

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE TECNOLOGIA MÉDICA**



TESIS PROFESIONAL

**Para optar al título profesional de Tecnólogo Médico con mención en Bioanálisis
Clínico Molecular, Hematología y Medicina Transfusional**

**“Valor diagnóstico de Gastropanel para detección de gastritis por *Helicobacter pylori*
en niños y adolescentes”**

Diego Tapia Leal

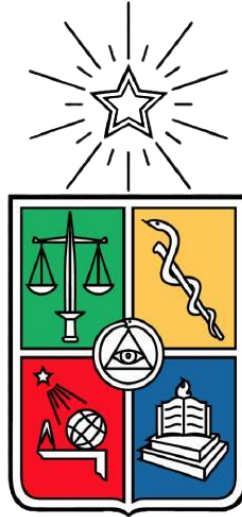
TUTORA: Dra. Yalda Lucero Alvarez

Laboratorio de Agente Hospedero

Programa de Microbiología y Micología

Fecha: 15/07/2022

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE TECNOLOGIA MÉDICA**



TESIS PROFESIONAL

**Para optar al título profesional de Tecnólogo Médico con mención en Bioanálisis
Clínico Molecular, Hematología y Medicina Transfusional**

**“Valor diagnóstico de Gastropanel para detección de gastritis por *Helicobacter pylori*
en niños y adolescentes”**

Diego Tapia Leal

TUTORA: Dra. Yalda Lucero Alvarez

Laboratorio de Agente Hospedero

Programa de Microbiología y Micología


Firma Tutora


Firma Alumno

Santiago, 03 de noviembre de 2022

ACTA CURSO TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

El **Sr. Diego Pablo Tapia Leal**, estudiante de Tecnología Médica con Mención en Bioanálisis Clínico Molecular, Hematología y Medicina Transfusional, cumpliendo con los requisitos establecidos en el plan de estudio, realizó durante el noveno semestre de la carrera, la Tesis Profesional titulada: **“Valor diagnóstico de Gastropanel para detección de gastritis por Helicobacter pylori en niños y adolescentes”**, dirigida por la **Profa. Yalda Lucero**, académica del Programa de Microbiología y Micología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

La Escuela de Tecnología Médica designó para su corrección al **Prof. Sergio Vargas** académico del Programa de Programa de Microbiología, Instituto de Ciencias Biomédicas Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

La calificación obtenida se detalla a continuación:

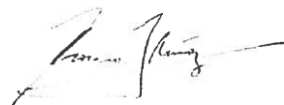
Corrector Sergio Vargas	6.79	50%
--------------------------------	-------------	------------

Tutor(es) Guía:

Evaluación intermedia	7.00	25%
Nota final tutor	7.00	25%

Nota final tesis profesional	6.90
-------------------------------------	-------------

En consecuencia el estudiante **Diego Pablo Tapia Leal** aprueba satisfactoriamente la asignatura.



Profa. Rosana Muñoz Videla
Coordinador(a) curso
Trabajo de Investigación



Prof. Hernán Torres.
PEC curso
Trabajo de Investigación

Dedicatoria

En la vida podemos tener diversos triunfos o derrotas que suelen forjar nuestro camino de la vida. El cual muchas veces se puede volver cuesta arriba, sinuoso o bien por tramos estar más llano y liso, pese a todo ello siempre se hace el énfasis en disfrutarlo puesto que a la larga construye nuestro carácter y nos forma como personas. Cuando vamos transitando por esta efímera existencia y vamos quemando nuestras etapas de desarrollo, por lo general solemos estar acompañados de una gran serie de personas, no obstante, siempre habrá personas que han estado más cerca en los diversos capítulos que constituyen nuestra existencia: familia, amigos, amores y desamores, mentores, entre muchos más.

Por todo lo que anterior es que creo que al final de este camino (el cual fue elaborar este proyecto de investigación considero menester dedicar la culminación del mismo, con la satisfacción de haberlo sacado adelante y con el énfasis de sentirme realizado como persona; no solo por el hecho de cumplir una etapa más en mi carrera, sino porque cuando ingresaba a la Universidad 5 años atrás no visualizaba todo lo que viviría dentro de ese periodo) a las personas que han estado desde el inicio de esta aventura universitaria. Amigos y con mención especial a mi mamá, que apoyaron mi decisión de cambiarme de carrera cuando aún tenía muchas dudas, cuando temía por equivocarme de nuevo, cuando quise mantener en secreto las decisiones y consecuencias que podría tener, aquellos que nunca se fueron y siempre creyeron. También, por sobre todo a mi familia, que siempre estuvo presente a pesar de la distancia física que nos separa viviendo ellos en regiones mientras yo estaba inserto en la capital, quienes fueron capaces de empatizar con mi angustia cuando no podía compartir en compromisos por la carga académica y ahora disfrutan igual que yo de mis logros.

Finalmente, por egocéntrico que pueda leerse, darme un poco el crédito y mirar hacia mi interior, a aquella persona que llegó con una mochila de sueños, para decirle que lo logramos, que hemos podido cumplir a cabalidad nuestros objetivos iniciales y que pudimos crecer como personas como nunca habríamos imaginado.

Gracias totales.

Agradecimientos

Agradezco a la Dra. Yalda Lucero Álvarez, quien además de ser mi tutora de tesis, ha incluido el presente Trabajo de Investigación dentro del proyecto FONDECYT regular 1190456 titulado: “Transición de niño a adulto en respuesta inmune y daño gástrico en individuos sintomáticos con infección por *Helicobacter pylori*: Dinámica y determinantes del hospedero”. Con lo cual se ha podido financiar los insumos requeridos para la ejecución, no solamente de las técnicas de laboratorio, sino además de toda la logística involucrada en el reclutamiento de pacientes, obtención de muestras, procesamiento y análisis de resultados.

Junto con lo anterior agradezco a los/as colaboradores del Laboratorio de Agente Hospedero de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, quienes me ayudaron a lo largo del proceso con las diversas etapas que recorrí para obtener finalmente este escrito, entre aquellas personas se encuentran: Camila Cabrera, Carolina Gavilán, Daniela Pinto, Valeria Gálvez, Marcelo González, Anne Lagomarcino y Nora Mamani.

Finalmente, agradezco a Leandro Carreño Marquez, quien como profesor, guía y amigo me inculcó, motivó a desarrollar el camino de la investigación como alternativa de desarrollo profesional y personal en los años venideros posterior a mi egreso como estudiante de pregrado de la Facultad de Medicina, lo cual siempre fue una de mis principales inspiraciones y sueños al ingresar a estudiar en la Universidad de Chile.

Índice	
Índice	5
Resumen	6
Introducción	8
Hipótesis	14
Objetivo General	14
Objetivos Específicos	14
Materiales y Métodos	14
Detección de infección por <i>H. pylori</i>	15
Procesamiento PG-I	15
Procesamiento PG-II	16
Procesamiento G-17	17
Procesamiento IgG-HP	17
Análisis Estadístico	18
Resultados	19
Gastropanel para <i>Helicobacter pylori</i>	20
Gastropanel para Gastritis	33
Discusión	43
Conclusión	46
Aspectos éticos	47
Bibliografía	47

Resumen

H. pylori es un patógeno que está presente en más del 50% de la población mundial y en Chile tiene una alta prevalencia. Este patógeno puede provocar gastritis, enfermedad ulceropéptica y eventualmente cáncer gástrico, constituyendo un problema de Salud Pública especialmente en Latinoamérica y Asia. El diagnóstico tradicionalmente se realiza por métodos invasivos que incluyen la toma de biopsias gástricas por endoscopía. Si bien, este es el estándar de referencia, implica riesgos, y, costos psicosociales y económicos. En niños, la reducción de riesgos y costos psicosociales es particularmente relevante, por lo que tener exámenes no invasivos que permitan detectar la gastritis por *H. pylori* o al menos hacer un tamizaje para seleccionar de forma más precisa quienes realmente ameritan la realización de una endoscopía, es deseable. Gastropanel® es un kit que incluye 4 determinaciones de marcadores séricos, que en adultos han mostrado alta correlación con los hallazgos histológicos de gastritis por *H. pylori*. En niños existen escasos estudios que hayan validado la utilidad de esta técnica.

