

Sensibacter pylori - Test®



ESTUDIO II

CARACTERÍSTICAS OPERATIVAS DEL SENSIBACTER PYLORI TEST® a los 5, 10, 15 Y 20 minutos PARA LA DETECCIÓN DEL HELICOBACTER PYLORI EN LA SALA DE ENDOSCOPIA

Fabián Emura Emura Center Latinoamérica, Javier Garcia Perlaza MD, MSc; Andrea Bazzani. Laboratorio Microanálisis Ltda., Clínica Colsanitas Reina Sofia unidad de endoscopia.

ABSTRACT

Objectives: Determine the operational characteristics of the Sensibacter pylori Test® compared to the Histopathologic Study for the detection of Helicobacter pylori; describe the frequency of risk factors for gastric cancer; establish the level of agreement at the optimal time of reading.

Design: In 2 phases: calibration test with measurements at 5, 10, 15 and 20 minutes, comparing the experimental test with the reference standard, the second assessed the agreement level with 2 tests of the same subject at the right time of reading.

Setting: 2 specialist institutions in gastrointestinal endoscopy (EmuraCenter Latin America and Reina Sofia Clinic).

Participants: Patients whose ages ranged between 18 and 80 years suffering dyspeptic symptoms, and, patients with active gastric bleeding were included. The process of obtaining the sample was consecutive in 435 and 116 subjects in the first and second phases respectively.

Interventions: Upper gastrointestinal endoscopy was carried out under standard parameters getting 2 antral biopsies from

each subject; during the first phase for the Histopathologic study and experimental test, and during the second phase the two of them for the pilot test; two blinded evaluators recorded the information.

Measurements and Results: The sensitivity and specificity were found in about 5 minutes 84.07% (CI 79.38% -88.05%) and 100% (CI 97.40% -100%); 10 minutes 89.49% (CI 85, 42% -92.75%) and 100% (CI 97.40% - 100%); 15 minutes 94.58% (CI 91.34% - 96.87%) and 100 (CI 97.40% -100 %), 20 minutes and 96.61% (CI 93.85% -98.36%) and 99.29% (96.08% -99.98% CI) respectively, it was determined that the best time for reading is about 15 minutes, the analysis showed a match Kappa 0.9517 (CI 0,76-1,00).

Conclusions: The Sensibacter pylori Test ® is sensitive and specific for the detection of *H. Pylori* at about 15 minutes compared with the Histopathologic study in adults suffering from dyspepsia. A level of agreement higher than 0,95 was obtained. This fact guarantees stability of the product, reproducibility of results and easiness of interpretation.

Key words: (Sensibacter Pylori test, Helicobacter pylori, rapid urease test, Histopathologic Stud

RESUMEN

Objetivos: Determinar las características operativas del Sensibacter *pylori* Test® comparado con el estudio histopatológico para la detección del Helicobacter Pylori; describir la frecuencia de los factores de riesgo para cáncer gástrico; establecer el nivel de acuerdo en el momento óptimo de lectura.

Diseño: En 2 fases: la primera de calibración de prueba diagnóstica con mediciones a los 5, 10, 15 y 20 minutos, comparando la prueba experimental con el patrón de referencia; la segunda evaluó el nivel de acuerdo con 2 pruebas del mismo sujeto al momento óptimo de lectura.

Lugar: 2 instituciones especializadas en endoscopia digestiva (EmuraCenter Latinoamérica y Clínica Colsanitas, Reina Sofía).

Pacientes: Se incluyeron pacientes entre 18 y 80 años con síntomas dispépticos, se excluyeron pacientes con sangrado gástrico activo. La obtención de la muestra fue consecutiva en 435 y 116 sujetos en la primera y segunda fase respectivamente.

Intervenciones: Se realizó endoscopia digestiva alta bajo parámetros estándar obteniendo 2 biopsias antrales de cada sujeto; en la primera fase para el estudio histopatológico y prueba experimental, en la segunda las 2 en la prueba experimental; 2 evaluadores cegados registraron la información.

Mediciones y resultados: la Sensibilidad y Especificidad encontradas fueron a los 5 minutos 84,07% (IC 79,38%-88,05%) y 100% (IC 97,40%-100%); 10 minutos 89,49% (IC 85,42%-92,75%) y 100% (IC 97,40%-100%); 15 minutos 94,58% (IC 91,34%-96,87%) y 100 (IC 97,40%-100%); y a los 20 minutos 96,61% (IC 93,85%-98,36%) y 99,29% (IC 96,08%-99,98%); se

determinó que el mejor momento de lectura es a los 15 minutos, el análisis de concordancia arrojó un Kappa de 0,9517 (IC 0,76-1,00).

Conclusiones: El Sensibacter *pylori* Test® es sensible y específico para la detección del *H. Pylori* a los 15 minutos comparado con el estudio Histopatológico en población adulta con dispepsia. Se obtuvo un nivel de acuerdo mayor a 0,95 que garantiza estabilidad del producto, repetitividad del resultado y facilidad de interpretación.

Palabras clave: (Sensibacter Pylori test, Helicobacter pylori, test rápidos de ureasa y estudio Histopatológico)

INTRODUCCIÓN:

En 1.982 Warren y Marshall descubren el Helicobacter Pylori (*H. pylori*) (1,2), Se trata, posiblemente, de la infección bacteriana crónica más común, admitiéndose una prevalencia mundial aproximada del 50%, la cual es notablemente superior en áreas subdesarrolladas (3,4). La transmisión en éstas se produce por vía fecal-oral fundamentalmente, mientras que la vía oro-oral parece tener una mayor importancia en países desarrollados (3).

