

EFICACIA DEL MÉTODO DE INMUNOCROMATOGRAFÍA EN HECES PARA EL DIAGNÓSTICO DE *Helicobacter pylori* EN PACIENTES CON DISPEPSIA: EVALUACIÓN PRELIMINAR.

EFFECTIVENESS OF IMMUNOCHROMATOGRAPHY METHOD IN LEE FOR *Helicobacter pylori* DIAGNOSTIC IN PATIENTS WITH DYSPEPSIA.

Martín Alonso Bayona-Rojas¹, Andrés Julián Gutiérrez-Escobar², Jeysson Fabián Sánchez-Suárez³, Gina Marcela Mora-Camberos⁴, Luisa Fernanda Salamanca-Muñoz⁵

Forma de citar: BAYONA-ROJAS Martín, GUTIÉRREZ-ESCOBAR Andrés et al. Eficacia del método de inmunocromatografía en heces para el diagnóstico de *Helicobacter Pylori* en pacientes con dispepsia: evaluación preliminar. Respuestas. 2014; 19(1):79-85.

Recibido:
Octubre 30 de 2013

Aceptado:
Febrero 21 de 2014

RESUMEN

Antecedentes: La infección por *Helicobacter pylori* se considera una de las afecciones emergentes más importantes del presente siglo, relacionándose estrechamente con las enfermedades del tracto gastroduodenal y como factor predisponente para el carcinoma gástrico. Para su diagnóstico se han empleado pruebas invasiva y no invasivas, entre estas últimas la inmunocromatografía en heces, la cual detecta cualitativamente antígenos de éste patógeno. **Objetivo:** El objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia de una inmunocromatografía para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en pacientes dispépticos de un centro hospitalario de Cundinamarca. **Métodos:** Se realizó un estudio preliminar para evaluar una prueba diagnóstica, tomando pacientes con historia de dispepsia y que presentaran reporte de biopsia gástrica en la historia clínica. Se evaluaron muestras de heces y por medio del rapid test SD Bio Line *H. pylori* Ag™, se determinó la presencia de antígenos de *H. pylori* en las muestras fecales. **Resultados:** Se evaluaron un total de 33 pacientes: 48,4 % hombres y 51,5% mujeres, la sensibilidad fue de 30% y una especificidad de 84.62%. El valor predictivo positivo se calculó en 75% y el valor predictivo negativo fue de 44 %. **Conclusión:** La especificidad calculada para la prueba es comparable con la encontrada en la literatura, no obstante, debido al intervalo que mostró el índice de confiabilidad haría falta más pruebas que permitan aumentar la confiabilidad de los resultados aquí mostrados.

Palabras clave: Inmunocromatografía, antígenos, biopsia gástrica, *Helicobacter pylori*.

ABSTRACT

Background: *Helicobacter pylori* infection is considered one of the most important emerging diseases of this century, which is closely

¹Magister en Microbiología
mabayona@udca.edu.co
Universidad de Ciencias
Aplicadas y Ambientales
(U.D.C.A.)
Bogotá- Colombia

²Magister en Ciencias Básicas
Médicas
andresguterrez@colombia.
com.co
Universidad de Ciencias
Aplicadas y Ambientales
(U.D.C.A.)
Bogotá- Colombia

³Magister en Bioquímica
jeyssanchez@udca.edu.co
Universidad de Ciencias
Aplicadas y Ambientales
(U.D.C.A.)
Bogotá-Colombia

⁴Médico
Marcela_8919@hotmail.com
Universidad de Ciencias
Aplicadas y Ambientales
(U.D.C.A.)
Bogotá- Colombia

