

Eficacia de las pruebas de antígenos en heces y serológica para el diagnóstico de *Helicobacter pylori* en la población ecuatoriana

Néstor A. Gómez MD, FACS, FACG, Prof.,*** Ludwig R. Álvarez MD,**

Jorge A. Zapatier MD,** Paola E. Vargas MD**

* Departamento de Cirugía de la Escuela de Medicina, Universidad de Guayaquil. ** Instituto de Enfermedades Digestivas, "Fundación Esperanza", Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia: Néstor A. Gómez MD, FACS, FACG., Prof. Instituto de Enfermedades Digestivas. Fundación Esperanza P.O. Box 09-04-905, Guayaquil, Ecuador, Tel.: (593-4) 2293-459. Fax: (593-4) 2286-911. Correo electrónico: ngomez@gye.satnet.net

Recibido para publicación: 11 de marzo de 2004.

Aceptado para publicación: 5 de julio de 2004.

RESUMEN Objetivo: valorar la eficacia en la población ecuatoriana de dos métodos no invasivos para la detección del *Helicobacter pylori*: el inmunoensayo para antígenos en heces (HpSAg) y la determinación serológica de anticuerpos IgG. **Materiales y métodos:** se evaluaron 86 pacientes con dispepsia. En cada paciente se investigó la presencia de *Helicobacter pylori* por medio de tres métodos: histología, HpSAg y serología. Se determinaron sus valores de sensibilidad y especificidad, así como el valor predictivo positivo y negativo. **Resultados:** la prevalencia de *Helicobacter pylori* con las tres pruebas fue de 89.53%. Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron, respectivamente: 42.5%, 69.2%, 88.6% y 17.6% para la histología; 69.2%, 42.9%, 78.9% y 31% para HpSAg; 64.2%, 47.7%, 81.1% y 27.3% para la serología. **Conclusiones:** en el medio ecuatoriano, el HpSAg y la serología tienen una sensibilidad y especificidad relativamente inferior a la necesaria en un medio de alta prevalencia como el nuestro. Basado en nuestros resultados, es necesario evaluar a los pacientes en busca de condiciones que podrían alterar sus resultados, y estrategias para aumentar la sensibilidad de estas pruebas, incluyendo a la histología.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, diagnóstico, serología, HpSAg.

SUMMARY Objective: To assess the effectiveness in the Ecuadorian population of 2 non-invasive methods for the detection of the *Helicobacter pylori*: the stool antigens immunoassay (HpSAg) and the determination IgG serum of antibodies. **Materials and methods:** Eighty six dyspeptic patients were evaluated. In each, *Helicobacter pylori* presence was investigated with three methods: histology, HpSAg and serology. Sensibility and specificity values were obtained, as well as the positive and negative predictive values. **Results:** The prevalence of *Helicobacter pylori* with the 3 tests was 89.53%. The sensibility, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were: 42.5%, 69.2%, 88.6% and 17.6% with histology; 69.2%, 42.9%, 78.9% and 31% with HpSAg; 64.2%, 47.7%, 81.1% and 27.3% with serology. **Conclusions:** In the highly prevalent Ecuadorian setting, HpSAg and serology have relative low sensibility and specificity values. Based on our results, it is necessary to assess for conditions that could alter their results, and strategies to increase the sensibility of these tests, including the histology.

Key words: *Helicobacter pylori*, diagnosis, serology, HpSAg.

INTRODUCCIÓN

Debido a la comprobada importancia de la infección con *Helicobacter pylori* (Hp) en el hombre y a su estrecha relación con enfermedades gastrointestinales, se justifi-

ca su continua investigación. Numerosos estudios han demostrado no sólo la utilidad diagnóstica de la prueba serológica y la determinación de antígenos en heces (HpSAg), también han logrado identificar los factores que podrían alterar sus valores de sensibilidad y especifici-