En Colombia el cáncer gástrico es el más frecuente con un estimado de 7708 casos cada año (5). Hay varias regiones del país de muy alta mortalidad por esta causa como son: Nariño, Boyacá, Cundinamarca, Tolima, Huila, Bogotá, Viejo Caldas y Santander. Las zonas de mortalidad alta moderada son Norte de Santander, Antioquia (con énfasis en Medellín), y Valle (con énfasis en Cali). Es de anotar que en La Cruz, Nariño, se presenta una de las más altas incidencias del mundo (5,6).

Al Helicobacter pylori se le considera causante de la gastritis crónica tipo B así como un factor decisivo en el desarrollo de la úlcera péptica, sobre todo la duodenal, y en el linfoma tipo M.A.L.T. Se le reconoce así mismo su papel de co-factor, dentro de una etiología multifactorial, en el desarrollo del adenocarcinoma (ADC) gástrico de tipo intestinal. En efecto, el *H. Pylori* ha sido clasificado por la OMS como factor carcinogénico probado tipo I. Esta relación con la neoplasia gástrica también es aceptada por parte del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos. (3).

Existen varios métodos para establecer la presencia del *H. pylori*, tanto invasivos como no invasivos. En cuanto a los invasivos, el cultivo, el test rápido de ureasa

y las coloraciones histológicas implican una endoscopia y son los más usados por haber sido los primeros en desarrollarse. Dentro de los no invasivos están: niveles de anticuerpos IgA e IgG y el test de urea espirada UBT (siglas del término en inglés, Urea Breath Test), que son utilizados fundamentalmente en estudios epidemiológicos y en seguimientos de erradicación pero algunos implican costos elevados y laboratorios sofisticados para realizarlos (7,8).

Aunque generalmente el cultivo es el estándar para el diagnóstico en la mayoría de procesos infecciosos, el cultivo del *H. Pylori* es difícil de realizar, por tanto el patrón de referencia para el diagnóstico por métodos invasivos es el estudio histopatológico con tinción de hematoxilina- eosina y Giemsa con una Sensibilidad y Especificidad entre el 95% 100%; para las pruebas no invasivas el test de urea espirada es el patrón de referencia con una Sensibilidad y Especificidad del 90 y 100% respectivamente (7,8). Los test rápidos de ureasa son los métodos más difundidos al ser prácticos, rápidos, sensibles, específicos, poco costosos y por determinar la actividad de ureasa en el material de biopsia al momento de la endoscopia.

El objetivo principal del estudio es determinar las características operativas del Sensibacter pylori Test®, leído a los 5, 10, 15 y 20 minutos, comparado con el estudio histopatológico para la detección de *Helicobacter Pylori* en población adulta con dispepsia tamizada a través de endoscopia en Bogotá. Con objetivos secundarios se busca describir la frecuencia de los factores de riesgo identificados y establecer el nivel de acuerdo en la detección del *H. pylori* por

el Sensibacter *Pylori* Test® en el momento óptimo de lectura.

conservar su temperatura y color. Mantener en un lugar fresco y seco no mayor a 18°C.

MATERIALES Y MÉTODOS:

El Sensibacter *Pylori* test® es fabricado por el Laboratorio Microanálisis Ltda. Con sede en Bogotá, desarrollado por un grupo de microbiólogos y médicos, con el respaldo de una compañía de biotecnología. El Sensibacter *pylori*Test® es estable durante 240 días. Cuenta con una presentación individual y con un instrumento estéril que sirve para arrastrar la muestra de biopsia hasta el sustrato de prueba. Viene en una bolsa de polietileno de aluminio que ayuda a

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas disponibles para la detección del Helicobacter pylori.

| TÉCNICA ESPECIFICIDAD | SENSIBILIDAD | |
|----------------------------------|---------------------|-----------|
| HISTOLOGÍA | Mayor 95% | 100% |
| CULTIVO | 70 – 80% | 100% |
| TEST DE UREASA | 93 – 97% | Mayor 95% |
| SEROLOGÍA (IgG) | 85% | 79% |
| TEST DE ALIENTO CON UREA | 95 - 100% | 91 - 98% |
| PCR | 95 – 100% | 95 - 100% |



Figura 1.

Presentación Comercial del Sensibacter *Pylori* test®.



Figura 2. Resultado del Sensibacter *pylori* test®.

Para que se presente la reacción, la biopsia gástrica se suspende en 200 µl de una solución de urea en medio líquido; la actividad de la ureasa en las muestras de biopsia es detectada por un incremento del pH, causado cuando la enzima, por medio de la hidrólisis, convierte la urea en amoníaco y CO2. Esto se manifiesta con un

cambio en el color de amarillo a fucsia, que define la reacción como positiva; el viraje ocurre generalmente dentro de los primeros 20 minutos (14), pero para nuestro estudio se pretendía observar las características operativas del Sensibacter *pylori* Test® a los 5, 10, 15 y 20 minutos.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con edades entre 18 a 80 años con síntomas dispépticos que iban a ser sometidos a endoscopia digestiva alta.
- Sujetos que aceptaron participar en el estudio dando su consentimiento por escrito.

Criterio de exclusión:

- Pacientes con sangrado activo al momento de la endoscopia.

El cálculo de tamaño de muestra se realizó mediante la fórmula de Beam (19), para pruebas pareadas basadas en la sensibilidad del test requiriendo 435 sujetos para la primera fase, luego de conocer el mejor punto de corte se midió la repetitividad con 2 muestras del mismo sujeto a los 15 minutos y se analizó mediante un Kappa obteniendo un tamaño de muestra de 116 sujetos para la segunda fase.

La muestra de la primera fase se obtuvo en una campaña de tamizaje difundida por medios de comunicación como prensa, radio y avisos publicitarios en un centro especializado de Bogotá, Colombia (EmuraCenter Latinoamérica), lo cual nos permitió recolectar una muestra heterogénea de pacientes dispépticos con o sin endoscopias previas, con antecedentes de infección por *Helicobacter Pylori* tratada y no tratada, con o sin factores de riesgo y asintomáticos que deseaban la prueba de tamizaje.