⁵Médico
lu.fesamu@hotmail.com
Universidad de Ciencias
Aplicadas y Ambientales
(U.D.C.A.)
Bogotá- Colombia

related with gastroduodenal tract diseases and as a predisposing factor for gastric carcinoma. For diagnosis purpose, it have been used invasive and noninvasive tests, among the latter the fecal immunochromatography, which qualitatively detect pathogen's antigens. **Objective:** The aim of this study was to determine the effectiveness of this method for diagnosis of infection with *H. pylori* in dyspeptic patients from a hospital in Cundinamarca. **Methods:** We conducted a preliminary study to evaluate a diagnostic test, for which we used patients with dyspepsia history and gastric biopsy report in their medical record. Stool samples were evaluated and through the rapid test SD Bio Line *H. pylori* AgTM, we determined the presence of fecal *H. pylori* antigens. **Results:** We evaluated a total of 33 patients: 48.4% men and 51.5% women, the sensitivity was 30% and specificity of 84.62%. The positive predictive value calculated was 75% and the negative predictive value was 44%. **Conclusion:** The specificity calculated for the test is comparable to that found in the literature; however, due to the reliability index's interval showed, it would take more evidence to increase the reliability of the results shown here.

Keywords: immunochromatography, antigens, gastric biopsy, *Helicobacter pylori*.

INTRODUCCIÓN

La infección por *H. pylori* genera actualmente un enorme impacto a nivel de salud pública, haciendo importante su estudio en diferentes niveles (1). La helicobacteriosis se considera una de las patologías emergentes del siglo XXI y su asociación con enfermedades gastroduodenales como la enfermedad ácido péptica ha sido ampliamente estudiada, a tal punto que hoy la Organización Mundial de la Salud le reconoce como factor de predisposición para carcinoma gástrico (2) el cual entre los cánceres, se ubica como el cuarto de mayor incidencia y el segundo con mayor mortalidad (3).

El diagnóstico de *H. pylori* se puede llevar a cabo por medio de pruebas invasivas y no invasivas; en las pruebas invasivas el paciente se somete a una endoscopia de vías digestivas altas, en la cual se extrae una muestra de tejido (biopsia),

a la que se le aplican diferentes métodos para poder detectar microorganismos. Algunos de éstos son: tinción con hematoxilina eosina, Giemsa, azul de metileno, test rápido de ureasa en muestras de mucosa gástrica y cultivo de la bacteria, entre otros. Las no invasivas permiten la detección de *H. pylori* sin la necesidad de realizar endoscopia y entre ellas encontramos la detección de antígenos en heces; esta prueba fue aprobada por la FDA (Food and Drugs Administration) y ha demostrado ser un test confiable para detectar la bacteria. Entre las ventajas a destacar, es un método rápido; permite la identificación de *H. pylori* en cuestión de minutos, no representa una gran molestia para el paciente y su costo es bajo en comparación con otros métodos (4, 5).

La inmunocromatografía rápida por medio del test de antígenos en heces es una técnica que emplea la detección cualitativa de antígenos para *H. pylori* en materia fecal, en la que

se ha llegado a determinar una sensibilidad y especificidad mayor a 90%. Es un método de bajo costo comparado con el valor que representa el estudio histopatológico y se ha demostrado que es un método fiable para el diagnóstico de la infección, principalmente en pacientes no tratados (6, 7, 8, 9).

El objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia del método de inmunocromatografía en heces para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en pacientes del hospital San Rafael de Facatativá, quienes consultaron por sintomatología dispéptica entre los meses de enero y marzo de 2013.

METODOLOGÍA

Diseño del Estudio: Se llevó a cabo un estudio para evaluar una prueba diagnóstica, con el fin de determinar la eficacia de la inmunocromatografía para identificar antígenos de *H. pylori* en muestras fecales.

Unidades de Estudio: Las unidades de estudio, correspondieron a pacientes seleccionados por conveniencia de acuerdo a su antecedente de dispepsia en un hospital de tercer nivel de la red pública de Cundinamarca, quienes previamente se les había realizado una endoscopia de vías digestivas.

Los participantes seleccionados cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

1. Pacientes adultos mayores de 18 años.
2. Pacientes a quienes se les realizó endoscopia de vías digestivas altas y toma de muestra para biopsia gástrica.
3. Pacientes con reporte de biopsia en el momento de estudio.
4. Diagnóstico de infección por *H. pylori* en las biopsias teñidas con la coloración de eosina hematoxilina y Giemsa.
5. Pacientes que estuvieron de acuerdo y

firmaron el consentimiento informado.

