

Evaluación de un test rápido (ImmunoCard STAT! HpSA) para la detección de *Helicobacter pylori* en heces

X. Calvet^a, M. Quesada^b, I. Sanfeliu^c, A. Montserrat^a, E. Brullet^a, J. Real^d, F. Segura^b y R. Campo^a

^aUnidad de Enfermedades Digestivas. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell. Barcelona.

^bUnitat de Malalties Infeccioses. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell. Barcelona. ^cLaboratorio de Microbiología. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell. Barcelona. ^dUnidad de Epidemiología e Investigación. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell. Barcelona. España.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La utilización de una técnica diagnóstica rápida puede ser extremadamente útil para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*. Recientemente se ha comercializado una prueba rápida inmunocromatográfica en heces (ImmunoCard STAT! HpSA, Meridian Diagnosis Inc., Cincinnati, Ohio, EE.UU.) para la detección de *H. pylori*. El objetivo del estudio fue evaluar la fiabilidad diagnóstica y reproducibilidad de ImmunoCard STAT! HpSA en pacientes dispépticos.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se incluyó a 63 pacientes sometidos a endoscopia para estudio de síntomas dispépticos en los que se practicaron biopsias para CLO-test e histología antral. Se consideraron infectados por *H. pylori* los pacientes que presentaban ambos tests positivos, y no infectados, los que dieron negativo en los dos. En heces se realizaron dos determinaciones seriadas de antígeno de *H. pylori* mediante ImmunoCard STAT! HpSA. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivo y negativo de la técnica. La concordancia entre las dos determinaciones se evaluó mediante el estadístico Kappa.

RESULTADOS: De los 63 pacientes, 46 presentaron infección por *H. pylori*, 12 fueron negativos y tres se consideraron indeterminados. La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivo y negativo de las distintas determinacio-

nes de ImmunoCard STAT! HpSA fueron del 89-91, el 86-93, el 96-98 y el 72-75%, respectivamente. El índice de concordancia entre determinaciones fue de 0,845.

CONCLUSIÓN: ImmunoCard STAT! HpSA muestra una buena sensibilidad y reproducibilidad; por tanto, puede ser de gran utilidad en el tratamiento de las afecciones relacionadas con la infección por *H. pylori*.

EVALUATION OF A RAPID TEST (IMMUNOCARD STAT! HPSA) FOR *HELICOBACTER PYLORI* DETECTION IN STOOLS

INTRODUCTION: The use of a rapid diagnostic technique may be extremely useful for the management of *Helicobacter pylori* infection. A new immunochromatographic in-office test (ImmunoCard STAT! HpSA, Meridian Diagnosis Inc, Cincinnati, Ohio, USA) for the detection of *H. pylori* in feces has recently become available. The aim of the present study was to evaluate the diagnostic reliability and reproducibility of the ImmunoCard STAT! HpSA test in patients with dyspepsia.

PATIENTS AND METHODS: Sixty-three dyspeptic patients were enrolled. *H. pylori* status was determined by CLO-test and Giemsa staining of antral biopsy. Patients with a positive result for both tests were considered infected and those with a negative result for both tests were considered not infected. Fecal *H. pylori* antigen was tested twice by ImmunoCard STAT! HpSA. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of each determination were calculated. The concordance between the two determinations was evaluated using Kappa statistics.

RESULTS: Of the 63 patients, 46 were infected by *H. pylori*. Sensitivity, specificity and positive and negative predictive values were 89-91%, 86-93%, 96-98% and 72-75%, respectively. The correlation coefficient between determinations was 0.845.

CONCLUSION: The new ImmunoCard STAT! HpSA test shows good sensitivity and reproducibility. Therefore, it could be highly useful in the management of *H. pylori* infection.

El estudio ha sido financiado en parte por Grifols S.A. en colaboración con la Fundación Parc Taulí y por una beca del Instituto de Salud Carlos III (C03/02 y C03/14).

Correspondencia: Dr. X. Calvet.
 Unitat de Malalties Digestives. Corporació Parc Taulí.
 Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.
 Correo electrónico: xcalvet@cspt.es

Recibido el 26-2-2003; aceptado para su publicación el 4-6-2003.

INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* es la causa principal de la úlcera péptica y de sus complicaciones, así como del cáncer gástrico. La curación de dicha infección previene de manera definitiva la recidiva ulcerosa y sus complicaciones, y probablemente reduce el riesgo de neoplasia¹⁻⁴. Aun así, en muchos ámbitos asistenciales todavía no se indica de manera sistemática el tratamiento de erradicación⁵⁻⁷.