Al entrar al estudio se registraron los siguientes datos: nombre Completo, edad, sexo, antecedentes familiares de cáncer gástrico en primer y segundo grado, antecedentes personales de grupo sanguíneo, gastrectomía e infección previa por *Helicobacter pylori*. Se anexó la hoja con el consentimiento informado a la historia clínica.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó endoscopia digestiva alta con un Chromoendoscopio Olympus después de un mínimo de seis horas de ayuno. Todos los hallazgos endoscópicos se registraron en el informe usual proporcionado por el centro recolector de la muestra, extrayendo en el formato de la investigación la presencia de pólipos y/o gastropatía hipertrófica.

En la primera fase se tomaron tres biopsias para el estudio Histopatológico (Antro, curva mayor y menor) utilizando un fórceps de biopsia no aserrado (7). Del antro se tomó además una biopsia para el Sensibacter *pylori* Test®. Los especímenes fueron enviados para el estudio de patología a una institución independiente del centro realizador de las endoscopias sin conocimiento del estudio, leído por un único patólogo experto quien realizó el análisis histológico y las tinciones para la detección del *Helicobacter pylori*. El médico patólogo desconocía los resultados del test experimental. Una vez se recibe el reporte del estudio histopatológico se ubica el paciente en la base de datos de Access y se reporta como positivo o negativo según el resultado anotado del fragmento de biopsia antral, al igual que las variables de displasia, metaplasia intestinal y gastritis crónica atrófica. Por otro lado, El tejido extraído del paciente que fue conducido de la pinza fórceps al Sensibacter *pylori* Test® mediante aguja al sustrato fue evaluado al final de cada intervalo de tiempo (5, 10, 15 y 20 minutos).

En la segunda fase realizada en la Clínica Reina Sofía (Bogotá, Colombia) donde se obtuvieron 2 muestras del antro gástrico de un mismo sujeto con las mismas condiciones técnicas descritas para la primera fase y se introdujeron en 2 tubos separados; se utilizó un formato escrito en el cual se registraron los datos básicos de identificación, género, el resultado de la muestra 1, 2 y el nombre de las personas responsables de la lectura, las cuales contaban con un cronómetro digital programado con alarma a los 15 minutos para así registrar los resultados. La enfermera Jefe de turno en el servicio se encargó de verificar el cumplimiento en los tiempos y registro de los resultados, pero no intervino en la interpretación de los mismos.

El análisis de datos se realizó en tres fases: Caracterización de la población estudiada: en donde se describió la frecuencia con que se presentaron los factores de riesgo para cáncer gástrico considerados en el estudio. Sensibilidad del Test en T_i con Intervalos de confianza al 95%: se obtuvo la sensibilidad del test en los tiempos 5, 10, 15 y 20 minutos y se calcularon los intervalos de confianza al 95% en STATA 10®. Determinación del mejor momento de lectura basados en la Sensibilidad: de acuerdo a lo planteado, se esperaba una variación de la sensibilidad máxima del 3% en los diferentes tiempos, siendo aceptable una Sensibilidad del 90%; Se consideró que una variación mayor de la sensibilidad o una sensibilidad menor al 90% no permitiría su aplicabilidad clínica como prueba de tamizaje para detectar la infección por *Helicobacter Pylori*. Por tanto, aquel punto de tiempo con una sensibilidad mayor del 90% y con una variación menor al 3% entre los tiempos se consideró el mejor momento de lectura, a los 15 minutos se

cumplió con estas premisas por lo cual consideramos que es igual leer la prueba a los 15 o 20 minutos. Por el Establecimiento del nivel de acuerdo en la detección en el momento óptimo de lectura: Una vez determinado el mejor momento de lectura se realizó un Kappa con 2 muestras del mismo sujeto con una lectura única a los 15 minutos y se observó la concordancia de los resultados.

RESULTADOS:

En la primera fase se incluyeron 435 pacientes, sus datos demográficos se presentan en la Tabla 2. El análisis de los factores de riesgo, arrojó que 18,39% de los participantes tenían antecedente familiar de la enfermedad, a un 12,64% se les identificó un grupo sanguíneo A, sólo 2 de los 435 sujetos habían sido sometidos a cirugía gástrica previa por causa desconocida y negaban haber recibido tratamientos previos de erradicación para infección por *H. pylori*, ambos pacientes obtuvieron un resultado negativo tanto en el estudio histopatológico como con el test experimental, 21 de los 33 pacientes con infección por *H. pylori* y que reportaron haber recibido tratamiento previo (63,63%) resultaron positivos en el estudio histopatológico. Frente a los factores identificados durante el procedimiento, sólo 2 sujetos presentaron gastropatía hipertrófica o pólipos gástricos (0,46%).

La anomalía identificada con más frecuencia en el estudio histopatológico fue la Gastritis crónica atrófica en un 24,14% de los participantes, seguido de la Metaplasia Intestinal en un 15,40% y por la displasia celular de cualquier grado en un 2,07%.

La prevalencia de la infección por *Helicobacter Pylori* en la primera fase fue del 67,82%.