Se excluyeron del estudio:

1. Pacientes quienes habían recibido tratamiento erradicador para *H. pylori*,
2. Mujeres en estado de embarazo.
3. Pacientes quienes estuvieran en terapia antibiótica con claritromicina, amoxicilina o alguna quinolona 4 semanas previas al estudio.
4. Participantes que hubieran estado en terapia con inhibidores de bomba de protones por lo menos 4 semanas antes del estudio.
5. Pacientes sin diagnóstico de dispepsia previo.
6. Pacientes con evidencia clínica de patología orgánica.

Captura de Datos: Se consultaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de dispepsia de un hospital de tercer nivel de la red pública de Cundinamarca, que consultaron por sintomatología dispéptica entre enero a marzo de 2013 con el fin de seleccionar los participantes que cumplieran con los criterios de inclusión y eliminar los que contenían criterios de exclusión. A cada uno de los participantes que cumplieron con los criterios de inclusión, posterior a la toma de la biopsia, se le solicitó una muestra de materia fecal explicando y dejando claros los objetivos del estudio con el debido consentimiento informado.

Análisis Microbiológico: Las muestras de heces fueron almacenadas en neveras de icopor asegurando una temperatura de -2°C , las cuales fueron transportadas inmediatamente hacia las instalaciones del laboratorio de microbiología de la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A ubicada en la ciudad de Bogotá.

En el laboratorio se empleó el test para antígenos de *H. pylori* en heces fecales SD Bio Line *H. pylori* Ag™, siguiendo las instrucciones del fabricante se procedió a tomar una porción de aproximadamente 50 gramos de materia fecal con un escobillón, luego, ésta fue llevada al tubo que contenía el diluyente, posteriormente la muestra fecal se homogenizó en su totalidad en el contenido del tubo, se dejó reposar durante 5 minutos. Pasados los 5 minutos, se depositaron 3 gotas de la mezcla en el orificio de muestra del dispositivo, finalmente se esperó por un tiempo de 15 minutos para su debida lectura.

El test se interpretó de la siguiente manera:

- a. Resultados negativos: si únicamente apareció la banda de control.
- b. Resultados positivos: dos bandas de color.
- c. Resultados inválidos: cuando la banda de control nunca apareció en el test.

Las biopsias tomadas del tejido gástrico fueron analizadas para detectar *H. pylori* mediante el uso de tinción de Giemsa y hematoxilina-eosina, revelando el resultado en forma de numero de bacterias observadas por campo. Así, una cruz (+) indica de 1 a 20 bacterias por campo observado, ++ de 21 a 100 bacterias por campo observado, +++ más de 100 bacterias por campo observado. Los resultados del estudio histopatológico fueron revelados por el laboratorio de patología a los investigadores.

Análisis Estadístico: Se realizaron tablas de contingencia en las cuales se cruzaron las variables antígenos fecales de *H. pylori* (inmunocromatografía) y los resultados obtenidos por medio de la tinción de Giemsa y hematoxilina – eosina obtenida por biopsia gástrica. Posteriormente se realizaron los cálculos pertinentes para el análisis de la

sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y negativo, razones de verosimilitud positiva y negativa y la eficiencia para la detección de antígenos de *H. pylori* aplicando las siguientes fórmulas:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP+FN}$$

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN+FN}$$

$$\text{Valor predictivo positivo} = \frac{VP}{VP+FP}$$

$$\text{Valor predictivo negativo} = \frac{VN}{FN+VN}$$

$$\text{Razón de verosimilitud positiva} = \frac{\text{Sensibilidad}}{1-\text{Especificidad}}$$

$$\text{Razón de verosimilitud negativa} = \frac{1-\text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$$

$$\text{Eficiencia} = \frac{VP+VN}{VP+VN+FP+FN}$$

*VP: verdadero positivo, *VN: verdadero negativo, *FN: falso negativo, *FP: falso positivo.