dad.¹⁻³ Específicamente hablando del diagnóstico de Hp se han mencionado su prevalencia, la edad de los pacientes, tratamiento previo para erradicación, úlcera péptica sangrante, entre otros.⁴⁻⁷ El objetivo del presente estudio es definir la eficacia en nuestro medio de estas dos pruebas no invasivas para el diagnóstico rutinario de Hp.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal, prospectivo para análisis de pruebas diagnósticas. Para esto se evaluaron a todos los pacientes mayores de 12 años que acudieron a la consulta por presentar síntomas dispépticos de reciente o larga evolución; no hubo discriminación por sexo. Se excluyeron a todos aquellos que refirieron tratamiento previo para Hp y en los que se detectó patologías biliodigestivas concomitantes que pudieran ser las causales de la sintomatología, incluyendo pacientes con sangrado digestivo. Un total de 86 pacientes fueron incluidos en el estudio, en los cuales fue investigada la presencia de Hp mediante tres métodos: histología, HpSag y serología.

Para la evaluación histológica fue realizada una videoendoscopia alta (Olympus GIF XQ20, videocámara Olympus OTV-F2) con visualización de esófago, estómago y duodeno hasta su segunda porción. Se tomaron tres biopsias (dos de antro y una de la unión del antro con el cuerpo) y fueron enviadas para su análisis patológico. Los cortes fueron preparados con tinciones de hematoxilina-eosina y gram, y se determinó la presencia de Hp por medio de visualización directa con microscopio de luz.

Para la realización del HpSag (Premier Platinum® HpSA Enzyme Immunoassay, Meridian Diagnostics Inc., Cincinnati, Ohio) se obtuvieron muestras de heces, que fueron diluidas y centrifugadas con 200 µL de diluyente específico. Se combinaron los reactivos de anticuerpos policlonales con 50 µL de la solución preparada y se incubaron a temperatura ambiente por una hora. Luego de realizar procedimientos de lavado, la muestra se incubó con una solución ácida por 10 minutos durante los cuales se inició una reacción de color, la cual fue medida en el espectrofotógrafo a una longitud de onda de 450 nm. De acuerdo con las instrucciones del fabricante, una densidad óptica de OD450 > 0.16 son indicativos de la presencia de antígenos de Hp en heces.

Para la determinación cuantitativa de anticuerpos IgG en suero (GAP®-IgG, BIOMERICA, Newport Beach, California) se obtuvieron 5 mL de sangre por venopun-

ción, los cuales se colocaron en tubos de vidrio sin anti-coagulantes o preservantes y se centrifugaron. Se combinaron 2.5 mL de suero con 5 mL de diluyente amortiguador, se centrifugaron y se los distribuyeron en microrrecipientes marcados. Posteriormente se incubaron los microrrecipientes a temperatura ambiente por una hora y luego de varios procesos de lavado, la muestra se combinó con 100 mL de un reactivo constituido por inmunoglobulinas anti-IgG. Se utilizó el espectrofotógrafo para leer la reacción de color de los microrrecipientes a una longitud de onda única de 450 nm. Valores iguales o mayores de 20 U/mL fueron consideradas como positivos para la presencia de anticuerpos IgG específicos para Hp.

Para la evaluación del HpSag, se consideró como infectados con Hp a los pacientes con histología positiva o con histología negativa y serología positiva. De manera similar, para la prueba serológica fueron positivos aquellos pacientes con histología positiva o con histología negativa y HpSag positivo. Los pacientes libres de infección fueron considerados aquellos con resultados negativos en las pruebas usadas como estándar ideal (histología y serología en estudio del HpSag, e histología y HpSag en el estudio de la serología).

RESULTADOS

De los 86 pacientes, 40 eran hombres (46.5%) y 46 eran mujeres (53.5%) con una edad promedio de 38.7 ± 12 años (rango entre 12 y 71 años). Los resultados de las pruebas diagnósticas realizadas en los 86 pacientes están ilustrados en el *cuadro 1*. La prevalencia de Hp con

CUADRO 1

RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS HISTOLÓGICO, HPSAG Y PRUEBA SEROLÓGICA PARA LA DETERMINAR LA PRESENCIA DE HP.

Histología	HpSag	Serología	No. de Pctes.
+	+	+	17
+	+	-	8
+	-	+	6
+	-	-	4
-	-	-	9
-	-	+	10
-	+	-	12
-	+	+	20
Total			86

(+): Positivo para la presencia de hp. (-): Negativo para la presencia de hp.

la histología, HpSAg y la serología fue de 40.69% (35 pacientes), 66.27% (57 pacientes) y 61.62% (53 pacientes), respectivamente (*Figura 1*). La prevalencia total registrada con las tres pruebas fue de 89.53%.