Tabla 2: Características de los pacientes en la primera fase:

| | RESULTADO | |
|---------------------------------------------------------|-----------|-----------------|
| EDAD (DS*): | 50,98 | (10,18) |
| Hombres (DS.) | 51,14 | (9,97) |
| Mujeres (DS.) | 50,75 | (10,51) |
| INFECCIÓN POR <i>H. PYLORI</i> POR RANGO DE EDAD | | |
| %: | 71,62 | (66,47 - 76,76) |
| Menores de 50 años (IC 95%) | 64,09 | |
| Mayores de 50 años (IC 95%) | | (58,61 - 69,56) |
| GÉNERO: | | |
| Hombres (%) | 178 | (41) |
| Mujeres (%) | 257 | (59) |
| ANTECEDENTE FAMILIAR DE CÁNCER: | | |
| Si (%) | 80 | (18,39) |
| No (%) | 355 | (81,61) |
| GRUPO SANGUÍNEO A: | | |
| Si (%) | 55 | (12,64) |
| No (%) | 380 | (87,36) |
| CIRUGÍA GÁSTRICA PREVIA: | | |
| Si (%) | 2 | (0,46) |
| No (%) | 433 | (99,54) |
| INFECCIÓN PREVIA POR <i>H. PYLORI</i>: | | |
| Si (%) | 33 | (7,59) |
| No (%) | 402 | (92,41) |
| PÓLIPOS GÁSTRICOS: | | |
| Si (%) | 2 | (0,46) |
| No (%) | 433 | (99,54) |
| GASTROPATÍA HIPERTRÓFICA: | | |
| Si (%) | 2 | (0,46) |
| No (%) | 433 | (99,54) |
| GASTRITIS CRÓNICA ATRÓFICA: | | |
| Si (%) | 105 | (24,14) |
| No (%) | 330 | (75,86) |
| METAPLASIA INTESTINAL: | | |
| Si (%) | 67 | (15,40) |
| No (%) | 368 | (84,60) |
| DISPLASIA DE CUALQUIER GRADO: | | |
| Si (%) | 9 | (2,07) |
| No (%) | 426 | (97,93) |
| PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN %: | | |
| Fase 1 (IC): | 67,82 | (63,43 - 72,72) |

* DS: Desviación estándar.

El segundo paso del análisis estadístico fue la determinación de la Sensibilidad y

Especificidad del Sensibacter *pylori* Test®, para esto se organizaron los datos de

acuerdo con la obtención de un resultado positivo o negativo de la prueba comparado

con el estudio histopatológico. Ver Tabla 3.

Tabla 3: Comparación del estudio histopatológico con el Sensibacter *pylori* Test®:

| ESTUDIO HISTOPATOLOGICO | | POSITIVO | | NEGATIVO | | TOTAL |
|-------------------------|---------|----------|----------|----------|----------|-------|
| SENSIBACTER | | POSITIVO | NEGATIVO | POSITIVO | NEGATIVO | |
| 5 | MINUTOS | 248 | 47 | 0 | 140 | 435 |
| 10 | MINUTOS | 264 | 31 | 0 | 140 | 435 |
| 15 | MINUTOS | 279 | 16 | 0 | 140 | 435 |
| 20 | MINUTOS | 285 | 10 | 1 | 139 | 435 |
| TOTAL EST. HISTOLOGICO | | 295 | | 140 | | 435 |

Una vez organizada la información se calculó la Sensibilidad y Especificidad de la prueba experimental en STATA 10®, obteniendo los resultados descritos en la tabla 4; de acuerdo a las características planteadas en la sección de métodos, se consideró como mejor tiempo de lectura aquel que tuviera una sensibilidad mayor al 90% y que presentara una variación del estimativo puntal menor del 3% con respecto

al mejor tiempo de lectura establecido in vitro y en el estudio de validación previo (14). Con base en lo anterior, se consideró que la lectura a los 15 minutos resultaba ser similar clínica y operativamente comparado con los 20 minutos, reportándonos una Sensibilidad de 94,58% con un intervalo de confianza entre 91,34% y 96,87%. Ver tabla 4.

Tabla 4: Sensibilidad y Especificidad del Sensibacter *pylori* Test® a los 5, 10, 15 y 20 minutos:

| SENSIBACTER | SENSIBILIDAD % | IC | ESPECIFICIDAD % | IC |
|-------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 5 MINUTOS | 84,07 | (79,38 - 88,05) | 100,00 | (97,40 - 100) |
| 10 MINUTOS | 89,49 | (85,42 - 92,75) | 100,00 | (97,40 - 100) |
| 15 MINUTOS | 94,58 | (91,34 - 96,87) | 100,00 | (97,40 - 100) |
| 20 MINUTOS | 96,61 | (93,85 - 98,36) | 99,29 | (96,08 - 99,98) |

estimativo puntal del tiempo de observación siguiente.

Es de anotar que todos los intervalos de confianza calculados al 95% cruzan el

En lo referente a la Especificidad se encontró que esta es de 100% a los 5, 10 y 15 minutos con un intervalo de confianza entre 94,40% y 100%; Y del 99,29% con un intervalo de confianza entre 96,08% y

99,98% a los 20 minutos, ya que en uno de los sujetos se presentó un caso de test positivo a este tiempo, con resultado negativo del estudio Histopatológico lo que puede ser interpretado como contaminación de la muestra.

Al graficar los resultados anteriormente obtenidos en una curva de características operativas ROC observamos que el mejor tiempo de lectura es a los 15 minutos, aclarando

que la escala utilizada en la figura 7b para la sensibilidad va de 82% a 98% y para 1 – Especificidad va de 0,0% a 0,8%, para facilitar su comprensión.

Luego de analizar los datos anteriores y determinando que el mejor tiempo de lectura

del test es a los 15 minutos, se desarrollo la segunda fase del estudio, en el servicio de Gastroenterología de la Clínica Reina Sofía en Bogotá, las características de los participantes están descritas en la Tabla 5.

En esta fase la prueba se aplicó en 232 muestras obtenidas por biopsia antral de 116 sujetos (dos de cada paciente), sin embargo en uno de ellos no se reportó el resultado de la segunda prueba, por tanto se excluyó del análisis.

Para la recolección de la información en la segunda fase, se contó con el apoyo de dos enfermeras del servicio de gastroenterología que evaluaban el resultado del test a los 15 minutos, los resultados se presentan en la Tabla 6.