Objetivo: Determinar la validez diagnóstica de Gastropanel® para la detección de gastritis por *Helicobacter pylori* en niños y adolescentes.

Método: Estudio prospectivo analítico. Luego de consentimiento/asentamiento informado, se tomaron muestras de sangre y biopsias gástricas de pacientes de 8-20 años que se realizaron endoscopía digestiva alta por dolor abdominal. El suero obtenido fue obtenido de las muestras de sangre fue procesado mediante el kit de Gastropanel® para determinación de PG-I, PG-II, G-17 e IgG anti *H. pylori*. Las biopsias fueron analizadas por patóloga experta de forma ciega y catalogadas de acuerdo a escala OLGA. Se determinaron puntos de corte específicos para la población en estudio y se compararon con la histología de biopsia gástrica que es el método de referencia.

Resultados: Se analizaron las muestras de 75 pacientes con un promedio de edad de 13,3 años, 71% mujeres. 24/75 pacientes tuvieron infección por *H. pylori* y 63 pacientes tuvieron gastritis histológica. Se obtuvo mediante curva ROC e índice de Youden puntos de corte que establecían los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) similares a otras técnicas diagnósticas utilizadas en población pediátrica. Estos puntos de corte no tienen buen rendimiento diagnóstico, ya que, no alcanzan una sensibilidad del 80% ni una especificidad del 80% en simultáneo para los analitos de Gastropanel®, con excepción de IgG HP para la determinación de infección por *H. pylori*.

Discusión y conclusión: Los resultados obtenidos no permiten determinar que Gastropanel sea una buena herramienta diagnóstica porque los valores de los analitos no siguen la guía establecida para la derivación a endoscopia ni cuentan con un valor de LR definido como bueno para implementarse como alternativa diagnóstica. Pese a que no se logró el objetivo principal de la investigación, existen datos relevantes que podrían utilizarse en futuras investigaciones. Además, se destaca esta investigación por ser pionera utilizando población nacional y una actualización a la información publicada.

Introducción

Helicobacter pylori es un bacilo Gram negativo, espiralado, que requiere para su crecimiento ambiente enriquecido de microaerofilia, que se asocia al desarrollo de enfermedades del tracto digestivo superior, específicamente: enfermedades de úlcera péptica gastroduodenal, y neoplasias gástricas [1]. Este microorganismo puede encontrarse en pacientes de todos los rangos etarios y en países en desarrollo en general se adquiere precozmente en la vida. Se estima que infecta a alrededor de 4.400 millones de personas en todo el mundo, sin embargo, esto puede variar debido a diversos factores, como: la edad, factores socioeconómicos, área geográfica, y hábitos de vida [2, 3]. En nuestro país alrededor del 25% de los niños y 70% de los adultos portan esta infección siendo la mayoría individuos asintomáticos [4].

Si bien no se conoce con exactitud el mecanismo de transmisión, la evidencia sustenta las vías de transmisión oral-oral y fecal-oral, principalmente entre los miembros de la familia.

H. pylori cuenta con diversos mecanismos que le permiten sobrevivir bajo las difíciles condiciones de la mucosa gastro-duodenal, destacando entre ellos: (1) ureasa, esta enzima metaboliza $(\text{NH}_2)_2\text{CO} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO}_2 + 2\text{NH}_3$ lo que permite neutralizar la acidez del ambiente inmediatamente contiguo a la bacteria, lo cual favorece su crecimiento, además, como efecto patogénico, el amoníaco (NH_3) generado altera las uniones estrechas del epitelio gástrico favoreciendo el desarrollo de erosiones y úlceras. (2) factores de adherencia, como la proteína BabA que puede reconocer y unirse a receptores del hospedero como Le^b lo que favorece la persistencia de la infección. (3) factores citotóxicos como las proteínas codificadas en la isla de patogenicidad CagA (que produce apoptosis) y citotoxina VacA que induce la formación de vacuolas epiteliales gástricas [5].

H. pylori se ha catalogado por la OMS como un carcinógeno tipo I, esto es porque se le conoce como uno de los mayores factores de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico [5].

Es por lo antes expuesto que resulta primordial diagnosticar las infecciones causadas por *H. pylori* y para ello existen diversos métodos tanto invasivos (que implican la realización de endoscopías o biopsias gástricas) como no invasivos [1].

Dentro de los métodos invasivos, que implican la realización de endoscopia con toma de biopsias gástricas tenemos: (1) la histología de biopsia gástrica, actualmente se considera el gold standard [1,5]. (2) el test rápido de ureasa, en este test se pone una muestra gástrica en presencia de urea y si está presente *H. pylori*, por acción de su ureasa se genera una reacción química que produce un cambio de color, lográndose su identificación visual; este test tiene buen rendimiento (sensibilidad 85%; especificidad 95%) frente a altas cargas bacterianas, pero en niños, que tienen menores cargas, puede perder sensibilidad bajo el 80% [1,7,8]. (3) el cultivo, el cual es muy específico, pero poco sensible pues esta es una bacteria exigente en sus condiciones de crecimiento; este examen está poco disponible en la práctica clínica por su difícil implementación. (4) la reacción de polimerasa en cadena. La ventaja de estos métodos es que no solo permiten detectar la presencia de la bacteria, sino que además permiten determinar la presencia de lesiones asociadas que justifiquen un tratamiento de erradicación [1,9,10].

Dentro de las pruebas no invasivas, destacan: (1) Test de aire espirado con Urea marcada con C14. Este examen tiene una buena sensibilidad (>95%) y especificidad (95%), sin embargo, no descarta la presencia de otras bacterias que puedan producir esta enzima junto a que no existe una estandarización en su implementación y que su rendimiento (75%) disminuye en niños. [1,7]. (2) la detección de antígenos de *H. pylori* en deposiciones mediante ELISA. Estos exámenes permiten detectar la bacteria, pero no permiten saber si hay una enfermedad causada por ella, lo que impide tomar una decisión respecto a tratamiento [6,7].

La endoscopia implica riesgos relacionados a la anestesia y el procedimiento en sí mismo, ayuno prolongado, movimiento de personal entrenado, costos asociados entre otros [11]. En

la población pediátrica en particular este procedimiento debería limitarse a los casos en que realmente implique un cambio en el tratamiento, como puede ser indicar antibióticos para la erradicación de *H.pylori*, por ello sería deseable seleccionar de mejor manera a los pacientes que realmente requieren una endoscopia. Esto es importante si se considera que alrededor del 25-30% de los escolares y adolescentes padecen dolor abdominal crónico y la mayoría de ellos tiene trastornos digestivos funcionales, no relacionados con *H. pylori* que no ameritan endoscopia ni tratamiento de erradicación en caso de encontrar la bacteria como hallazgo [8]. En este contexto, surge la necesidad de encontrar marcadores no invasivos que permitan no solo detectar la infección por *H.pylori*, sino que además permitan determinar si existe lesión significativa asociada que implique la necesidad de un tratamiento.

Gastropanel® es un kit que permite la detección de 4 analitos mediante ELISA: pepsinógeno I (PG-I), pepsinógeno II (PG-II), gastrina-17 (G-17) y anticuerpos IgG anti-*Helicobacter pylori* (IgG HP). Este kit ha demostrado en diversos estudios de pacientes adultos ser una buena prueba de tamizaje para detección de infección por *H. pylori*, asociada a lesión significativa de mucosa gástrica, tanto gastritis, como atrofia gástrica [12,13].

PG-I y PG-II son precursores de la pepsina, ambos son isoenzimas, pero tienen propiedades químicas e inmunológicas distintas. PG-I es sintetizado en las células principales y del cuello de la mucosa gástrica de fondo y cuerpo, en tanto, PG-II es un marcador que se secreta en las células de las glándulas de Brunner cardiales, pilóricas y duodenales. La distribución de las células productoras de PGII se extiende, por tanto, por todo el estómago y el duodeno como lo muestra la Figura 1 [14].

