

Valoración de la serología como método diagnóstico de *Helicobacter pylori* en la población local de la ciudad de Guayaquil

Jorge A Zapatier, Néstor A Gómez, Paola E Vargas, Susana V Maya

Acta Gastroenterol Latinoam 2007;37:104-109

Resumen

Introducción: la infección con *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y la eficacia de las pruebas serológicas para su diagnóstico presentan variabilidad entre diferentes regiones geográficas. **Objetivo:** el objetivo del presente trabajo fue determinar la eficacia de la serología como diagnóstico de infección por *H. pylori* y el mejor valor de corte para la población local. **Materiales y métodos:** se evaluaron 48 pacientes, 27 hombres y 21 mujeres, con una edad promedio de 29.2 años. En cada paciente se realizaron 3 pruebas para el diagnóstico de *H. pylori*: serología dosaje de anticuerpos tipo IgG (MÉTODO), serología dosaje de anticuerpos de tipo IgA (MÉTODO) e histología. Se obtuvieron los parámetros de eficacia y la curva de rendimiento diagnóstico de la serología IgG e IgA utilizando a la histología como estándar ideal. **Resultados:** el punto de corte de mayor eficacia para la serología IgG fue de 16 U/ml [sensibilidad 81%, especificidad 65%, valor predictivo positivo (VPP) 81%, valor predictivo negativo (VPN) 65% y exactitud diagnóstica 75%] y para la serología IgA fue de 17 U/ml (sensibilidad 61%, especificidad 53%, valor predictivo positivo 70%, valor predictivo negativo 43% y exactitud diagnóstica 58%). El área bajo la curva fue de 67% (IC 95%: 50 a 84) y de 54.4% (IC 95%: 38 a 72) para la IgG e IgA respectivamente. **Conclusiones:** la serología es una herramienta valiosa para el diagnóstico de infección por *H. pylori* en nuestra población donde hay alta prevalencia, especialmente por su bajo costo y fácil realización, pero fue necesaria una disminución del valor de corte sugerido para obtener mayor eficacia diagnóstica.

Palabras claves: *H. pylori*, Serología, Ecuador.

Evaluation of serology as a diagnostic method for *Helicobacter pylori* infection in the local population of Guayaquil

Summary

Introduction: The infection with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), and the diagnostic efficacy of the serologic tests has certain variability among the different geographic regions. **Objective:** The objective of the present work was to find the local validation of serological methods for diagnosis of *H. pylori* infection and to determine the best cutoff value for the local population. **Materials and methods:** Forty-eight patients were evaluated, 27 males and 21 females, with a mean age of 29.2 years. On each patient, 3 tests for *H. pylori* diagnosis were performed: IgG serology, IgA serology, and histology. We performed IgG and IgA serologic test for *H. pylori* infection and a histological examination for each patient. Efficacy parameters as well as the ROC curve were obtained for the IgG and IgA serology using histology as the gold standard. **Results:** The cutoff point with the highest efficacy for IgG serology was 16 U/ml (sensitivity 81%, specificity 65%, positive predictive value 81%, negative predictive value 65%, and accuracy 75%), and for IgA serology was 17 U/ml (sensitivity 61%, specificity 53%, positive predictive value 70%, negative predictive value 43%, and accuracy 58%). The area under the curve was 67.1% (CI 95%: 50 to 84.1) and 54.4% (CI 95%: 38.3 to 72.5) for IgG and IgA respectively. **Conclusion:** The serology is a valuable tool in our population with high prevalence of *H. pylori*, especially due to its low cost and easy performance, but a reduction of the cutoff value was necessary to obtain more sensibility and a more adequate identification of true positives cases.

Key words: *H. Pylori*, serology, Ecuador.