Figura 3. Curva ROC.

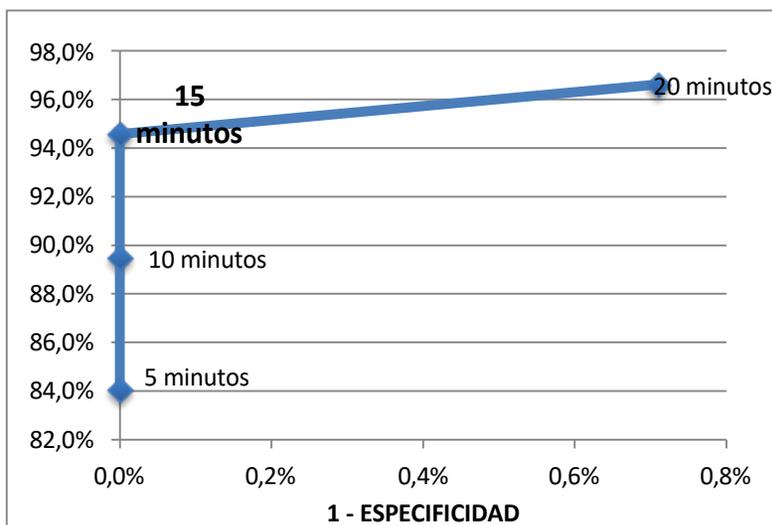


Tabla 5: Características de los pacientes en la segunda fase:

| VARIABLE: | RESULTADO | |
|---------------------------------------|-----------|-----------------|
| GÉNERO: | | |
| Hombres (%) | 42 | (37) |
| Mujeres (%) | 73 | (63) |
| Total (%) | 115 | (100) |
| PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN %: | | |
| Fase 2 (IC): | 89,65 | (84,08 – 95,21) |

Tabla 6: Nivel de acuerdo en la detección a los 15 minutos:

| NIVEL DE ACUERDO A LOS 15 MINUTOS | | OBSERVADOR 2 | | |
|-----------------------------------|--------------|--------------|----------|------------|
| OBSERVADOR 1 | | POSITIVA | NEGATIVA | TOTAL |
| | POSITIVA | 103 | 1 | 104 |
| | NEGATIVA | 0 | 11 | 11 |
| | TOTAL | 103 | 12 | 115 |

El análisis de concordancia entre los observadores nos permitió obtener la información sobre el nivel de acuerdo y de esta forma conocer la confiabilidad del test; Este se realizó en STATA 10® mediante el cálculo de un Kappa que dio como resultado

0,9517 con un intervalo de confianza entre (0,76 – 1,00). Este resultado se encuentra también entre los rangos planteados antes de iniciar el estudio.

DISCUSIÓN:

Al analizar los resultados obtenidos con el Sensibacter *pylori* Test® encontramos una Sensibilidad y Especificidad a los 20 minutos de 96,61% (IC: 93,85% - 98,36%) y 99,29% (IC: 96,08% - 99,98%) y a los 15 minutos de 94,58% (IC: 91,34% - 96,87%) y 100% (IC: 94,40% - 100%) respectivamente.

Es importante mencionar que los test de

ureasa disponibles en el mercado pueden

conocimiento de las características operativas en condiciones reales, propósito principal de este trabajo. Los resultados falsos positivos son raros, en un trabajo presentado por Marshall en 1987 (1), se describieron dos falsos positivos en un ensayo para test de ureasa, justificado por el autor como un uso inadecuado del reactivo. Teóricamente, se podrán obtener resultados falsos positivos en pacientes que presentan aclorhidria, anemia perniciosa, cirugía gástrica previa o en quienes han consumido antiácidos o grandes dosis de H₂ antagonistas como Cimetidina o Ranitidina. Esto debido a que cuando el estómago pierde acidez pueden encontrarse otros organismos como el *Proteus* que también produce ureasa, sin embargo, esta bacteria la produce en menor cuantía comparado con el *H. pylori*, de modo que lo habitual es que no reaccione antes de tres horas.

Un estudio realizado en el Hospital Universitario San Ignacio entre los años 2004 y 2005 demuestra una alta resistencia en nuestro medio a los antibióticos comúnmente utilizados, pero sin encontrar una asociación entre su consumo previo y la resistencia observada (93% al metronidazol; 60% a la claritromicina y 86% a las tetraciclinas). (34)

La disminución en la Especificidad de una muestra al minuto 20 pudo deberse a contaminación de la muestra o un error en el registro ya que una de las características del diseño de este test es la reducción de la contaminación al transportar directamente la muestra de la pinza de fórceps (evitando la manipulación de la biopsia) y la posibilidad de cerrar la muestra con tapa hasta su interpretación (evitando la contaminación ambiental), los otros factores como la aclorhidria o la anemia perniciosa no son fácilmente identificables durante el interrogatorio o durante el procedimiento

endoscópico, por lo que se consideraron factores no controlables del sujeto.

Los últimos reportes de la Sensibilidad y Especificidad del Clo-test® es del 94,9%, 96,7% respectivamente a las 24 horas (20) y del 93%, 96% a las 3 horas ; del Pyloritek® 92.0%, 100% (21) a los 60 minutos; en 1997 se realizó un estudio que comparabas estas pruebas diagnósticas en sus tiempos ideales de lectura obteniendo una Sensibilidad y Especificidad del 98% y 92% para el Clo-test® y del 98% y 68% para el Pyloritek® (1,16), resultados similares a los reportados para los test de ureasa en general (Sensibilidad 90 - 96%, Especificidad 88 - 98%) (7,16).