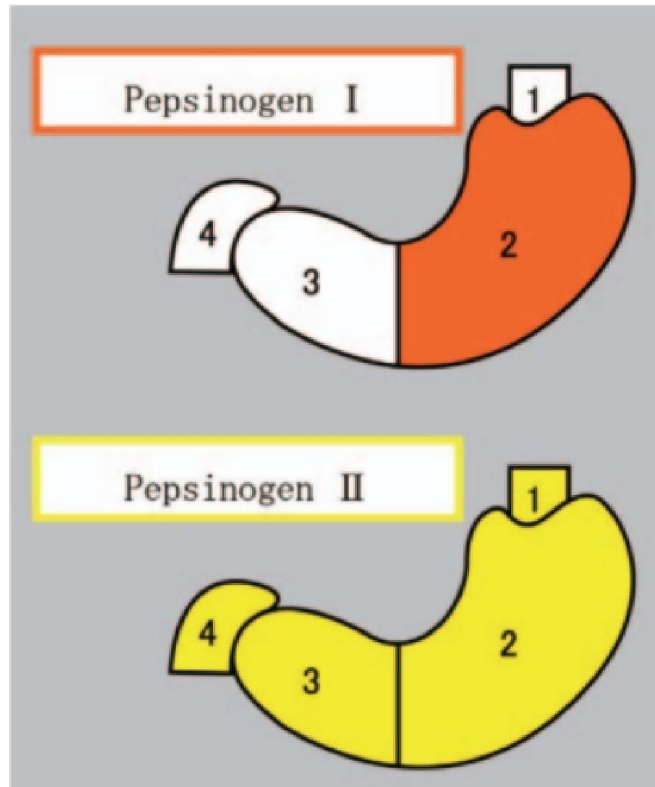


Figura 1: Distribución de pepsinógeno I y pepsinógeno II en la estructura gástrica

Junto a los valores de ambos pepsinógenos podemos estimar una relación entre ellos (PGI/PGII) la cual puede sugerir la presencia de un estado inflamatorio o atrofia gástrica [15].

Respecto a G-17 es una hormona peptídica producida por las células G en el duodeno, en la parte pilórica del antro y en el páncreas cuya función es estimular la secreción de ácido gástrico por las células parietales en el cuerpo gástrico [12]. Para ello G-17 estimula a las células enterocromafin-like para que secreten histamina, a su vez, esta secreción estimulará a las células parietales para secretar ácido clorhídrico al lumen gástrico (Figura 2). Esta función puede verse estimulada por aferencias del nervio vago, comidas ricas en proteínas y estrechez del antro gástrico [16].

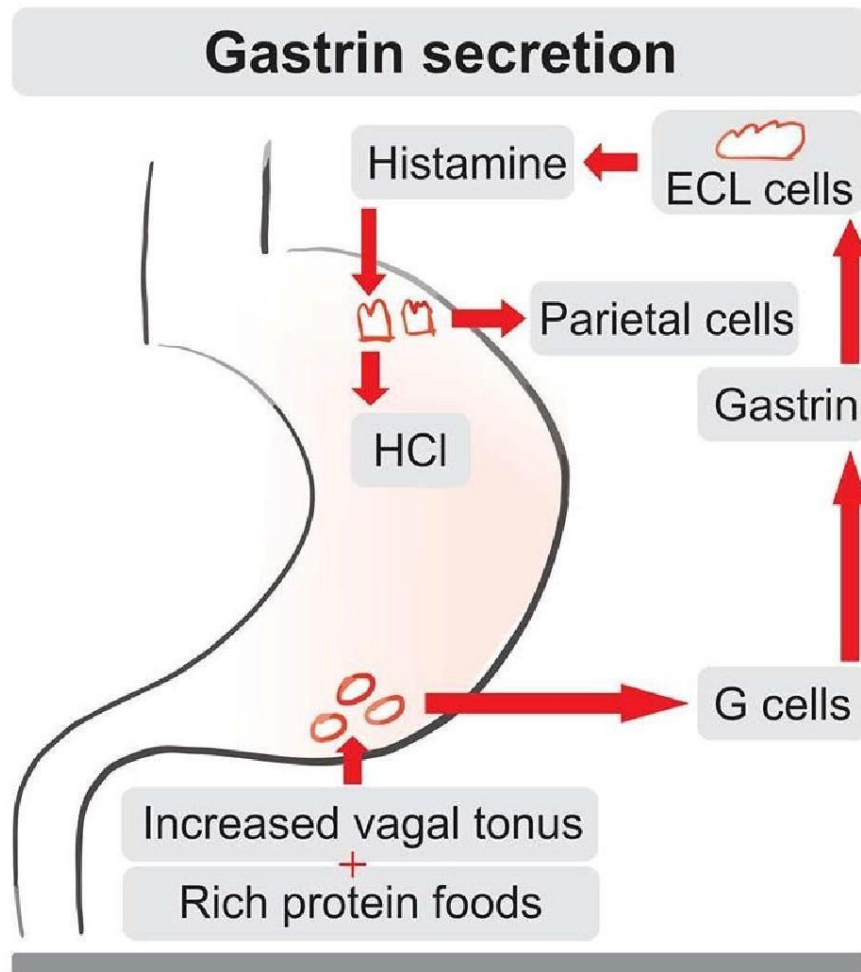


Figura 2: Esquema de secreción de Gastrina

La interpretación de estos 3 marcadores que componen Gastropanel® finalmente nos puede sugerir el estado de la mucosa gástrica, tanto en su función como en su estructura, actuando como método de tamizaje para definir cuales pacientes requieren una endoscopia por tener una alta probabilidad de lesión gástrica [17,18]. La Figura 3 muestra un esquema de la interpretación de los resultados obtenido en Gastropanel® y con ello la posibilidad de tomar decisiones clínicas en los pacientes [6,16]. Esto ha sido validado en pacientes adultos, sin embargo, la literatura en población pediátrica es escasa y desactualizada, por lo que no se utiliza actualmente como método de tamizaje.

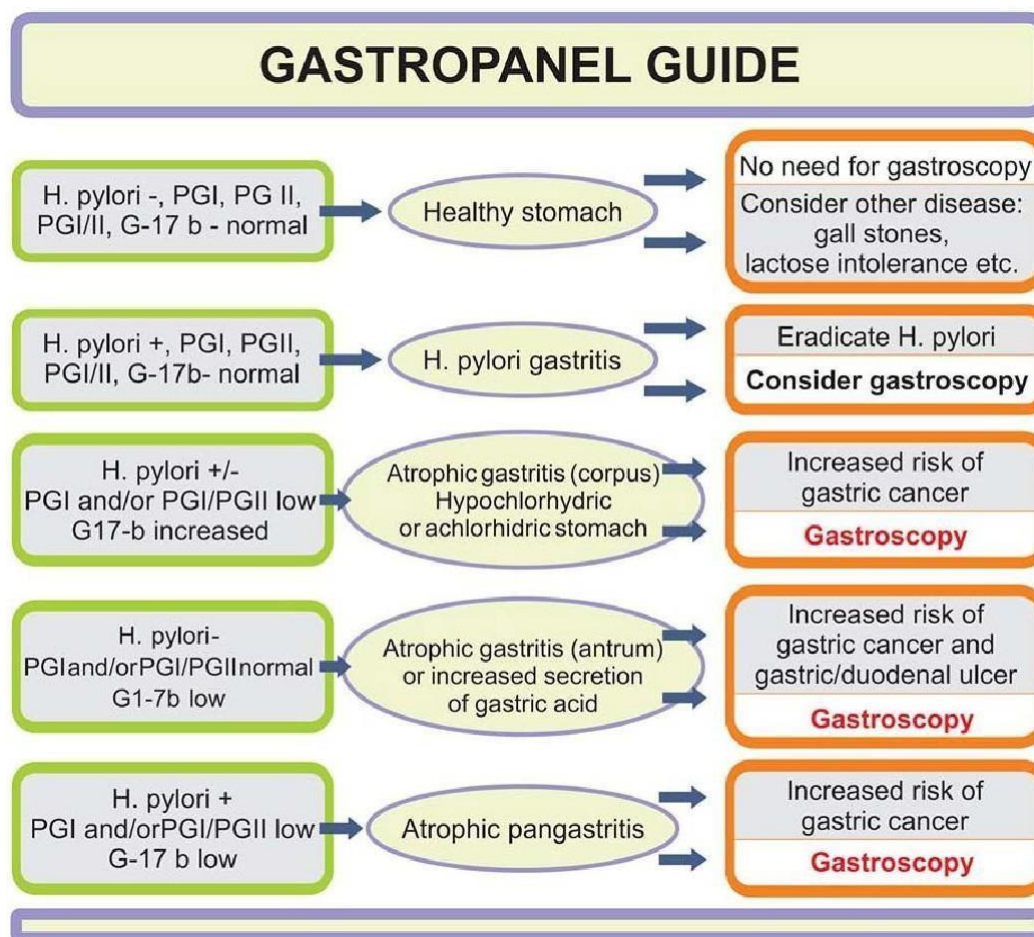


Figura 3: Guía de resultados e interpretación de Gastropanel®

Por otra parte, es necesario considerar que los valores séricos para los analitos aumentan con la edad [20]. Sin embargo, estos no se pueden extrapolar a la población pediátrica debido a que los puntos de cortes están establecidos solo para la población adulta.