Instituto de Enfermedades Digestivas, Fundación Esperanza. Guayaquil - Ecuador

Correspondencia: Néstor A Gómez
Instituto de Enfermedades Digestivas Fundación Esperanza
P.O. Box 09-04-905. Guayaquil, Ecuador
Teléfono: (593-4) 2 293-459 - Fax: (593-4) 2 286-911
E-mail: ngomez@gye.satnet.net

La determinación de anticuerpos específicos contra antígenos del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en suero, o prueba serológica, es comúnmente utilizada para diagnosticar la presencia de *H. pylori* en la mucosa gástrica. El método es de fácil realización, gran disponibilidad y diferentes estudios realizados sugieren que su eficacia es superior al 90%.^{1,2} Se ha reportado cierta variabilidad en la historia natural del *H. pylori* y en el desempeño de los métodos diagnósticos entre diferentes regiones geográficas, por lo que se sugiere la reevaluación de cada prueba diagnóstica a nivel local.³⁻⁵

Objetivo

Determinar la eficacia de la serología (isotipos IgG e IgA) en nuestra población, así como el mejor valor de corte para el diagnóstico del *H. pylori*.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal para el análisis de pruebas diagnósticas para lo cual se incluyeron aquellos pacientes que acudieron a nuestra unidad por presentar síntomas dispépticos y en los que fue investigada la infección con *H. pylori*. El período de estudio estuvo comprendido entre enero y diciembre del 2004. Se incluyeron en el estudio un total de 48 pacientes, 27 hombres (56.3%) y 21 mujeres (43.8%), con una edad promedio de 29.2 ± 6.6 años (rango entre 16 y 61 años). Los pacientes fueron seleccionados consecutivamente y solo fueron incluidos aquellos pacientes en los que se realizaron las 3 pruebas para la detección del *H. pylori*: la determinación de anticuerpos séricos IgG, anticuerpos séricos IgA y el análisis histopatológico de muestras de mucosa gástrica obtenidas durante una endoscopia alta. No hubo discriminación por sexo y fueron excluidos aquellos pacientes menores de 16 años o que hayan reportado la ingesta de antiácidos o antibióticos no menos de 1 mes antes desde la fecha de inclusión al estudio.

Los métodos diagnósticos estuvieron estandarizados en todos los pacientes. Las determinaciones cuantitativas de anticuerpos séricos IgG (GAP⁺-IgG, BIOMERICA, Newport Beach, California) y anticuerpos séricos IgA (GAP⁺-IgA, BIOMERICA, Newport Beach, California) fueron realizadas de acuerdo a las especificaciones de los fabricantes. Las muestras de suero fueron procesadas y posterior-

mente analizadas espectrofotométricamente a una longitud de onda de 450 nm. A cada paciente se le efectuó una videoendoscopia alta (Olympus GIF XQ20, videocámara Olympus OTV-F2) con la que se visualizó hasta duodeno en su segunda porción. Se tomaron 3 biopsias (2 de antro gástrico y 1 de la unión del antro con el cuerpo a nivel de la curvatura menor) las cuales fueron preparadas con tinciones de hematoxilina-eosina, Gram y Giemsa. Se determinó la presencia de Hp por medio de visualización directa con microscopio de luz.

El análisis estadístico fue realizado con el programa *Analyze-it for Microsoft Excell versión 1.71* (Analyze-it Software, Ltd. ©1997-2003), con el cual se obtuvo la curva de rendimiento diagnóstico del IgG y del IgA con su respectiva área bajo la curva (ABC). De igual manera se obtuvieron los valores de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, exactitud diagnóstica y razones de probabilidad de las pruebas serológicas. La prueba histológica fue utilizada como estándar ideal.

Resultados

La histología documentó infección con *H. pylori* en 31 pacientes de los 48 (prevalencia de 65%), los cuales fueron considerados como pacientes enfermos para fines de este estudio.

El valor de corte establecido por los fabricantes de las pruebas serológicas es de 20 U/ml. A dicho punto se registraron 21 verdaderos positivos con IgG y 15 con IgA de los 31 pacientes enfermos. El número de falsos positivos fue de 10 para el IgG y 16 para el IgA. Con las 2 pruebas se registraron 11 resultados verdaderos negativos y 6 falsos negativos de los 17 pacientes sin infección. La sensibilidad, especificidad y VPP (probabilidad post-prueba) y VPN fueron de 68%, 65%, 78% y 52% para IgG, y de 48%, 65%, 71% y 41% para IgA. La eficacia conjunta de las dos pruebas serológicas fue de: 80% de sensibilidad, 65% de especificidad y 74% de probabilidad post-prueba.