Treinta y uno de los 35 pacientes positivos con histología fueron verdaderos positivos, al igual que 45 de los 57 con HpSAg y 43 de los 53 con serología. Hubo un total de nueve verdaderos negativos en cada una de las pruebas. Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron, respectivamente: 42.5%, 69.2%, 88.6% y 17.6% para la histología; 69.2%, 42.9%, 78.9% y 31% para HpSAg; 64.2%, 47.7%, 81.1% y 27.3% para la serología (*Cuadro 2*).

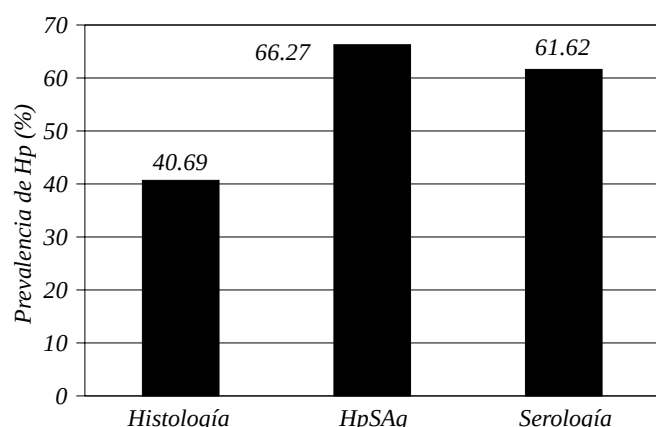


Figura 1. Prevalencia de infección con Hp de acuerdo con las pruebas de histología, HpSAg y serológica realizadas en 86 pacientes con dispepsia.

DISCUSIÓN

La variabilidad de los resultados entre los numerosos estudios que evalúan la eficacia de los métodos diagnósticos de Hp, ha llevado a ciertos autores a sugerir la necesidad de determinar su eficacia en la población en la que se piensa usar dicho método.⁸⁻¹⁰ Debido a que la gran mayoría de estudios publicados sobre la eficacia de estos métodos fueron realizados en países desarrollados, sería inapropiado aplicar sus resultados en poblaciones en desarrollo donde la prevalencia de infección es considerablemente mayor.¹¹⁻¹³ En Ecuador se ha reportado una prevalencia de anticuerpos IgG dentro de la población infantil de 63.03%.¹⁴ Una elevada prevalencia modifica los valores predictivos tanto positivo como negativo y crea la necesidad de incrementar la sensibilidad de las pruebas para evitar un elevado número de casos falsos negativos que perderían tratamiento.^{7,15}

El estándar ideal para el diagnóstico de Hp continúa siendo la evaluación histológica y/o cultivo de las biopsias de mucosa gástrica obtenidas durante una videoendoscopia alta.^{16,17} Lamentablemente, debido a su característica invasividad no se los ha podido considerar por todos como rutinario y constantemente se evalúan otros métodos con el fin de poderlos aplicar sin inconvenientes para el paciente y conseguir una disminución en los costos. El HpSAg y la serología han sido propuestos como métodos diagnósticos convenientes por ser no invasivos, de fácil realización y su eficacia publicada entre diferentes series rodea 90% de sensibilidad y especificidad.^{18,19} La serología posee aparte la ventaja de poder

CUADRO 2

RESULTADOS DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y CIFRAS DE VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y NEGATIVO DE LA PRUEBA HISTOLÓGICA, HPSAG Y SEROLÓGICA

	Histología	HpSAg	Serología
Sensibilidad	42.5% IC 95% (31.8-53.9)	69.2% IC 95% (57.2-79.1)	64.2% IC 95% (52.2-74.6)
Especificidad	69.2% IC 95% (42.4-87.3)	42.9% IC 95% (24.5-63.5)	47.7% IC 95% (27.3-68.3)
VPP	88.6% IC 95% (74-95.5)	78.9% IC 95% (66.7-87.5)	81.1% IC 95% (68.6-89.4)
VPN	17.6% IC 95% (9.6-30.3)	31% IC 95% (17.3-49.2)	27.3% IC 95% (15.1-44.2)