Para la caracterización de la población se tuvo en cuenta el género y la edad de la población que participó en el estudio; para el género se calcularon frecuencias absolutas, representándose en gráficos de barras. Para la edad, se calculó moda, mediana, media y rango y se graficó en diagramas de barras. Se realizó el cruce de éstas dos variables para obtener un dato concreto para la descripción de la población en general. Esta se graficó en barras. Para la realización de las tablas estadísticas se empleó el programa estadístico SPSS versión 11.5 para Windows.

Aspectos Éticos y Conflicto De Intereses:

La investigación siguió los lineamientos de acuerdo a la ley 8430 de 1993, y especialmente al artículo 11 para las investigaciones de bajo riesgo, puesto que este estudio no representa

ningún riesgo para los participantes.

Los autores de este estudio manifiestan no tener ningún conflicto de intereses.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Descripción de la Población General

La población total correspondió a 33 pacientes de los cuales 48,48% estuvo representado por el género masculino y 51,52% género femenino.

La edad promedio fue de 52 años con una desviación estándar de 14,69 años, para la población general. Para los hombres el promedio fue de 40 a 59 años y para las mujeres el promedio de edad fue de 49 a 79 años, la moda fue de 63 años.

Sensibilidad y Especificidad de la Inmunocromatografía en Heces

Para realizar el cálculo de la sensibilidad y especificidad, fue necesario realizar una tabla de contingencia para relacionar las variables inmunocromatografía en heces y los resultados obtenidos por medio de la tinción de las biopsias gástricas, relacionando positivos y negativos en cada prueba,

La sensibilidad para la inmunocromatografía fue del 30%, mientras que la especificidad fue del 84,62%, comparándola con el *gold estándar*, que es la biopsia.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP(6)}{VP(6)+FN(14)} = 0.3 \rightarrow 30\%$$

Intervalo de confianza 95%: 11.97% - 54.27%

$$\text{Especificidad} = \frac{VN(11)}{VN(11)+FP(2)} = 0.8462 \rightarrow 84.62\%$$

Intervalo de confianza: 95%: 54.54% - 97.63%
De acuerdo con lo anterior se interpreta que del 100% de los pacientes infectados por *H. pylori*, la inmunocromatografía determinó

un resultado positivo en el 30 %, por ende presenta poca capacidad para detectar la infección en paciente con *H. pylori*, mientras que del 100% de la población sana la prueba de inmunocromatografía es negativa en el 84.62%, lo cual indica que éste porcentaje de los individuos sanos darán negativa la prueba

Valor Predictivo Positivo y Negativo

El valor predictivo positivo de la prueba en heces fue del 75% mientras que el valor predictivo negativo del 44%

$$\text{Valor predictivo positivo} = \frac{VP(6)}{VP(6)+FP(2)} = 75\%$$

Intervalo de confianza 95%: 35.05% - 96.07%

$$\text{Valor predictivo negativo} = \frac{VN(11)}{FN(14)+VN(11)} = 44\%$$

Intervalo de confianza 95%: 24.43% - 65.06%

Cuando se calcula la sensibilidad y especificidad de la prueba, comparándola solo con las biopsias que fueron reportadas como positivas según la cantidad de cruces, se encuentra un aumento de la sensibilidad y la especificidad de la prueba si se tiene en cuenta solo las biopsias que fueron reportadas con una sola cruz: sensibilidad: 35,29% y especificidad: 87,5%.

Razones de Verosimilitud Positiva y Negativa de la Inmunocromatografía en Heces.

Al analizar la probabilidad de verosimilitud entre el resultado de la inmunocromatografía y el reporte generado en el estudio histopatológico de las biopsias, encontramos que la verosimilitud positiva es 1,95, lo que indica que es casi dos veces más probable que la prueba resulte positiva en pacientes con biopsia positiva que en los que tienen una biopsia negativa para *H. pylori*. De la misma manera, es 0,83 veces menos probable que la inmunocromatografía resulte positiva cuando la biopsia resultó ser positiva.

$$\text{Razón de verosimilitud positiva} = \frac{\text{Sensibilidad}(0.3)}{1 - \text{Especificidad}(0.8462)} = 1.93$$

$$\text{Razón de verosimilitud negativa} = \frac{1 - \text{Sensibilidad}(0.3)}{\text{Especificidad}(0.8462)} = 0.83$$

Intervalo de confianza 95%: 0.46% - 8.23%

Intervalo de confianza 95%: 0.57% - 1.20%

Rendimiento de la Inmunocromatografía en Heces

Para evaluar la utilidad o rendimiento de la prueba de inmunocromatografía, con respecto del *gold estándar* (biopsia), realizamos una curva ROC, mediante la cual exploramos la sensibilidad de la prueba para detectar los falsos positivos, según los datos encontramos la siguiente curva (véase figura 1).