Sobre el procedimiento de calibración de la prueba diagnóstica, Sackett menciona que existen cuatro fases para este tipo de estudios (22): fase I, existen 2 grupos uno donde los pacientes conocen la existencia de la enfermedad y otro donde los sujetos saben que no la tienen; fase II, luego de conocer los resultados de la fase I, creemos que la nueva prueba puede diagnosticar una entidad, y se calculan las características operativas versus controles normales; fase III, corresponde a la introducción del test experimental como prueba diagnóstica, se realiza la calibración del test comparado de forma ciega contra el patrón de referencia, calculando las características operativas en diferentes puntos de corte; y la fase IV, se realiza la medición de las características operativas en diferentes poblaciones, niveles de atención u obtención de la muestra, distintos estadios de la entidad a estudio o para control y seguimiento de los sujetos luego de recibir algún tratamiento. Nuestro estudio corresponde a la fase III.

Para decidir el mejor tiempo de lectura del test se tomaron como premisas el tener una sensibilidad mayor a 90%, una variación de la sensibilidad menor al 3% entre los

diferentes momentos y una especificidad cercana al 100%; por tanto el test puede ser leído a los **15 minutos** obteniendo unas características operativas similares que a los 20 minutos, las reportadas para los test rápidos de ureasa en general y los otros tipos de test disponibles en Colombia (7,12,16,20,32,33).

Consideramos de acuerdo a todas las características mencionadas anteriormente que el test puede ser medido a los 15 o 20 minutos, ya que la sensibilidad se modificó en menos de 3% lo que le permite ser competitiva y confiable al compararla con otras pruebas disponibles; sin embargo, creemos que para ser utilizada como prueba de tamizaje debería ser leída a los 20 minutos ya que aumenta la sensibilidad (probabilidad de obtener un resultado positivo si se tiene la enfermedad).

Una vez conocido el mejor momento de lectura, se realizó un análisis de concordancia para conocer la confiabilidad del test, sobre 115 sujetos (se excluyó uno del análisis al no reportarse el resultado en la segunda muestra) se obtuvo un Kappa que de 0,9517 (IC: 0,76 – 1,00). Landis y Koch (23) propusieron unos márgenes para valorar el grado de acuerdo en función del índice kappa: < 0 sin acuerdo; 0 - 0,2 insignificante; 0,2 - 0,4 bajo; 0,4 - 0,6 moderado; 0,6 - 0,8 bueno; 0,8 - 1 muy bueno. De acuerdo a esta clasificación el grado de acuerdo es muy bueno lo que nos permite concluir que el Sensibacter *pylori* Test® es confiable y fácil de interpretar.

En Colombia la prevalencia de la infección por *H. pylori* es mayor que la reportada en el consenso Maastricht (4), una revisión realizada por Bravo y colaboradores en 1997 (24), reporta una prevalencia en el país del 69,1%, siendo mayor en Tunja, Popayán, Manizales y Sincelejo. En Bogotá la prevalencia reportada, para esta revisión, es

de 74,4% siendo un poco mayor en los menores de 50 años comparado con los mayores de 50 años (69,95% versus 65,70%) sin diferencias por sexo. En nuestro estudio la prevalencia en la primera fase fue de 67,82% (IC: 63,43% - 72,72%), en la segunda fue de 89,65% (IC: 84,08% - 95,21%) y la calculada al final del estudio fue de 78,74% (IC: 75,32% – 82,16%); Al sumar la población de ambas fases la infección fue más prevalente en las mujeres (43,92%) que en los hombres (28,49%), con un P valor menor 0,00001. Luego de dividir los participantes entre menores y mayores de 50 años encontramos una prevalencia de la infección de 71,62% y 64,09% respectivamente (P valor: 0,1142), datos concordantes con la revisión de Bravo y colaboradores (24) y con los resultados de un estudio realizado en Barcelona en el año 2001 en donde se encuentra una prevalencia mayor de la infección en personas jóvenes de países en vía de desarrollo, posiblemente relacionada a una transmisión fecal-oral. (25).

Creemos en lo referente a la prevalencia que las diferencias encontradas en entre las dos fases pueden deberse a los métodos de recolección empleados en ambas instituciones; en EmuraCenter (fase 1) los sujetos asisten de manera voluntaria en el marco de una campaña de tamizaje, razón por la cual podrían consultar un mayor número de personas asintomáticas o con síntomas dispépticos que no habían recibido ningún tratamiento previo; por otro lado en la Clínica Reina Sofía solo se les realiza el procedimiento a pacientes remitidos por la consulta de gastroenterología con sintomatología dispéptica diagnosticada, con inadecuada respuesta a los esquemas terapéuticos o de control por otras causas previamente diagnosticadas.

Al analizar los factores de riesgo para cáncer gástrico identificados antes de realizar el procedimiento, en un estudio realizado en

Bogotá con 546 pacientes (26) se encontró que un 11,4% de pacientes dispépticos tienen antecedente familiar de cáncer gástrico en primer o segundo grado, resultados similares a los encontrados actualmente (18,39%). En nuestro estudio se encontraron 12,64% sujetos con Grupo sanguíneo A, menor al reportado para Colombia, que es cercano al 26% (27).

La última revisión publicada en la revista mundial de gastroenterología en marzo de este año menciona que la recurrencia de la infección luego de recibir un tratamiento tri-conjugado es del 12% en los países en vía de desarrollo, en nuestro estudio 21 de los 33 pacientes con infección y tratamiento previo (63,63%) resultaron positivos en el estudio histopatológico; sin embargo, en nuestro estudio no se recolectó información sobre el tipo de tratamiento formulado, tiempo de consumo de los medicamentos, adherencia al tratamiento o tiempo en meses de haber recibido el tratamiento, ya que, la recurrencia de la infección aumenta un 2% anualmente. (28).