VPP = valor predictivo positivo. VPN = valor predictivo negativo.

identificar los subtipos de Hp de mayor agresividad (Cag-A+) y así suponer el grado de afección de la mucosa gástrica.²⁰ En contraparte, la serología no sirve para la determinación de infección activa ni la evaluación posterradicación de Hp.^{21,22} El HpSAg sí puede valorar la infección activa y un mes después del tratamiento es capaz de valorar satisfactoriamente la actividad del Hp.²³⁻²⁶ Se ha propuesto que para una práctica evaluación inicial en los pacientes sospechosos de infección con Hp, la combinación de serología y HpSAg sería muy conveniente e incluso se podría obtener una mejor sensibilidad clínica.^{27,28} De acuerdo con el criterio de los autores, estas dos pruebas son las de mayor costo-efectividad debido a que no necesitan costosos equipamientos y procesos de muestra, a diferencia del cultivo, prueba rápida de ureasa y del test exhalado de urea-¹³C, siendo una consideración importante para poblaciones en desarrollo.

Nuestros resultados ponen de manifiesto la variabilidad en la eficacia de estos métodos dentro de nuestra población y la necesidad de implementarlos. Se ha reportado disminución en la eficacia del HpSAg durante el uso de inhibidores de bomba de protones (IBP) o inmediatamente posterior al tratamiento para Hp debido a que producen una disminución en la carga de Hp a nivel de la mucosa gástrica.²³⁻²⁶ A pesar que se excluyeron todos los pacientes que refirieron haber sido tratados previamente para Hp, queda la posibilidad de que algunos de ellos hayan tomado IBP de forma esporádica sin haberlo reportado. La sensibilidad de la serología disminuye considerablemente en pacientes pediátricos posiblemente por una inmadurez en la respuesta inmune al Hp.²⁹ Aun cuando no se incluyeron en el estudio escolares y lactantes, no hay reportes que indiquen con exactitud la edad a partir de la cual la serología no se ve afectada.

El tipo de tinción también juega un papel importante. el-Zimaity¹⁷ hizo mención de la necesidad de combinar tinciones, así como del uso de tinciones especiales para la visualización fidedigna del Hp. La tinción de hematoxilina y eosina por sí sola puede dar resultados inconcretos, reflejándose como un incremento en el número de los falsos negativos con la histología. Llama la atención que en nuestros resultados la prevalencia de Hp con la histología fue apenas de 40.69%, y con las pruebas no invasivas los resultados fueron similares, alrededor de 64%. Al lograr incrementar la sensibilidad del estándar ideal, subirá el número de verdaderos positivos y los porcentajes de eficacia de las pruebas no invasivas estudiadas.

En conclusión, con base en nuestros resultados sugerimos la búsqueda de circunstancias que podrían alterar

los resultados diagnósticos en los pacientes con sospecha de Hp antes de decidir la o las prueba a utilizar. Fox y Wang³⁰ mencionaron que la determinación de la prevalencia del Hp utilizando un solo método podría subestimar la cifra real; y la sensibilidad de la serología y del HpSAg reportada en nuestros pacientes, relativamente inferior a lo requerido, contribuyen a considerar como inapropiado su realización de manera individual. Queda la necesidad de reevaluar al estándar ideal y determinar cuáles son las mejores condiciones y técnicas para un adecuado diagnóstico de Hp con este método.