En la población pediátrica la evidencia disponible señala que Gastropanel® puede ser una buena herramienta de diagnóstico, ya que en estudios realizados en Italia y China han encontrado valores más altos en suero de PG-I, PG-II, G-17 e IgG Hp. Además, las asociaciones entre algunos de ellos pueden sugerir un diagnóstico o una decisión clínica, no obstante, se hace énfasis en la necesidad de establecer puntos de corte adecuados para esta población en particular para obtener un mejor rendimiento de Gastropanel® [19,21,22].

Dado todo lo anterior es que se propone la pregunta: ¿Cuál es el rendimiento de Gastropanel como herramienta no invasiva para el diagnóstico de gastritis por *Helicobacter pylori* en niños y adolescentes estableciendo distintos puntos de corte?

Hipótesis

Gastropanel® tiene un adecuado rendimiento diagnóstico (sensibilidad de al menos 80% y especificidad de al menos 80%) con puntos de cortes inferiores a los utilizados en pacientes adultos para el diagnóstico de *Helicobacter pylori* en niños y adolescentes.

Objetivo General

Determinar el rendimiento diagnóstico de Gastropanel® para la detección de gastritis por *Helicobacter pylori* en niños y adolescentes utilizando distintos puntos de corte.

Objetivos Específicos

1. Caracterizar la población de estudio y comparar las características demográficas, clínicas, endoscópicas e histológicas de los pacientes con y sin infección por *H. pylori*.
2. Comparar el rendimiento diagnóstico de los analitos de Gastropanel® para detección de gastritis (con y sin *H. pylori*) utilizando distintos puntos de corte.
3. Comparar la distribución de los valores de los analitos de Gastropanel® de acuerdo a la edad cronológica, biológica y género de los pacientes.

Materiales y Métodos

Estudio de tipo diagnóstico con diseño observacional, analítico, de corte transversal y multicéntrico, que incluyó pacientes de 8 a 20 años de edad que tuvieron que realizarse endoscopia por estudio de dolor abdominal. Se incluyeron pacientes de los siguientes centros:

Hospital Roberto del Río, Hospital Exequiel González Cortés, Hospital Luis Calvo Mackenna, Hospital Padre Hurtado, Clínica Alemana de Santiago. Se excluyeron aquellos pacientes que, ya sea ellos o sus tutores legales, no otorgaran el consentimiento para participar en el ensayo, uso continuo de inhibidores de la bomba de protones o ranitidina dos semanas previas a la toma de muestra, antibióticos en las 4 semanas previas a la toma de muestra, hemorragia digestiva alta, pacientes con coagulopatía, alergia alimentaria, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal. Una vez conformada la participación de los pacientes para el estudio y la firma de su consentimiento informado, se obtuvo muestra de 5 mL a partir de sangre periférica a través de venopunción mediante la vía instalada para administración de fármacos sedantes en tubos con EDTA como anticoagulante y se mantuvo a temperatura ambiente. Luego esta muestra fue transportada al laboratorio y fue centrifugada separando el plasma del contenido celular, el plasma fue almacenado a -80°C hasta su análisis. Durante la endoscopia se tomaron 3 biopsias gástricas (1 de antro, 1 de ángulo, 1 de cuerpo).

*Detección de infección por *H. pylori**

Se consideró positivo de infección por *H. pylori* a un paciente que tenía 2 de las 3 siguientes pruebas positivas: (1) test de ureasa rápido con muestra de ángulo gástrico. (2) histología de antro, ángulo y cuerpo. (3) reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el gen Urea A.

Procesamiento PG-I

Primero, se seleccionaron las muestras a trabajar, para que estas se descongelen a temperatura ambiente (manteniendo siempre en hielo). Una vez descongeladas completamente, se diluyeron las muestras según protocolo de Gastropanel® a una razón de 1:20. Luego las muestras diluidas fueron alicuotadas en pocillos de una placa específica del kit e incubadas con un primer anticuerpo de captura (anticuerpo monoclonal de tipo humano específico para PG-I), con agitación y a temperatura ambiente por 1 hora. Después se

realizaron 3 lavados de la placa con PBS de Gastropanel® previamente diluido a 1x. Posterior a ello se añadió un anticuerpo monoclonal conjugado con HRP, dejando incubar con agitación por 1 hora y a temperatura ambiente. Posteriormente se lavaron las placas 3 veces con PBS de Gastropanel® 1x. Luego se añadió reactivo que contiene TMB y se dejó incubar durante 30 minutos fuera del alcance de la luz a temperatura ambiente. Finalmente, se detuvo la reacción de HRP-TMB con HCl 0,1M y se esperaron 30 minutos para medir absorbancia a 450 nm. [23].

Los pasos se resumen en la Figura 4.

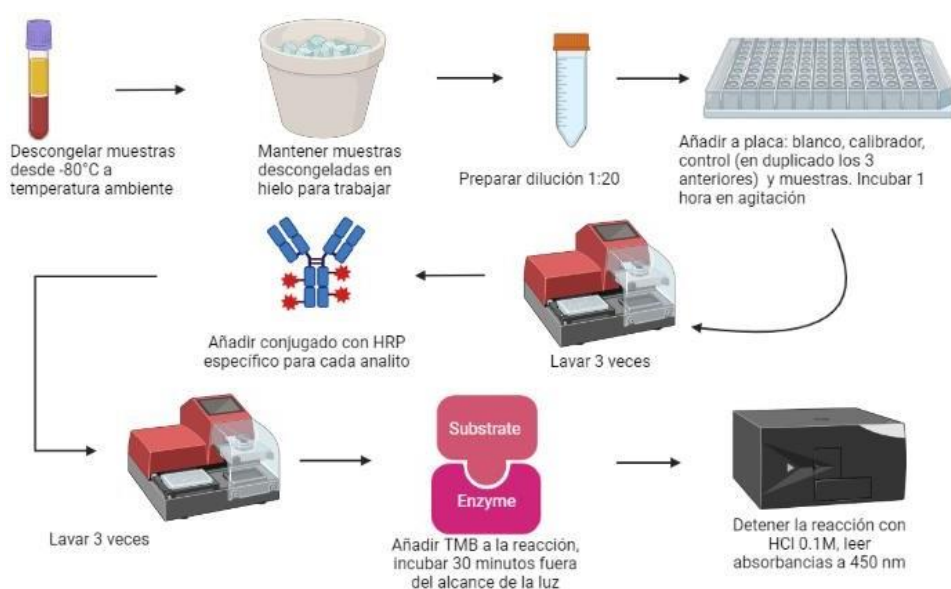


Figura 4: Protocolo de procesamiento de PG-I

Procesamiento PG-II

El procesamiento para PG-II se realizó de forma similar a lo descrito para PG-I, pero utilizando anticuerpos específicos para reconocer este analito (anticuerpo monoclonal específico para PG-II de tipo humano fijado en los pocillos de la placa como anticuerpo de captura, mientras que se utilizó un anticuerpo secundario específico para PG-II conjugado con HRP). Lo anterior descrito se resumen en la Figura 4.