Una prueba diagnóstica rápida y no invasiva que obtenga resultados en minutos puede ser extremadamente útil en la consulta general o en asistencia primaria, que es donde se controla a la mayoría de los pacientes con úlcera. Esto contribuiría eficazmente a que el tratamiento de erradicación llegara a un número mayor de pacientes. La prueba ideal debiera ser económica, obtener resultados inmediatos y tener una alta fiabilidad. Por desgracia, la serología, que es muy económica y mínimamente invasiva, presenta una inaceptable baja sensibilidad y especificidad, especialmente evidente cuando se utilizan tests rápidos⁸. Así, los consensos internacionales más recientes no recomiendan dicha técnica para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*⁹. La prueba del aliento con urea marcada con ¹³C es muy fiable y no invasiva, pero habitualmente debe remitirse a un laboratorio central para análisis y los resultados no están disponibles hasta dos o tres semanas después de su realización, aspecto que ha limitado hasta ahora su uso¹⁰.

La detección de antígeno específico en heces es un método diagnóstico de reciente introducción que requiere únicamente la recogida de una muestra de heces para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*¹¹⁻¹⁶. La detección de *H. pylori* en heces podría, por su simplicidad, reunir las características ideales para su empleo generalizado en atención primaria. Recientemente, se ha desarrollado un nuevo test inmunocromatográfico para la detección de *H. pylori* en heces (ImmunoCard STAT! HpSA, Meridian Diagnosis Inc., Cincinnati, Ohio, EE.UU.). Dicho test emplea anticuerpos monoclonales anti-*H. pylori*, por lo que es de esperar que presente una mayor reproducibilidad en sus resultados comparado con los enzimoinmunoanálisis que utilizan anticuerpos polyclonales. El objetivo del presente estudio fue evaluar la fiabilidad y reproducibilidad de un nuevo test rápido (ImmunoCard STAT! HpSA) para la detección de *H. pylori* en heces.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Se incluyeron en el estudio 64 muestras congeladas de heces provenientes de un estudio de evaluación previo y obtenidas de pacientes que acudieron a la Unidad de Endoscopia Digestiva del Hospital de Sabadell. Los criterios de selección y las características de la población se han descrito previamente¹⁶.

Detección de la infección por *H. pylori*

Durante la endoscopia se obtuvo una biopsia antral para una prueba rápida de la ureasa (CLO-test, Ballard Medical Products, Draper, Utah,

EE.UU.) y dos muestras del antró para estudio histológico. Las muestras antrales se procesaron según técnica habitual y se tiñeron con hematoxilina-eosina y Giemsa. La detección de la infección por *H. pylori* la realizó un patólogo especializado en enfermedades digestivas. Se consideraron infectados los pacientes con ambas pruebas positivas, y no infectados los que dieron negativo en las dos.

Detección del antígeno fecal de *H. pylori*

Se obtuvo una muestra de heces de cada uno de los pacientes en el estudio y se congeló a -70 °C hasta su análisis. Se realizaron dos determinaciones seriadas en días consecutivos de la prueba rápida para antígeno de *H. pylori* (ImmunoCard STAT! HpSA). ImmunoCard STAT! HpSA es una prueba de un solo paso por inmunocromatografía coloreada para la detección de antígenos de *H. pylori* presentes en heces. Se trata de un dispositivo plástico que incluye un sistema de inmunorreacción basado en un soporte cromatográfico con áreas bien diferenciadas. Si la muestra es positiva, los antígenos de *H. pylori* reaccionan con los anticuerpos unidos a las partículas coloidales de látex rojo. Cuando este complejo (partículas-anticuerpos-antígenos de *H. pylori*) llega a la primera línea invisible del área de reacción, reacciona con los anticuerpos situados en esta área produciendo un depósito rojo cuya intensidad se incrementa con el curso de la cromatografía y proporcionalmente a la concentración de antígenos presentes en la muestra.

Si la muestra es negativa, no hay antígenos de *H. pylori* que reaccionen con las partículas rojas de látex coloidal y no hay interacción con la línea de anticuerpos, que permanecen invisible en el transcurso de la cromatografía. En ambos casos, las partículas azules que no han sido retenidas en la primera línea continúan su avance cromatográfico hasta una segunda línea invisible, donde reaccionan con otros anticuerpos y originan una línea azul (línea control). A los 5 min se lee el resultado, que se considera negativo cuando sólo aparece una línea transversal azul en la zona central blanca de la tira. Por el contrario, se considera positivo si además de la línea azul aparece otra línea transversal roja en dicha zona. Si no aparece la línea coloreada de azul, la prueba se considera inválida.