Los valores de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, exactitud diagnóstica y razones de probabilidad para la serología IgG e IgA a diferentes valores de corte se encuentran ilustrados en las tablas 1 y 2 respectivamente. La serología IgG presentó máxima eficacia a 16 U/ml, en la que el valor de sensibilidad fue de 81% sin una reducción considerable de la especificidad (65%). De igual manera, la probabilidad post-prueba incrementó hasta 81% y la exactitud

Cohorte (U/ml)	Resultados Positivos	VP	FP	VN	FN	RP+	RP-
22	52%	20	5	12	11	2.19	0.5
21	54%	20	6	11	11	1.82	0.54
20*	56%	21	6	11	10	1.91	0.49
19	56%	21	6	11	10	1.91	0.49
18	56%	21	6	11	10	1.91	0.49
17	63%	24	6	11	7	2.19	0.34
16	65%	25	6	11	6	2.28	0.29
15	67%	25	7	10	6	1.95	0.32
14	73%	26	9	8	5	1.58	3.43

Cohorte (U/ml)	Sens	Espec	VPP	VPN	Eficacia Diagnóstica
22	65%	71%	80%	52%	67%
21	65%	65%	77%	50%	65%
20*	68%	65%	78%	52%	67%
19	68%	65%	78%	52%	67%
18	68%	65%	78%	52%	67%
17	77%	65%	80%	61%	73%
16	81%	65%	81%	65%	75%
15	81%	59%	78%	63%	73%
14	84%	47%	74%	62%	71%

*: valor de cohorte establecido por el fabricante

Tabla 1. Descripción de la eficacia diagnóstica a diferentes valores de cohorte obtenidos con la serología IgG en 48 pacientes. VP: verdaderos positivos; FP: falsos positivos; VN: verdaderos negativos; FN: falsos negativos; RP: razones de probabilidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

Cohorte (U/ml)	Resultados Positivos	VP	FP	VN	FN	RP+	RP-
22	33%	11	5	12	20	1.2	0.9
21	38%	13	5	12	18	1.42	0.82
20*	44%	15	6	11	16	1.37	0.79
19	50%	16	8	9	15	1.09	0.91
18	54%	18	8	9	13	1.23	0.79
17	56%	19	8	9	12	1.3	0.73
16	58%	19	9	8	12	1.15	0.82
15	60%	20	9	8	11	1.21	0.75
14	60%	20	9	8	11	1.21	0.75

Cohorte (U/ml)	Sens	Espec	VPP	VPN	Eficacia Diagnóstica
22	34%	71%	69%	38%	48%
21	42%	71%	72%	40%	52%
20*	48%	65%	71%	41%	54%
19	51%	53%	67%	38%	52%
18	58%	53%	69%	41%	56%
17	61%	53%	70%	43%	58%
16	61%	47%	68%	40%	56%
15	65%	47%	69%	42%	58%
14	65%	47%	69%	42%	58%

*: valor de cohorte establecido por el fabricante

Tabla 2. Descripción de la eficacia diagnóstica a diferentes valores de cohorte obtenidos con la serología IgA en 48 pacientes. VP: verdaderos positivos; FP: falsos positivos; VN: verdaderos negativos; FN: falsos negativos; RP: razones de probabilidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

diagnóstica hasta 75%.

La mayor eficacia con la serología IgA fue lograda con 17 U/ml como valor de corte con el cual se logró una sensibilidad de 61%, especificidad de 53%, una probabilidad post-prueba de

70% y una exactitud diagnóstica de 58%. El ABC fue de 67.1% [Intervalo de Confianza (IC) 95%: 50 a 84] para la serología IgG y de 55% (IC 95%: 38.3 a 72) para serología IgA. (figura 1 y 2)

Figura 1. Curva de rendimiento diagnóstico de la serología IgG en 48 pacientes.