Procesamiento G-17

Una vez descongeladas las muestras como se describió previamente, se realizaron diluciones 1:5. El resto de los pasos de procesamiento fueron similares a lo descrito para PG-I, pero utilizando un anticuerpo específico (anticuerpo monoclonal de tipo humano fijado a la superficie del pocillo de las placas como anticuerpo de captura, en tanto un anticuerpo secundario específico conjugado con HRP) para reconocer G-17 (Figura 5) [25].

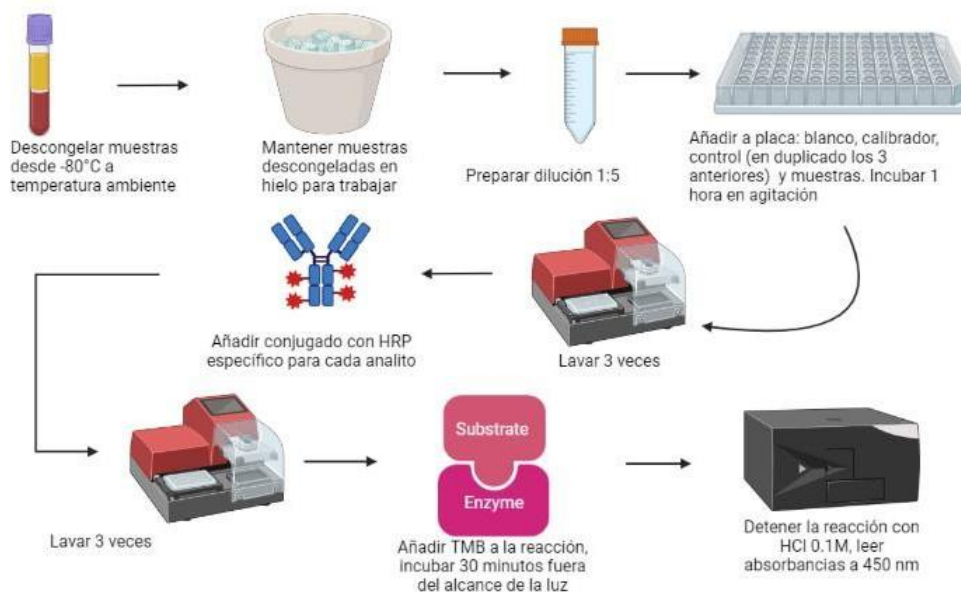


Figura 5: Técnica para procesamiento de G-17

Procesamiento IgG-HP

Una vez descongeladas, las muestras fueron diluidas en 1:400. El resto de los pasos de procesamiento fueron similares a lo descrito para PG-I, pero utilizando el antígeno bacteriano de *H. pylori* parcialmente purificado como captura, para que se uniera IgG HP. Como anticuerpo secundario se utilizó un anticuerpo monoclonal conjugado con HRP anti IgG humana de *H.pylori* (Figura 6) [26].

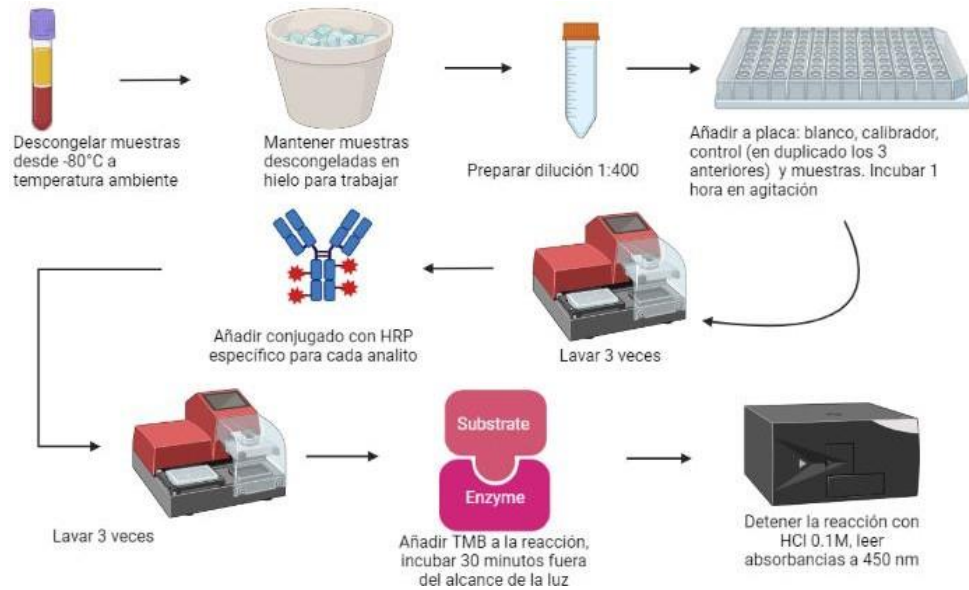


Figura 6: Protocolo Gastropanel® para procesamiento de IgG-HP

Análisis Estadístico

Una vez obtenidos los resultados de las concentraciones de PG-I, PG-II, G-17 e IgG HP se ingresaron resultados a software Redcap que permitió la integración de los datos de laboratorio obtenidos por Gastropanel® con los datos demográficos y clínicos. Los datos fueron descargados a archivo Excel y se realizó análisis con Software GraphPad Prism 9. Se realizó test de normalidad para determinar la distribución de los datos y una vez confirmada la distribución normal, se realizaron comparaciones mediante prueba de T-Student considerando estadísticamente significativo $p < 0,05$. En caso de análisis de dos o más grupos sin establecer un grupo control y uno en estudio se utilizó prueba de Kruskal-Wallis, finalmente para pruebas que realizan grupos control-caso además de otras variables se realizó análisis de varianza de dos vías. Se construyó curva ROC para cada analito y se establecieron distintos puntos de corte a los que se les hizo análisis de rendimiento diagnóstico.

Resultados

Se analizaron las muestras de 75 pacientes, de los cuales 24 pacientes tenían infección por *H. pylori* (32%). En la tabla 1 se muestra una comparación de características demográficas y clínicas de los pacientes con y sin infección por *H. pylori*.

Tabla 1: Comparación de datos demográficos y clínicos de pacientes con y sin infección por *H. pylori*.

	Total (n=75)	HP+ (n=24)	HP- (n=51)	p-value
Mujer (%)	53 (71)	13 (54)	40 (78)	0,031
Hombre (%)	22 (29)	11 (46)	11 (22)	
Edad,				
mediana	14 (11-15)	14 (12-15)	14 (11-15)	0,583
(rango IC)				
Antecedentes				
Clínicos, N (%)				
Dolor epigástrico	53 (71)	18 (75)	35 (69)	0,572
Dolor abdominal nocturno	30 (40)	11 (46)	19 (37)	0,479
Melena	7 (9)	0 (0)	7 (14)	0,089
Vómitos persistentes	13 (17)	6 (25)	7 (14)	0,229
Vómitos con sangre	4 (5)	2 (8)	2 (4)	0,589
Baja de peso	20 (27)	5 (21)	15 (29)	0,578

	Falta de apetito	36 (48)	13 (54)	23 (45)	0,463
	Anemia	9 (12)	2 (8)	7 (14)	0,709
Antecedentes familiares, N (%)	Cáncer gástrico	16 (21)	7 (29)	9 (18)	0,256
	Úlceras duodenales	22 (29)	4 (17)	18 (35)	0,113
	Gastritis	46 (61)	13 (54)	33 (65)	0,382
Desarrollo puberal, N (%)	Tanner I	8 (11)	3 (13)	5 (9)	0,705
	Tanner II	5 (7)	2 (8)	3 (6)	0,653
	Tanner III	9 (12)	1 (4)	8 (16)	0,257
	Tanner IV	8 (11)	1 (4)	7 (14)	0,424
	Tanner V	42 (56)	17 (71)	25 (49)	0,076
Hallazgos histológicos, N (%)	Gastritis	63 (84)	24 (100)	39 (76)	0,007
	Atrofia	1 (1)	1 (4)	0 (0)	0,301
	Metaplasia	1 (1)	0 (0)	1 (2)	>0,999

Gastropanel para Helicobacter pylori

De los 75 pacientes que participaron de este estudio, 24 resultaron positivos para HP (al menos 2 test positivos de los 3 realizados). En la figura 7 vemos los resultados de los analitos mencionados según la presencia o ausencia de infección por *H. pylori*. Con el fin de dirimir si existían diferencias significativas se realizó prueba t de Student con un $p < 0,05$.