Análisis estadístico

Se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, y los cocientes de probabilidad de un resultado positivo o negativo de cada una de las determinaciones de ImmunoCard STAT! HpSA. Asimismo se calculó la correlación entre las dos determinaciones mediante el estadístico Kappa.

Predeterminación del tamaño muestral

En cuanto a la predeterminación del tamaño muestral, aceptando un riesgo alfa de 0,05 para una precisión del $\pm 10\%$ de la sensibilidad en un contraste bilateral para una sensibilidad estimada del 90%, se consideró necesaria una muestra de 60 sujetos.

RESULTADOS

De los 63 pacientes que cumplían los criterios para participar en el estudio 42 eran varones y 21, mujeres. La edad media fue de $51,3 \pm 17$ años, con un rango de 18 a 81. El diagnóstico endoscópico fue de úlcera péptica en 32 casos (duodenal en 30 y gástrica en dos), 17 presentaban erosiones gástricas o duodenales, en 13 la endoscopia era normal y en un caso se observó un pólipos gástrico. Tres pacientes con resultados discordantes entre la ureasa y el estudio histológico no se incluyeron en el análisis. De acuerdo con el estándar, 46 de los 60 pacientes evaluables (76,6%) presentaban infección por *H. pylori*.

Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y los cocientes de probabilidad positivo y negativo se muestran en la tabla I.

Cuatro pacientes (uno negativo para *H. pylori* y tres positivos según las pruebas de referencia) presentaron resulta-

dos discordantes en las dos determinaciones utilizando ImmunoCard STAT! HpSA. Para determinar si la repetición del test podría mejorar la fiabilidad se repitió el análisis excluyendo a dichos 4 pacientes. La sensibilidad en este caso fue del 97,6%, con una especificidad del 80%. El valor del estadístico Kappa para estimar la concordancia entre las distintas determinaciones de ImmunoCard STAT! HpSA fue de 0,854.

DISCUSIÓN

El presente estudio es el primero en aportar datos sobre la utilidad de ImmunoCard STAT! HpSA para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*. La técnica presenta una buena sensibilidad y especificidad (alrededor del 90%) y una adecuada reproducibilidad (0,85). Su fiabilidad global parece similar a la de los enzimoinmunoanálisis actualmente comercializados^{17,18}. Los resultados obtenidos resultan especialmente prometedores dado que se trata de un test rápido.

A pesar de su escasa precisión, la serología es actualmente la prueba diagnóstica no invasiva más empleada para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en asistencia primaria. Sin embargo, debido a su baja sensibilidad y especificidad, el consenso de expertos reunidos en Maastricht el pasado año 2000 no recomienda su utilización para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*¹⁹. La falta de sensibilidad es especialmente llamativa en los equipos de serología rápidos, de una fiabilidad extremadamente baja⁸. Por todo ello es de esperar que el uso de la serología se vaya abandonado. En este contexto, ImmunoCard STAT! HpSA presenta una sensibilidad y especificidad altas¹⁰, por lo que puede representar una alternativa excelente para sustituir a la serología.

Además, gracias a la rapidez de la determinación y su sencillez técnica, dicho test puede realizarse en pocos minutos directamente en la consulta o el laboratorio de asistencia primaria. Al obtener resultados inmediatos permite iniciar el tratamiento adecuado durante la primera visita. Una mayor agilidad en el diagnóstico podría representar un importante impulso para la generalización del tratamiento de erradicación a todos los pacientes con patología relacionada con la infección por *H. pylori*.

Sin embargo, la fiabilidad global de la detección de *H. pylori* en heces con los medios hasta ahora disponibles parece ligeramente inferior a la del test del aliento con urea marcada, en especial cuando se trata de realizar controles tras el tratamiento erradicador^{13,18,20}. Será necesario valorar la fiabilidad de ImmunoCard STAT! HpSA comparándolo con el test del aliento en el control postratamiento de la infección.

En resumen, el presente estudio muestra que la detección mediante inmunocromatografía del antígeno de *H. pylori* en heces es una prueba fiable y reproducible para el diagnóstico de dicha infección. Su rapidez y sencillez técnica son factores fundamentales que harán que ImmunoCard STAT! HpSA probablemente tenga un papel importante en un futuro próximo en el tratamiento de las enfermeda-

TABLA I. **Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y fiabilidad de las dos determinaciones de ImmunoCard STAT HpSA**

	ImmunoCard STAT (1)	ImmunoCard STAT (2)
Sensibilidad*	91 (78-97)	89 (75-96)
Especificidad*	86 (56-97)	93 (64-99)
VPP*	96 (83-99)	98 (86-99)
VPN*	75 (47-91)	72 (46-89)
CPP	6,5	12,7
CPN	0,15	0,08

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CPP: cociente de probabilidad positivo; CPN: cociente de probabilidad negativo.