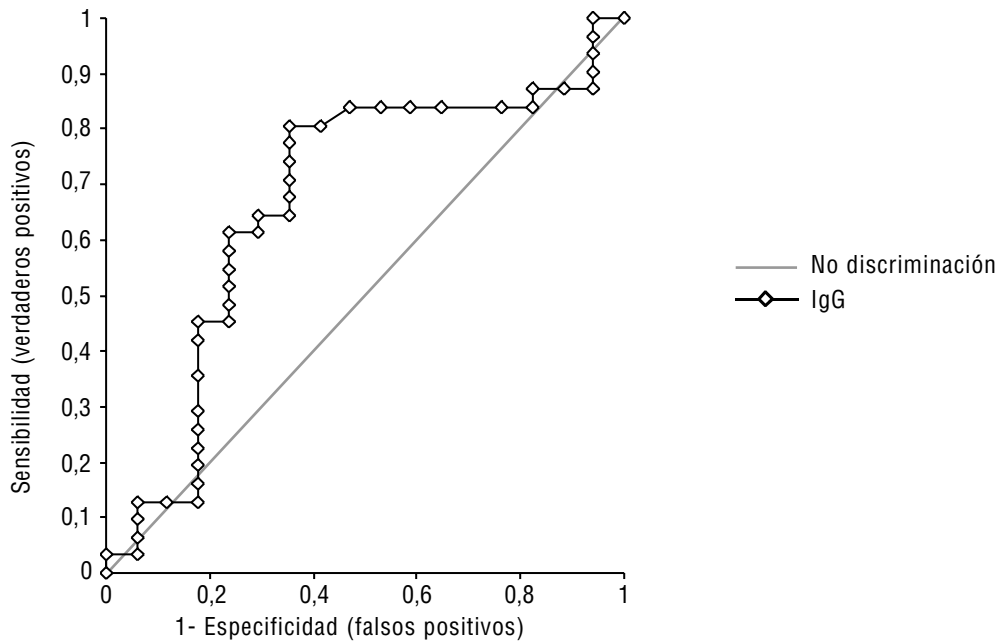
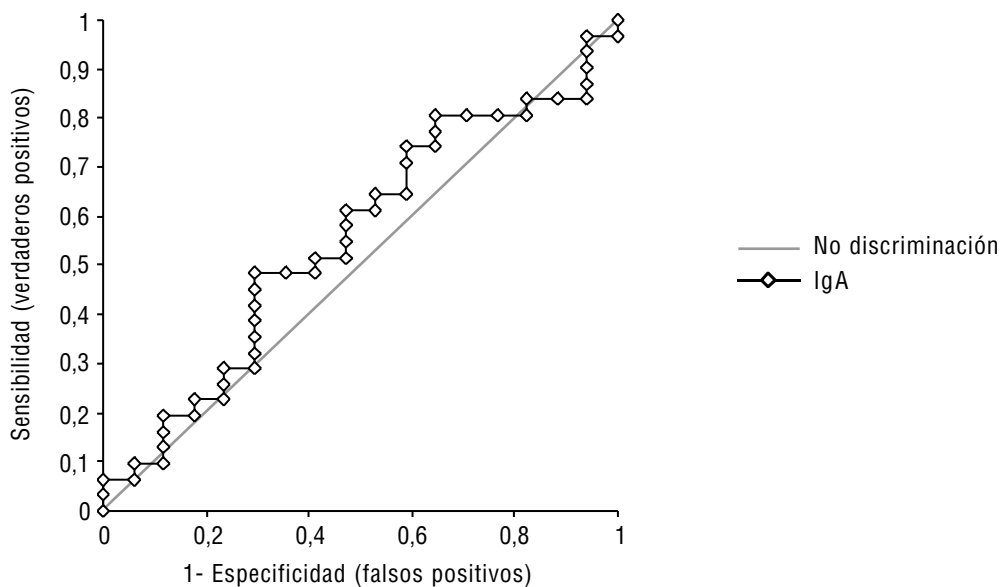


Figura 2. Curva de rendimiento diagnóstico de la serología IgA en 48 pacientes.