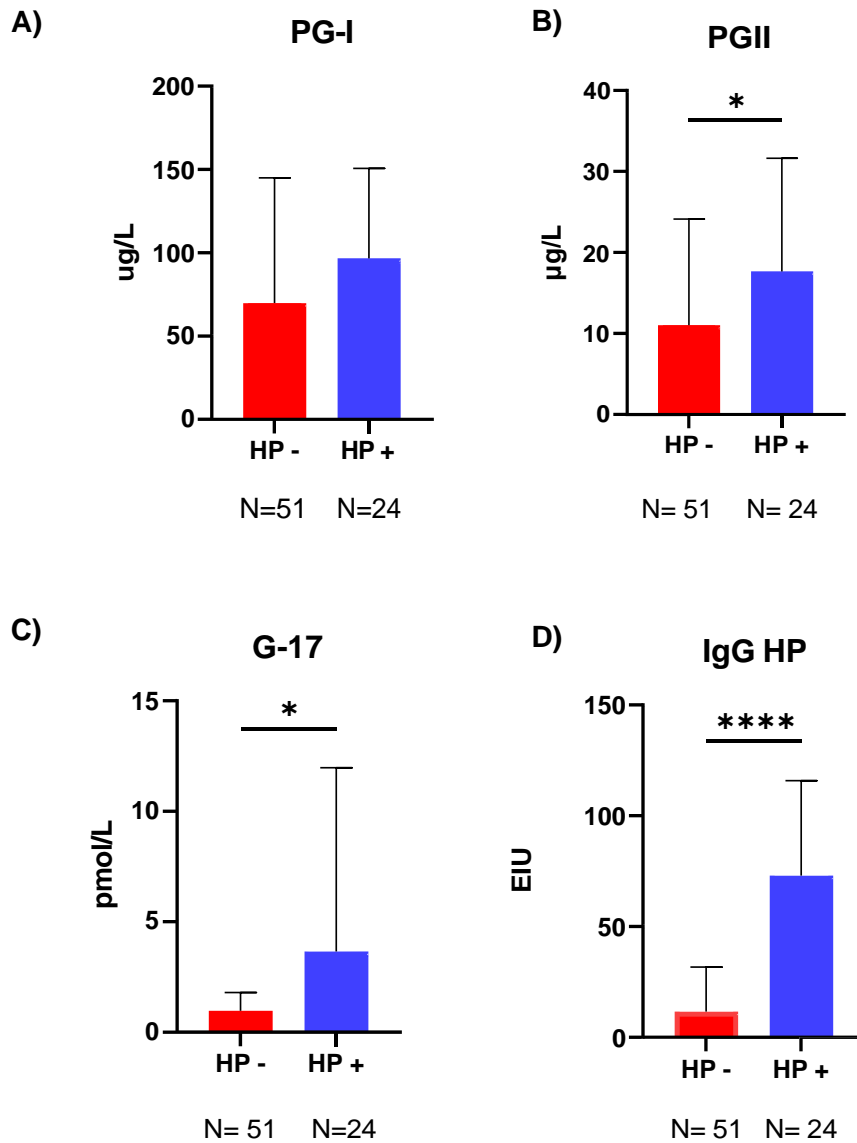


Figura 7: Comparación de concentraciones de analitos de Gastropanel® entre pacientes HP- y HP+.

En Fig 7-A vemos la comparación para PG-I donde si bien la concentración plasmática fue mayor en pacientes positivos que negativos, estas no fueron significativas. Por otra parte, PG-II (Fig 7-B), G-17 (Fig 7-C) e IgG HP (Fig 7-D) fueron significativamente mayores en los pacientes HP positivos con un $p < 0,05$.

Luego en la Figura 8 tenemos la comparación de la relación PG-I/PG-II, la cual es un indicativo del estado de la mucosa gástrica pudiendo indicarnos una posible atrofia gástrica en caso de estar disminuida.

Para el caso de este estudio no se mostraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes en base a la prueba t de Student, la cual arrojó un valor de $p > 0,05$.

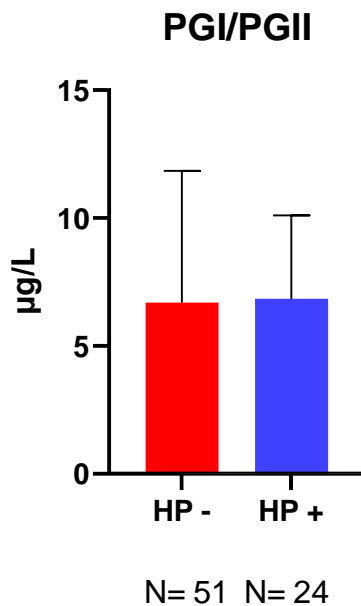


Figura 8: Relación de PGI/PGII en comparativa de pacientes HP – y HP +.

El objetivo principal de este estudio fue determinar la validez diagnóstica de Gastropanel, por ello es importante determinar sensibilidad, especificidad, VPP y VPN. Esto es posible a partir de la curva ROC establecida en los valores obtenidos para cada paciente en relación a la técnica gold estándar que fue la biopsia gástrica, en la Figura 9 vemos las distintas curvas ROC para cada marcador de Gastropanel®.