*Los datos se expresan en porcentaje con el intervalo de confianza entre paréntesis.

des asociadas a la infección por *H. pylori*, en especial en el ámbito de la asistencia primaria. Futuros estudios deberán definir la posible utilidad de dicha prueba en el control tras el tratamiento de erradicación. También podría resultar interesante evaluar su utilidad en situaciones especiales (en pacientes con hemorragia digestiva o en tratamiento antisecretor o antibiótico) en las que la sensibilidad de las pruebas diagnósticas existentes hasta la actualidad decrece notablemente¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sharma VK, Sahai AV, Corder FA, Howden CW. *Helicobacter pylori* eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1939-47.
2. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-9.
3. Van der Hulst RW, Rauws EA, Koycu B, Keller JJ, Bruno MJ, Tijssen JG, et al. Prevention of ulcer recurrence after eradication of *Helicobacter pylori*: a prospective long-term follow-up study. *Gastroenterology* 1997;113:1082-6.
4. Vergara M, Casellas F, Saperas E, De Torres I, López J, Borruel N, et al. *Helicobacter pylori* eradication prevents recurrence from peptic ulcer haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:733-7.
5. Gene E, Calvet X, Azagra R, López T, Cubells MJ. Manejo de la dispepsia, la enfermedad ulcerosa y la infección por *Helicobacter pylori* en atención primaria. *Aten Primaria* 2002;29:486-94.
6. Lee JM, Deasy E, O'Morain CA. *Helicobacter pylori* eradication therapy: a discrepancy between current guidelines and clinical practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:433-7.
7. Martínez-Sánchez G, Saperas E, Benavent J, Mearin F, Pinol JL, Barenys M, et al. Actitud de los médicos de atención primaria del área metropolitana de Barcelona frente al diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en enfermedades gastroduodenales. *Gastroenterol Hepatol* 1998;21:473-8.
8. Gisbert JP, Vázquez MA, Cantero J, Pajares JM. Estudio de la validez de la serología «rápida» para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. *Aten Primaria* 2002;30:501-6.
9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
10. Forne M. Diagnóstico de la úlcera y de la infección por *Helicobacter pylori*. *JANO* 2001;60:59-65.
11. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Hirschl AM, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. *HpSA European study group*. *Lancet* 1999;354:30-3.
12. Calvet X, Feu F, Forne M, Montserrat A, Elizalde JI, Viver JM, et al. Evaluación de un nuevo enzimoinmunoanálisis para la de-

- tección de la infección de *Helicobacter pylori* en muestras fecales. *Gastroenterol Hepatol* 1999;22:270-2.
13. Forné M, Domínguez J, Fernández-Banares F, Lite J, Esteve M, Galí N, et al. Accuracy of an enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens in the diagnosis of infection and posttreatment check-up. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2200-5.
 14. López PD, Naranjo RA, Muñoz MJ, Rodríguez LF, Gálvez CC, Chicano GM, et al. Eficacia de la determinación final de *Helicobacter pylori* mediante la técnica HpSA en enfermos con hemorragia digestiva alta. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:5-8.
 15. Romero GM, Vargas J, Grande L, Otero MA, Bernal S, Castro FM. Utilidad de la detección de antígenos de *Helicobacter pylori* en heces en el diagnóstico de infección y en el control de la erradicación tras el tratamiento. *Med Clin (Barc)* 2000;114:571-3.
 16. Calvet X, Salceda F, Sanfeliu I, Montserrat A, Brullet E, Real J, et al. Evaluación de un test rápido para la detección de *Helicobacter pylori* en heces. *Med Clin (Barc)* 2002;118:126-9.
 17. Perna F, Tampieri A, Ricci C, Gatta L, Miglioli M, Vaira D. Evaluation of a new rapid one step stool antigen test for *Helicobacter pylori* infection diagnosis. *Gut* 2002;51 (Suppl 2):A106.
 18. Gisbert JP, Pajares JM. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen determination: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2829-38.
 19. Malfertheiner P. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection –the Maastricht Consensus Report 2. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
 20. Perri F, Manes G, Neri M, Vaira D, Nardone G. *Helicobacter pylori* antigen stool test and ¹³C-urea breath test in patients after eradication treatments. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2756-62.