Los pólipos adenomatosos e hiperplásicos se consideran pre-cancerosos, se estima que su prevalencia es del 1,84% de la población general (29), en nuestro estudio sólo en 2 pacientes (0,46%) se reconoció esta anomalía. La evidencia indica que se reduce el riesgo de malignidad al erradicar al *H. pylori*, de esta forma, la aparición de pólipos adenomatosos e hiperplásicos se convierte en un hallazgo endoscópico importante (30).

Dos sujetos presentaron cambios sugestivos de gastropatía hipertrófica; al revisar la literatura disponible sobre el tema, es evidente que el diagnóstico diferencial de esta entidad resulta complejo ya que puede semejarse a otras patologías tales como malignidad, Síndrome de Zollinger Ellison, sífilis, sarcoidosis, etc; por tanto, para

considerar que se trata de una enfermedad de Menetrier's (nombre con el que se conoce a la gastropatía hipertrófica) es necesario confirmar la presencia de hipoproteinemias e hiperplasia foveolar (31); sin embargo, un reporte de caso publicado en Revista Colombiana de Gastroenterología indica la regresión de la gastropatía hipertrófica posterior al tratamiento erradicador de la infección por *H. Pylori* (32).

En nuestra muestra el estudio histopatológico reportó Gastritis Crónica Atrófica en un 24,14% de los participantes y en un 66,66% de los pacientes con infección por *H. Pylori*, convirtiéndose en el factor de riesgo más prevalente; en la revisión realizada por Bravo y colaboradores, se evidenció una prevalencia para Bogotá del 21,7% sobre la población total analizada y en un 74,40% de los pacientes con infección por *H. Pylori*. Con respecto al hallazgo de Metaplasia Intestinal se observó en un 15,40% del total y en un 53,73% de los pacientes infectados, en el estudio anteriormente mencionado esta proporción fue del 10,65% y 63,20% respectivamente. Por último, la displasia celular de cualquier grado se observó en un 2,07% del total analizado, de los cuales 3 de 9 sujetos (33%) tenían un estudio histopatológico positivo para *H. Pylori*, valores cercanos a los reportados por Bravo (24), que mostró un 0,3% de prevalencia total y en un 22,2% de los sujetos con la infección activa.

Aunque cada día son más populares las pruebas de detección no invasivas en Colombia aún no son una práctica frecuente. En respuesta a la alta prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* y de cáncer gástrico, se ha desarrollado desde hace más de 10 años campañas masivas de detección de la infección y de sus consecuencias con apoyo nacional e internacional con el tamizaje de poblaciones mediante endoscopia digestiva alta, sin embargo,

ocurre frecuentemente que los pacientes no acuden a citas de control o solo reciben el resultado de la endoscopia y no de las biopsias ya que estos no se obtienen inmediatamente, por tanto los test rápidos de ureasa, en especial aquellos con tiempos de lectura cortos y de bajo costo son ampliamente utilizados en la práctica cotidiana.

CONCLUSIONES:

El Sensibacter pylori Test® es un test rápido de ureasa en medio líquido desarrollado en Colombia de bajo costo que demostró ser sensible y específico (94,58% IC: 91,34% - 96,87% y 100% IC: 94,40% - 100% respectivamente) para la detección de la infección por Helicobacter pylori a los 15 minutos comparado con el estudio Histopatológico en población adulta con dispepsia. Se obtuvo un nivel de acuerdo de 0,9517 para detectar la infección por *H. pylori* en el momento óptimo de lectura (15 minutos), lo que garantiza la estabilidad del producto, la repetitividad del resultado y la facilidad de su interpretación.

Al compararse con otros test rápidos de ureasa disponibles en Colombia posee características operativas similares, es confiable, con un tiempo de lectura inferior, mínima manipulación de la biopsia, menor riesgo de contaminación de la muestra y bajo costo.

La prevalencia de la infección en la población incluida en ambas fases del estudio fue del 78,74%, similar a la reportada en estudios anteriores para Bogotá y Colombia. Frente a los factores de riesgo para cáncer gástrico identificados antes, durante y posterior al procedimiento endoscópico en orden de frecuencia son: gastritis crónica atrófica (24,14%), antecedente familiar de cáncer gástrico (18,39%), metaplasia intestinal (15,40%),

grupo sanguíneo A (12,64%), infección previa por *H. Pylori* (7,59%) y displasia (2,07%), los restantes factores se identificaron en menos del 1% de la población estudiada.

En el presente estudio no se evaluaron factores que pueden afectar la prevalencia o recurrencia de la enfermedad como resistencia antimicrobiana, tiempo de duración, tipo de tratamiento previo o la indicación real para realizar la endoscopia.

CONFLICTOS DE INTERES: No se consideraron conflictos de interés ya que todas las instituciones participantes en la ejecución de los procedimientos, los patrocinadores y el investigador principal trabajaron de manera independiente. El consentimiento informado de las 2 Instituciones participantes incluía la información referente al procedimiento endoscópico, la toma de biopsias y la investigación en desarrollo.

AGRADECIMIENTOS:

A los doctores Fabian Emura, Director EmuraCenter Latinoamérica y Luis Carlos Sabbagh Director de la Unidad de gastroenterología de la Clínica Reina Sofía y a el Andrea Bazzani Laboratorio Microanálisis Ltda. Quienes contribuyeron de manera independiente al desarrollo de la presente investigación.

REFERENCIAS

- (1) Marshall BJ, Warren JR, Francis GJ, Langton SR, Goodwin CS, Blincow ED. Rapid urease test in the management of Campylobacter pyloridis-associated gastritis. Am.J.Gastroenterol. 1987 Mar;82(3):200-210.
- (2) Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with

gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984 Jun 16;1(8390):1311-1315.

(3) Trasovares EG. Helicobacter Pylori y cáncer gástrico. *Bol oncol* 2007 jueves, 03 de mayo de 2007(Boletín 5):marzo de 2008.