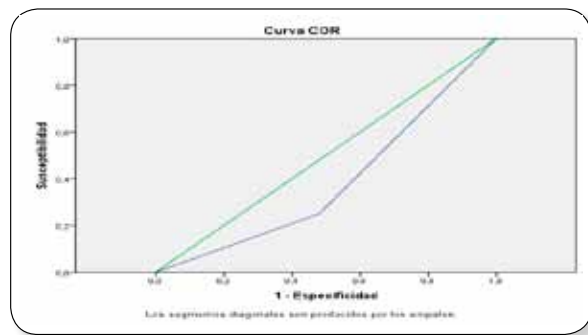


Figura 1. Curva ROC para el rendimiento de la inmunocromatografía.

Esto muestra que el área bajo la curva, 0,385 con un intervalo de confianza de 0,166 a 0,604, es menor a la diagonal del 0,5 (ver tabla 6), lo que indica que la prueba no es útil para realizar el diagnóstico, comparado con el *gold estándar*.

Eficiencia de la Inmunocromatografía en Heces

La eficiencia diagnóstica de la inmunocromatografía en heces para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* fue de 51.5%, es decir, que del 100% de la población estudiada solo el 51.5% fueron diagnosticados

correctamente, el 48.5% de la población presentaron errores en su diagnóstico comparándolo con el *gold estándar*.

$$\text{Eficiencia} = \frac{\text{VP}(6) + \text{VN}(11)}{\text{VP}(6) + \text{VN}(11) + \text{FP}(2) + \text{FN}(14)} = 51.5\%$$

CONCLUSIONES

La prueba de inmunocromatografía en heces mostró una sensibilidad del 30 % y una especificidad del 84.6 %.

La especificidad es comparable con la encontrada en la literatura, pero con un índice de confiabilidad con un intervalo amplio, por lo cual es necesario adelantar más pruebas controlando los sesgos de selección del grupo y que involucren un mayor número de participantes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a la U.D.C.A y a la entidad hospitalaria que por su colaboración permitieron el desarrollo de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sutton, P; Chionh, Y. Why can't we make an effective vaccine against *Helicobacter pylori*? *Expert Rev. Vaccines*. 2013; 12:433-441.
2. Sierra F. *Helicobacter pylori* – Estado actual. *Revista Colombiana de Cirugía*, 2002 (17): 3.
3. Piazuolo, M. B. y Correa, P. (2013). Gastric cancer: Overview. *Colombia Médica* 44(3)
4. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *Helicobacter pylori* in Developing Countries. *Journal of*

Digestive Diseases 2011; 12; 319-326.

5. Jaramillo, Y.; Nares, J.; Martinez, V.; Velasco, V.; Márquez, F.; Manríquez, L. Chronic Gastritis Associated with *Helicobacter pylori* in Mexican Children: Histopathological Patterns. *Pediatric and Developmental Pathology* 2011; 14(2): 93-98.
6. Alvarado, J.; Hanl ,A.,; Rodríguez, A.; Archila, P.; Beltrán, O. Guía de práctica clínica basada en la evidencia de enfermedad ácido péptica. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina. Colombia: Ascofame. 2005
7. Mohammadi M, Hashani SS, Garoosi Y, Talebkhan T, Jahangiti S. In vivo measurement of *Helicobacter pylori*. *Meth Mol Biol* 2012; 921: 239-49.
8. Tonkic, A.; Tonkic, M.; Lehours, P.; Megraud, F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2012; 17 (Suppl. 1): 1-8.
9. Malfertheiner, P.; Megraud, F.; O'Morain, C., *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection; The Maastrich IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646-664.