza.

Los resultados muestran que *Sensibacter pylori test*® tiene una sensibilidad mayor de 80% y especificidad mayor de 90%, y es comparable a otros *test* de ureasa usados en Chile. De hecho, al comparar *Sensibacter pylori test*® con TRU-A y TRU-B los coeficientes de kappa demuestran que tienen una concordancia casi perfecta.

Llama la atención que al calcular la sensibilidad y especificidad del TRU-B ésta sea de 100%, lo que podría estar explicado debido a que sólo 19 pacientes usaron ese *test* rápido de ureasa y no a una superioridad del *test* en relación a los otros *test* utilizados y probablemente si se hubieran considerado más casos la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo hubiese disminuido levemente.

Sensibacter pylori test® presenta la ventaja de obtener resultados con gran rapidez. Destaca que a los 15 min de obtenida la muestra 100% de los *test*

positivos había virado de color, lo que permite que el paciente sometido a EDA obtenga el resultado en el período posterior a la recuperación e inicie el tratamiento de erradicación de HP inmediatamente en caso de ser positivo.

Agradecimientos

A Andrea Bazzani P. y Comercializadora Endosistemas Ltda, por su destacada participación en el estudio.

Referencias

- 1.- Latorre R, Gallo G. *Helicobacter pylori*: su importancia práctica en la gastroenterología. Revista Médica Clínica La Condes 2008;19: 23-9.
- 2.- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. The Lancet 1984; 323: 1311-5.
- 3.- Rollán A. Infección por *Helicobacter pylori*. En: Weitz JC, Berger Z, Sabah S, Silva H (Eds.) Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas. Sociedad Chilena de Gastroenterología, Santiago 2013 pp. 123-36.
- 4.- Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, León-Barua R, Bazzoli F, Van Der Merwe, et al. Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología: *Helicobacter pylori* en los países en desarrollo. Gastroenterol Latinoam 2010; 21: 165-81.
- 5.- Yakoob J, Abid S, Jafri W, Abbas Z, Islam M, Ahmad Z. Comparison of biopsy-based methods for the detection of *Helicobacter pylori* infection. Br J Biomed Sci 2006; 63: 159-62.
- 6.- Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61: 1-241.
- 7.- Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE Cáncer Gástrico. Santiago, Minsal, 2014. Disponible en: [http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GPC%20Gástrico%20\(PL\).pdf](http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GPC%20Gástrico%20(PL).pdf) [Consultado el 15 de agosto de 2016].
- 8.- Ferreccio C, Rollán A, Harris PR, Serrano C, Gederlini A, Margozzini P, et al. Gastric cancer is related to early *Helicobacter pylori* infection in a high-prevalence country. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16: 662-7.
- 9.- Ortega JP, Espino A, Calvo A, Verdugo P, Pruyas M, Nilsen E, et al. Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos con patología gastroduodenal benigna: Análisis de 5.664 pacientes. Rev Med Chile 2010; 138: 529-35.
- 10.- Garza-González E, Pérez-Pérez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. World J Gastroenterol 2014; 20: 1438-49.
- 11.- Vaira D, Holton J, Menegatti M, Ricci C, Gatta L, Geminiani A, et al. Invasive and non-invasive tests for *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14 (s3): 13-22.
- 12.- Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection-recent developments in diagnosis. World J Gastroenterol 2014; 20: 9299-313.
- 13.- Otero W, Pineda L, Arbeláez V, Quintero F, Orozco C, Orozco O. Evaluación prospectiva de una prueba de ureasa rápida para la detección de la infección por *Helicobacter pylori*. (2003). Disponible en: <http://microanalisislabs.com/estudios-de-validacion/> [Consultado el 15 de agosto de 2016].
- 14.- Calvo A, Pruyas M, Nilsen E, Verdugo P. Pesquisa poblacional de cáncer gástrico en pacientes sintomáticos digestivos, período 1996-2000. Rev Med Chile 2001; 129: 749-55.
- 15.- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996; 20: 1161-81.
- 16.- Cerda J, Villarroel L. Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: Coeficiente de Kappa. Rev Chil Pediatr 2008; 79: 54-8.
- 17.- Moncayo JI, Álvarez A, Santacruz JJ, Santacoloma M, Arturo BL, Giraldo L, et al. Evaluación de diferentes pruebas para el diagnóstico de *H. pylori*. Investigaciones Andina 2011; 13: 297-311.