Discusión

Es conocida la gran utilidad de la serología para predecir la presencia de *H. pylori* en determinados pacientes, pero es igualmente conocido que su validez se ve sujeta a un número creciente de factores externos al procedimiento. La edad de los pacientes, el haber recibido medicamentos para su erradicación o el uso de antiácidos, han sido identificados como factores a considerar cuando se evalúan métodos diagnósticos para *H. pylori*.^{6,7} De igual manera, el desempeño de la serología varía considerablemente de acuerdo a la prevalencia y etnia de cada población.⁸ El número de estudios publicados sobre la validación local de la serología es creciente y su metodología varía desde la comparación entre diferentes marcas comerciales hasta la comparación entre la utilización de antígenos locales y foráneos. En la población Japonesa se determinó que no existe diferencia en la eficacia diagnóstica de las diferentes marcas comerciales para la determinación de anticuerpos de tipo IgG⁹ y que se pueden mejorar las cifras de eficacia si en los equipos comerciales se utilizan antígenos extraídos de pacientes locales.¹⁰ La especificidad de pruebas fabricadas en países occidentales fue considerablemente baja al realizarlas en pacientes orientales, como fue demostrado en un estudio realizado en Tailandia.¹¹ En Costa Rica la utilización de antígenos autóctonos no mostró ventaja alguna en comparación con los antígenos foráneos.¹²

Los valores predictivos son parámetros que dependen de la prevalencia de la enfermedad en cada población a ser evaluada. Si la prevalencia es alta, la probabilidad de encontrar un paciente que realmente sea portador del *H. pylori* es mayor que si la prevalencia es reducida. El *H. pylori* es más prevalente en países en desarrollo donde es causa de considerable morbilidad tanto en adultos como en niños.¹³ Debido a esto es necesario que las pruebas serológicas que vayan a ser utilizadas en estos grupos poblacionales sean altamente sensibles para captar la mayor cantidad de verdaderos positivos y un resultado negativo pueda excluir con certeza la infección. La baja especificidad de las pruebas acarrea un incremento en el número de falsos positivos y consecuentemente del número de individuos sanos que recibirían tratamiento. Si el tratamiento es relativamente inocuo y la mejoría posterior a la erradicación es considerable, es preferible tratar pacientes sanos que fallar el diagnóstico en pacientes infectados.¹⁴

La prevalencia de *H. pylori* en nuestra población pediátrica es de 63% y de 64% en los pacientes de

esta serie.¹⁵ Los resultados iniciales con la serología muestran cifras que no son óptimas para tal prevalencia, por lo que una disminución del punto de corte de 20 U/ml a 16 U/ml y 17 U/ml fue necesaria para elevar la sensibilidad a 81% con el IgG y 61% para el IgA. Determinar las razones de estos resultados está fuera del enfoque del presente trabajo, pero se han reportado como posibles causas a factores que puedan afectar el desempeño del estándar ideal (distribución en parche del *H. pylori*, malas técnicas de análisis o de tinción), el haber recibido tratamiento previo sin reportarlo, el que la infección sea reciente o que el paciente tenga una pobre respuesta inmunológica.¹²

De acuerdo con De Arruda y col, la variabilidad serológica depende de factores genéticos de los huéspedes entre diferentes poblaciones antes que de diferencias antigénicas, y esto a su vez depende de características en la historia natural de la infección y de enfermedades asociadas.¹⁶

La eficacia de la serología IgA es limitada de acuerdo a varios autores y no ha sido tan relevante como la determinación de IgG.¹² La sensibilidad de IgA sérica es mayor que la de IgA secretora obtenida de saliva y jugo gástrico, la cual no es mayor de 25%.¹⁷ A pesar de que la serología IgA tiene menor sensibilidad que la serología IgG, se ha propuesto que no se debe estimar la prevalencia del *H. pylori* utilizando únicamente IgG ya que la eficacia de la serología en general incrementa al utilizar IgG e IgA simultáneamente.^{9,18} Nuestros resultados afirman lo mencionado al notar que la eficacia particular de la serología IgA es deficiente, pero se logra mejorar al realizarla en conjunto con la serología IgG.