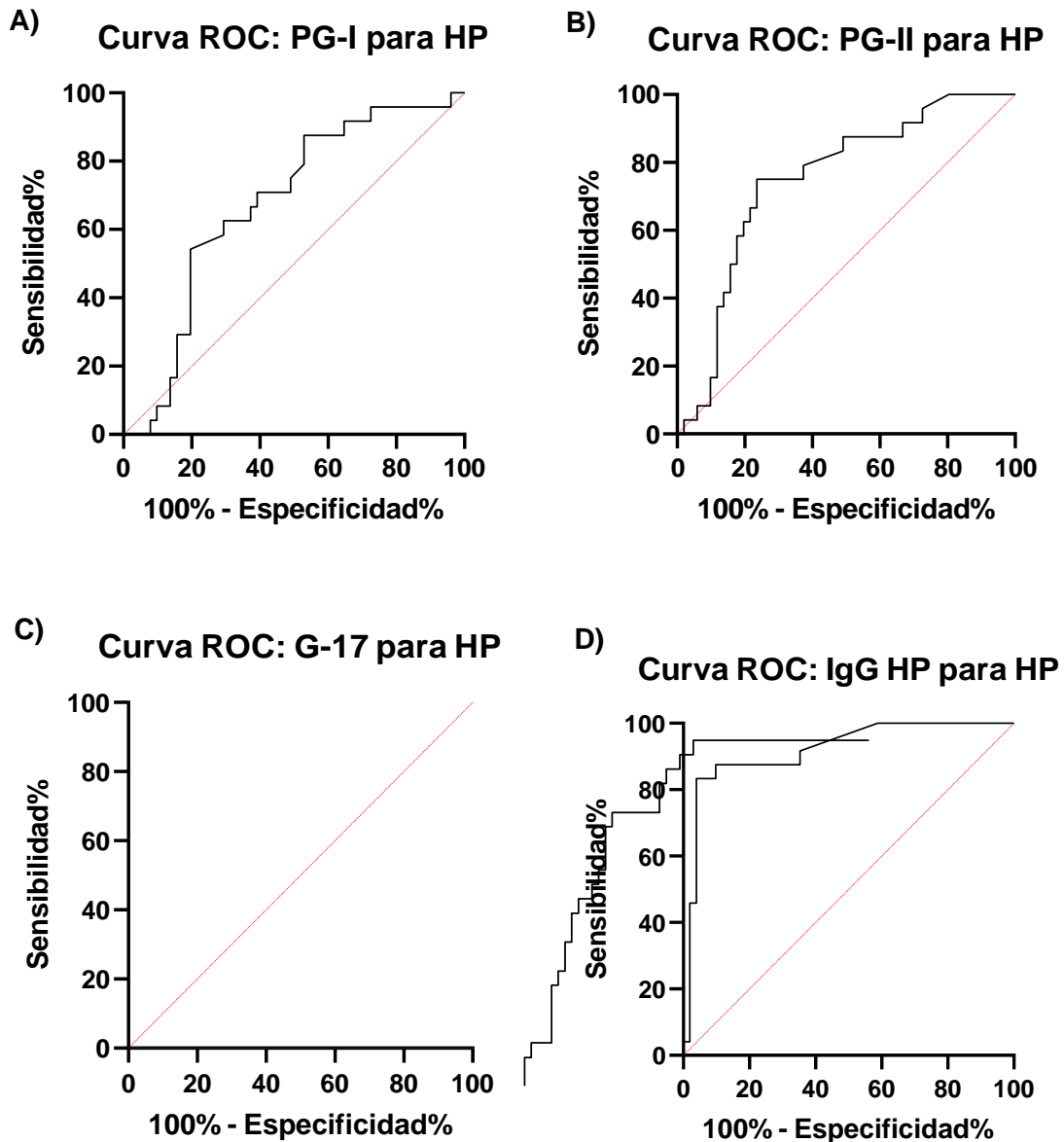


Figura 9: Curva ROC de los distintos analitos de Gastropanel® cruzado con HP.

Con la curva ROC podemos determinar la capacidad discriminativa de Gastropanel® para poder distinguir pacientes sanos versus pacientes enfermos, o bien, los verdaderos positivos versus los falsos positivos. Para ello se determinó el área bajo la curva de cada analito en su propia curva ROC; en A, se analiza la curva ROC para PG-I cuyo valor de AUC fue 0,6773, para B donde se evaluó PG-II obtuvo AUC 0,7467. En C se muestra la curva ROC de G-17

cuya AUC fue de 0,8080 y finalmente en D se observa curva ROC para IgG HP cuya AUC 0,9126.

Con el fin de determinar un punto de corte idóneo para estos analitos se determinó el índice de Youden [27], el cual nos permite determinar en base a la sensibilidad y especificidad graficadas en la curva ROC de cada analito el punto de corte óptimo, esto es, el punto de corte donde hay una mayor sensibilidad y especificidad.

En el caso de PG-I, basándonos en la curva ROC de la figura en A, obtuvimos el índice de Youden mediante: sensibilidad + especificidad – 100, en el cual tenemos de resultado 36,76 de índice que se interpola en el punto 43 de la curva ROC para PG-I, con eso podemos determinar sensibilidad, especificidad, VPN y VPP.

Tabla 2: Determinación de sensibilidad, especificidad, VPN, VPP para PG-I según índice de Youden.

Punto de corte: >85,940 µg/L			
	HP +	HP -	Total
Positivos	14	10	24
Negativos	10	41	51
Total	24	51	75

Al guiarnos por el índice de Youden obtenemos un punto de corte de 85,940 µg/L calculando la sensibilidad con los verdaderos positivos con el total de pacientes que están confirmados para la patología, en este caso tendríamos una sensibilidad de 58,3%. Luego para determinar la especificidad debemos calcular a los verdaderos negativos usamos a los verdaderos negativos quienes son aquellos que resultaron negativo a la medición de Gastropanel® junto a los totales negativos que están determinados por la prueba de referencia, por lo que nuestra

especificidad para PG-I es 80,4%. Para determinar VPP es necesario relacionar los pacientes que son verdaderos positivos tanto con Gastropanel® junto a la biopsia como aquellos que no tenían una biopsia confirmatoria, sin embargo, arrojaron positivo a Gastropanel®, en tanto, para VPN se toman aquellos pacientes que son verdaderos negativos relacionándolos con aquellos que arrojaron negativos para ambas pruebas, por lo que para este punto de corte establecido por índice de Youden tenemos un VPP de 58,3% y VPN de 80,4%. Solo para este punto de corte en particular las mediciones tienen valores similares. Además de estos cálculos se determinó Likelihood Ratio (LR) utilizando la relación Sensibilidad/(100- Especificidad), para el caso de tabla 2 se obtuvo un LR de 2,9.

Nuestro objetivo fue utilizar Gastropanel® como herramienta diagnóstica que nos permitiera dirimir si un paciente que tiene la presencia de HP en base a la sintomatología, historial, entre otros requiere finalmente o no la realización de una endoscopia con biopsia para finalmente obtener su diagnóstico definitivo, como anteriormente para PG-I se obtuvo una baja sensibilidad con el valor de corte obtenido con índice de Youden se optó por disminuir el punto de corte establecido aumentando la sensibilidad de Gastropanel®, se eligió punto basándonos en la curva ROC para PG-I donde este punto no estuviera por una especificidad debajo del 50%.

Tabla 3: Segundo punto de corte para determinación de sensibilidad, especificidad, VPN, VPP para PG-I.

Punto de corte: >73,490 µg/L			
	HP +	HP -	Total
Positivos	17	20	37
Negativos	7	31	38
Total	24	51	75

Tras lo expuesto anteriormente se usó como punto de corte 73,490 µg/L obteniendo como sensibilidad tras la relación entre verdaderos positivos y positivos confirmados de 70,8%. Después para obtener especificidad se asociaron los verdaderos negativos con el total de negativos confirmados que arrojó un valor de 60,8%. Luego para VPP se evaluó la relación entre los verdaderos positivos y los positivos obtenidos para la prueba diagnóstica en estudio con valor de 46%, en tanto para obtener VPN tomamos los verdaderos negativos con el total de negativos para Gastropanel® obteniendo un resultado para este parámetro de 81,6%. Además, el valor de LHR fue de 1,8.

Para la determinación de la validez diagnóstica de PG-II se siguió el mismo procedimiento realizado para PG-I, esto es, primero determinar el índice de Youden con el cual se determinó el mejor punto de la curva ROC del mismo analito, el valor de índice de Youden para este caso fue de 51,5; este se refleja en el punto 41 de la curva ROC para PG-II.

Tabla 4: Determinación de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN para PG-II según índice de Youden.

Punto de corte: >10,09 µg/L			
	HP +	HP -	Total
Positivos	18	12	30
Negativos	6	39	45
Total	24	51	75

En este caso se determinó sensibilidad, especificidad, VPP, VPN utilizando las mismas razones aplicadas para PG-I, por lo que se obtiene una sensibilidad de 75%, especificidad de 76,5%, VPP de 45%, VPN 86,7%. Además, un valor para LR de 3,2.

Al igual que para PG-I buscamos determinar cuáles pacientes requieren efectivamente el proceso de endoscopia junto a biopsia gástrica para la detección de HP es necesario contar una sensibilidad mayor, por lo que se escogió un nuevo punto de corte con las mismas condiciones para PG-I, es decir, un punto de corte en base a la curva ROC que contenga una sensibilidad más alta en relación al valor indicado por índice de Youden y que no tenga una especificidad bajo el 50%.

Tabla 5: Segundo punto de corte para determinar sensibilidad, especificidad, VPP, VPN para PG-II.

Punto de corte: >8,257 µg/L			
	HP +	HP -	Total
Positivos	21	25	46
Negativos	3	26	29
Total	24	51	75

En este caso se eligió un punto de corte más bajo en relación al de la tabla, o sea, un valor de corte de 8,257 µg/L luego con las mismas relaciones establecidas anteriormente para cada determinación se obtuvo: sensibilidad de 87%, un valor de 51% para especificidad, VPP 45,6% y 89,7% para VPN. Finalmente se obtiene un LR de 1,8.

La determinación de validez diagnóstica de G-17 siguió los mismos pasos establecidos para los dos analitos anteriormente descritos; primero determinar el mejor índice de Youden que arrojaba el mejor punto de la curva ROC en el cual se obtuvo la mayor sensibilidad y especificidad, para el caso de G-17 resultó 53,7 como índice de Youden estableciendo que el punto 39 de la curva ROC contenía la mejor relación entre sensibilidad y especificidad.

Tabla 6: Determinación de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN para G-17 según índice de Youden.