(4) Ables AZ, Simon I, Melton ER. Update on Helicobacter pylori treatment. *Am.Fam.Physician* 2007 Feb 1;75(3):351-358.

(5) Palacio D. Anuario estadístico 2006. 2007 Noviembre de 2007;Volumen 4.

(6) Lee J, O'Morain C. Who should be treated for Helicobacter pylori infection? A review of consensus conferences and guidelines. *Gastroenterology* 1997 Dec;113(6 Suppl):S99-106.

(7) Sarmiento F, Jaramillo L, Murcia S. Pruebas diagnósticas del Helicobacter Pylori. *Revista Colombiana de Pediatría* 1999 Marzo de 1999;34(1).

(8) Caval F, Cobas G. Dos décadas de Helicobacter Pylori. *VacciMonitor* 2003 Enero - Marzo de 2003;12(1):1.

(9) Marshall BJ, McGeachie DB, Rogers PA, Glancy RJ. Pyloric Campylobacter infection and gastroduodenal disease. *Med.J.Aust.* 1985 Apr 15;142(8):439-444.

(10) Brown KE, Peura DA. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Gastroenterol.Clin.North Am.* 1993 Mar;22(1):105-115.

(11) Rodríguez MC. Detección Temprana del Cáncer. *Salus Holus Medicina* Bogotá, Colombia: Grupo Saludcoop; 2006. p. 49-60.

(12) Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Schubert TT. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 1995 Jul;109(1):136-141.

(13) Hazell SL, Borody TJ, Gal A, Lee A. Campylobacter pyloridis gastritis I: Detection of urease as a marker of bacterial colonization and gastritis.

Am.J.Gastroenterol. 1987 Apr;82(4):292-296.

(14) Otero W, Pineda L, Arbeláez V. Evaluación Prospectiva de una Prueba de

Ureasa Rápida para la detección de la Infección por Helicobacter Pylori. 2006:133.

(15) Horizons International Corp. 2008; , 1998.

(16) Viiala CH, Windsor HM, Forbes GM, Chairman SO, Marshall BJ, Mollison LC. Evaluation of a new formulation CLOtest. *J.Gastroenterol.Hepatol.* 2002 Feb;17(2):127-130.

(17) Vásquez Castro J. Indicaciones de Endoscopia en Atención Primaria. *SoMaMFYC* 2002 Diciembre de 2002;4(3):15.

(18) Santacoloma Osorio M. Endoscopia Digestiva Alta. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 1999.

(19) Zhou X. *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*. New York, USA: Wiley-Interscience; 2002. p. 207 - 209.

(20) Laheij RJ, de Boer WA, Jansen JB, van Lier HJ, Sneeberger PM, Verbeek AL. Diagnostic performance of biopsy-based methods for determination of Helicobacter pylori infection without a reference standard. *J.Clin.Epidemiol.* 2000 Jul;53(7):742-746.

(21) Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, Ishizuka J, Kagaya H, Hokari K, et al. A prospective evaluation of new rapid urease tests before and after eradication treatment of Helicobacter pylori, in comparison with histology, culture and 13C-urea breath test. *Gastrointest.Endosc.* 2000 Feb;51(2):164-168.

(22) Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. *BMJ* 2002 Mar 2;324(7336):539-541.

(23) Ruiz Morales Á. *Epidemiología Clínica Investigación Clínica Aplicada*. Bogotá, Colombia: Médica Panamericana; 2004.

(24) Bravo LE, cortés A, Carrascal E. Helicobacter Pylori: Patología y Prevalencia en biopsias Gástricas en Colombia. *Colomb Med* 2003;34:124.

(25) Bardera Montserrat Forné. Diagnóstico de la Infección por Helicobacter Pylori y Tratamiento de la Infección en Pacientes con

Úlcera Duodenal. Barcelona, España: Universidad Autónoma de Barcelona; 2001.

(26) Pineda L, Otero W, Gómez M. Enfermedad Estructural y Valor Preictivo de la Historia Clínica en Pacientes con Dispepsia no Investigada. Rev Col Gastroenterol 2004 Marzo de 2004;19(1):13-25.

(27) Bermudez C, Insuasty J, Gamarra G. Grupo Sanguíneo A y Riesgo de Cáncer Gástrico en el Hospital Universitario de Santander. Acta Med Colomb 2006 Diciembre de 2006;31(4):400-410.

(28) Niv Y. H pylori recurrence after successful eradication. World J.Gastroenterol. 2008 Mar 14;14(10):1477-1478.

(29) Hernandez Me, García-Samper X. Experiencia en Pólipos Gástricos. Rev Fac Med UNAM 2000 Marzo- Abril 2000;43(2):43-45.

(30) Vallot T. Gastric polyps. Presse Med. 2007 Oct;36(10 Pt 2):1412-1417.

(31) Kim J, Cheong JH, Chen J, Hyung WJ, Choi SH, Noh SH. Menetrier's disease in korea: report of two cases and review of cases in a gastric cancer prevalent region. Yonsei Med.J. 2004 Jun 30;45(3):555-560.

(32) Gutierrez O, Ricaurte O, Rosas M. Gastropatía Hiperplásica de Tipo Foveolar (Enfermedad de Ménétrier). Rev Col Gastroenterol ;15(2):1.

(33) Yousfi MM, El-Zimaity HM, Cole RA, Genta RM, Graham DY. Comparison of agar gel (CLOtest) or reagent strip (PyloriTek) rapid urease tests for detection of Helicobacter pylori infection. Am.J.Gastroenterol. 1997 Jun;92(6):997-999.

(34) Yepes C, Rodriguez A, Ruiz Á. Antibiotics resistance of Helicobacter pylori at the San Ignacio University Hospital in Bogota. Acta Med Colomb, Jan./Mar. 2008, vol.33, no.1, p.11-14. ISSN 01