En conclusión, la serología es una herramienta valiosa para las poblaciones en desarrollo donde la prevalencia de *H. pylori* es elevada y las condiciones socioeconómicas con frecuencia no permiten la realización de métodos sofisticados ni la evaluación de un gran porcentaje de la población. Los resultados, al ser presentados cuantitativamente, permiten la adaptación a un punto de corte con la cual la captación de pacientes infectados se incrementaría.

Referencias

1. Goel N, Sherwal BL, Patwari AK, et al. Evaluation of invasive and noninvasive diagnostic modalities for *Helicobacter pylori* infection in children. Indian Pediatr 2003;40:141-146.

2. Steinberg EB, Mendoza CE, Glass R, et al. Prevalence of infection with waterborne pathogens: a seroepidemiologic study in children 6-36 months old in San Juan Sacatepequez, Guatemala. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70:83-88.
3. Mitchel HM, Lee A, Berkowics J, et al. The use of serology to diagnose active *Campylobacter pylori* infection. *Med J Aust* 1999;149:604-609.
4. Vaira D, Holton J, Menegatti M, et al., and the Italian *Helicobacter pylori* Study Group: Blood tests in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1998;43:39-46.
5. Breslin NP, Lee JM, Buckley MJ, et al. Validation of serological tests for *Helicobacter pylori* infection in an Irish population. *Ir J Med Sci* 2000;169:190-194.
6. 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;13:673-676.
7. 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;106:115-117.
8. Ladas SD, Malamou H, Triantafyllou K, et al. Performance of two immunosorbent assay kits for the detection of serum immunoglobulin G to *Helicobacter pylori* in untreated greek patients. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:512-651.
9. Urita Y, Hike K, Torii N, et al. Comparison of serum IgA and IgG antibodies for detecting *Helicobacter pylori* infection. *Intern Med* 2004;43:548-552.
10. Obata Y, Kikuchi S, Miwa H, et al. Diagnostic accuracy of serological kits for *Helicobacter pylori* infection with the same assay system but different antigens in a Japanese patient population. *J Med Microbiol* 2003;52:889-892.
11. Hanvivatvong O, Pongpanich A, Thong-Ngam D, et al. Evaluation of commercial immunoassays for detection of antibody against *Helicobacter pylori* in Thai dyspeptic patients. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:618-620.
12. Quintana-Guzmán EM, Salas-Chaves P, Achí-Araya R, et al. Valor diagnóstico de anticuerpos anti *Helicobacter pylori* en pacientes referidos al Servicio de Endoscopia Digestiva del Hospital San Vicente de Paul, Costa Rica. *Rev Biomed* 2002;13:15-23.
13. Torres J. Epidemiologic and clinical aspects of *Helicobacter pylori* infection in children. *Rev Gastroenterol Mex* 2000;65:13-19.
14. Ho B, Marshall BJ. Accurate Diagnosis of *Helicobacter pylori*: Serologic Testing. *Gastroenterol Clin* 2000;29:853-862.
15. Gomez NA, Salvador A, Vargas PE, et al. Seroprevalencia de *Helicobacter pylori* en la población infantil ecuatoriana. *Rev Gastroenterol Peru* 2004;24:230-233.
16. De Arruda SM, Passaro DJ, Parsonnet J. Variability of serologic testing for *Helicobacter pylori* using U.S. and Peruvian antigens. *Gastroenterology* 2001;120:325-326.
17. Kullavanijaya P, Thong-Ngam D, Hanvivatvong O, et al. Analysis of eight different methods for the detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1392-1396.
18. Locatelli A, Catapani WR, Gomes CR Jr, et al. Detection of anti-*Helicobacter pylori* antibodies in serum and duodenal fluid in peptic gastroduodenal disease. *World J Gastroenterol* 2004;10:2997-3000.