REFERENCIAS

1. Makristathis A, Hirschl AM, Lehours P, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2004; 9(Suppl. 1): 7-14.
2. Urita Y, Hike K, Torii N, et al. Comparison of serum IgA and IgG antibodies for detecting *Helicobacter pylori* infection. *Intern Med* 2004; 43(7): 548-52.
3. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004; 9(4): 347-68.
4. Hoang TT, Wheeldon TU, Bengtsson C, et al. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for *Helicobacter pylori* Needs Adjustment for the Population Investigated. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 627-30.
5. Mitchel HM, Lee A, Berkowics J, et al. The use of serology to diagnose active *Campylobacter pylori* infection. *Med J Aust* 1999; 149: 604-9.
6. Vaira D, Holton J, Menegatti M, et al. The Italian *Helicobacter pylori* Study Group. Blood tests in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1998; 43(Suppl. 1): 39-46.
7. Green L. Using evidence-based medicine in clinical practice. *Clin Off Pract* 1998; 25(2): 391-400.
8. Shiotani A, Nurgalieva ZZ, Yamaoka Y, et al. *Helicobacter pylori*. *Med Clin North Am* 2000; 84(5): 1125-36.
9. Chey WD, Murthy U, Shaw S, et al. A comparison of three fingerstick, whole blood antibody tests for *Helicobacter pylori* infection: a United States multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1512-16.
10. Peitz U, Leodolter A, Wex T, et al. Diagnostics of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding. *Z Gastroenterol* 2004; 42(2): 141-4.
11. Passaro D, Taylor ND, Meza R, et al. Acute *Helicobacter pylori* infection is followed by an increase in diarrheal disease among Peruvian children. *Pediatrics* 2001; 108: E87.
12. Lindkvist P, Asrat D, Nilsson I, et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: comparison of a high and low prevalence country. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 181-4.
13. Webb PM, Knight T, Greaves S, et al. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *BMJ* 1994; 308: 750-3.
14. Gomez NA, Salvador A, Vargas PE, et al. Seroprevalencia de *Helicobacter pylori* en la población infantil ecuatoriana. *Rev Gastroenterol Peru* 2004; 24(3): 230-3.
15. Bow, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*: serologic testing. *Gastroenterol Clin* 2000; 29(4): 853-62.
16. Perez-Perez GL. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*: culture, including transport. *Gastroenterol Clin* 2000; 29(4): 879-84.
17. el-Zimaity HM. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* with biopsy. *Gastroenterol Clin* 2000; 29(4): 863-9.
18. Agha-Amiri K, Mainz D, Peitz U, et al. Evaluation of an enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in human stool samples. *Z Gastroenterol* 1999; 37(12): 1145-9.

19. McNamara D, Whelan H, Hamilton H, et al. HpSA: assessment of a new non-invasive diagnostic assay for *Helicobacter pylori* infection in an Irish population. *Ir J Med Sci* 1999; 168(2): 111-13.
20. Chmiela M, Wisniewska M, Bak-Romaniszyn L, et al. Serological differentiation of *Helicobacter pylori* CagA(+) and CagA(-) infections. *Arch Immunol Ther Exp* 2003; 51(2): 131-6.
21. Abbas SZ, Abbas AB, Crawshaw A, et al. Diagnosis and eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulceration in the community. *J Pak Med Assoc* 2003; 53(3): 90-4.
22. Lahner E, Bordi C, Di Giulio E, et al. Role of *Helicobacter pylori* serology in atrophic body gastritis after eradication treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(3): 507-14.
23. Cullen KP, Broderick BM, Jayaram J, et al. Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen (HpSA) test in routine clinical practice-Is it patient-friendly? *Ir Med J* 2002; 95(10): 305-6.
24. Manes G, Balzano A, Iaquinto G, et al. Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of the *Helicobacter pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(1): 73-9.
25. Odaka T, Yamaguchi T, Koyama H, et al. Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen test for monitoring eradication therapy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(3): 594-9.
26. Leodolter A, Agha-Amiri K, Peitz U, et al. Validity of a *Helicobacter pylori* stool antigen assay for the assessment of *H. pylori* status following eradication therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(6): 673-6.
27. Gallo N, Basso D, Zambon CF, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: comparison of techniques. *Recenti Prog Med* 2001; 92(5): 332-5.
28. Meurer LN, Bower DJ. Management of *Helicobacter pylori* infection. *Am Fam Physician* 2002; 65(7): 1327-36.
29. Braden B, Posselt HG, Ahrens P, et al. New immunoassay in stool provides an accurate noninvasive diagnostic method for *Helicobacter pylori* screening in children. *Pediatrics* 2000; 106(1): 115-17.
30. Fox JG, Wang TC. *Helicobacter pylori* – Not a good bug after all. *N Engl J Med* 2001; 345(11): 329-3.