Punto de corte: >0,8965 pmol/L			
	HP +	HP -	Total
Positivos	19	13	32
Negativos	5	38	43
Total	24	51	75

Luego, para las determinaciones se evaluó las relaciones anteriormente utilizando los verdaderos positivos y total de pacientes afectados para HP+ obteniendo sensibilidad, después con los verdaderos negativos y el total de pacientes sin HP para calcular la especificidad, para determinar VPP los verdaderos positivos y el total de positivos para la prueba en estudio, mientras que para VPN se relaciona entre verdaderos negativos y la sumatoria de todos los negativos. Entonces, se obtiene un valor de 79,8% de sensibilidad, 74,5% de especificidad; 59,4% para VPP y 88,4% para VPN. Adicionalmente se estimó un LR de 3,1.

Si bien en relación a los otros analitos G-17 obtuvo un mejor rendimiento, se decidió buscar un punto de corte que pudiese abarcar una mayor sensibilidad sin desmedro de la especificidad, ya que, en este caso ambas determinantes son similares, por tanto, se escoge punto de corte 0,8255 pmol/L.

Tabla 7: Segundo punto de corte para determinación de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN para G-17.

Punto de corte: > 0,8255 pmol/L			
	HP +	HP -	Total
Positivos	20	20	40
Negativos	4	31	35
Total	24	51	75

Al realizar las estimaciones contamos con los siguientes valores: sensibilidad de 83,33%, especificidad de 60,8%, VPP 50% y VPN con valor 88,6%. Además, se determinó un LR de 2,1 para este punto de corte.

Finalmente, dentro de los analitos de Gastropanel® está IgG HP, ante lo cual se siguió el mismo protocolo para los analitos descritos. En este caso el mejor índice de Youden, en este caso 79,4 siendo el punto 39 de la curva ROC específica para el anticuerpo donde se encontró la mejor sensibilidad y especificidad.

Tabla 8: Determinación de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN para IgG HP según índice de Youden.

Punto de corte: >17,38 EIU			
	HP +	HP -	Total
Positivos	20	2	22
Negativos	4	49	53
Total	24	51	75

Para el caso de IgG HP la validez diagnóstica se determinó utilizando las operaciones descritas con anterioridad para este estudio, por lo que se obtuvo un valor de sensibilidad de 83,33, un valor de especificidad de 96,08, VPP 90,90% y VPN con valor de 92,45%. Además, se obtiene un LR de 21,259 siendo el punto de corte y el analito con mejor rendimiento de Gastropanel® para esta cohorte de pacientes.

A diferencia del resto de los analitos donde se esperaba aumentar la sensibilidad diagnóstica para los 3 marcadores anteriores, en este caso se guio por el valor de referencia establecido en el kit de Gastropanel® para determinar la validez diagnóstica, esto se justifica en que este marcador evalúa la respuesta inmune de los sujetos en estudio y no la estructura morfológica del órgano, en este caso, el estómago.

Tabla 9: Segundo punto de determinación de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN para IgG HP.

Punto de corte: >30 EIU			
	HP +	HP -	Total
Positivos	19	2	21
Negativos	5	49	54
Total	24	51	75

En este caso el punto de corte establecido en 30 EIU arrojó un valor de sensibilidad de 79,17%, un valor de especificidad 96,08%, VPP con valor 90,48% y un valor de VPN en 90,74%. Finalmente, el valor de LR fue de 20,196.

Otro de nuestros objetivos fue intentar determinar en qué estadio del desarrollo los pacientes pediátricos comienza a comportarse como adultos respecto a su respuesta histológica gástrica, por lo que se realizó un análisis de grupo según el estadio de Tanner de los pacientes

que participaron de este estudio. Para realizar este análisis se decidió agrupar diferentes estadios ya que la cantidad de individuos agrupados por cada estadio resultó ser pequeña, estos datos están explicitados en la tabla 1. Entonces, para efectos de este análisis se decidió realizar 3 grupos: el primero entre Tanner I y Tanner II con un total de 13 pacientes, el segundo grupo entre Tanner III y Tanner IV con un total de 17 pacientes, finalmente un tercer grupo que solo contenía a los pacientes clasificados en el estadio Tanner V con un total de 42 pacientes, resultando un total de 72 pacientes, otros 3 pacientes no contaron con clasificación para estadio de Tanner.

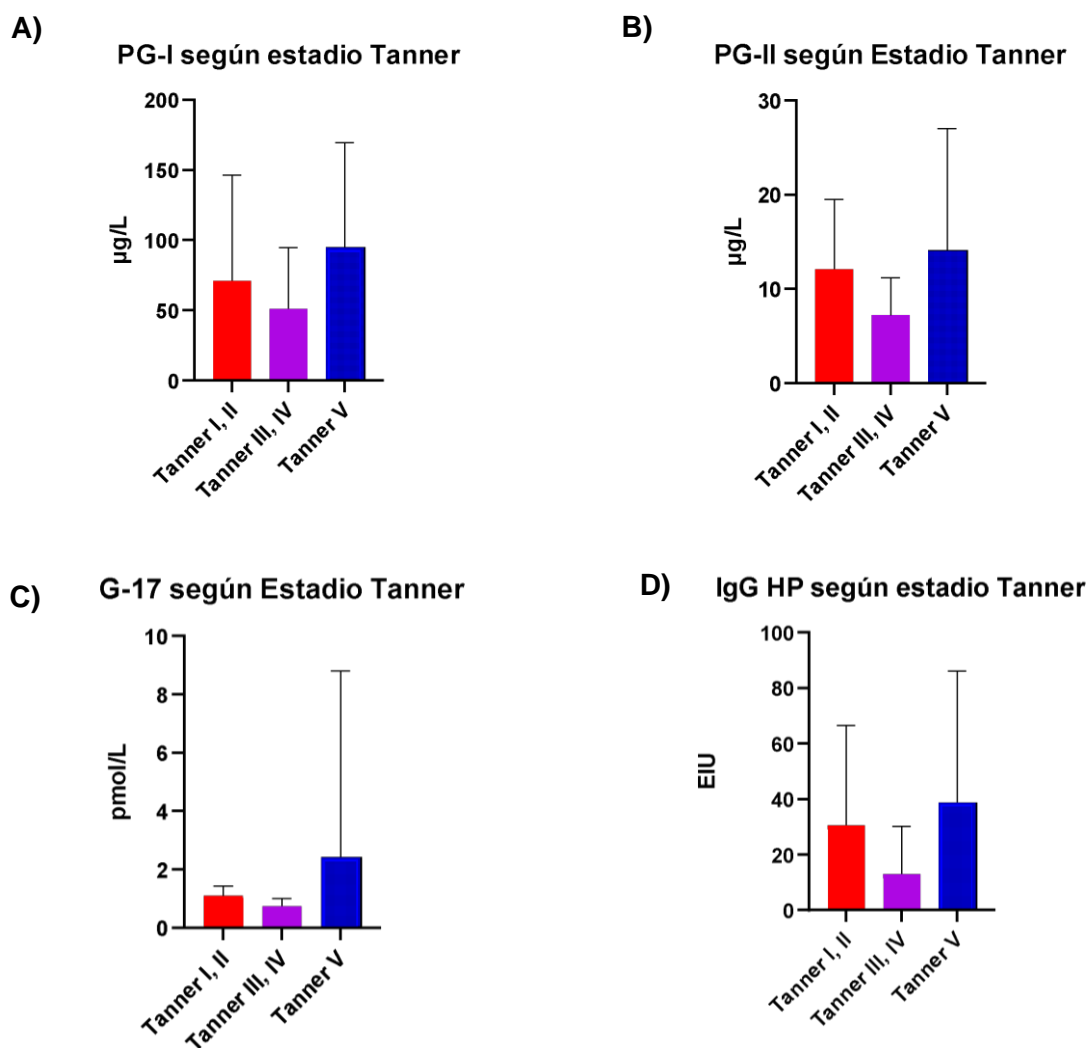


Figura 10: Comparación de analitos de Gastropanel® según estadio Tanner.

En la figura 10 se observa la comparativa de los cuatro analitos de Gastropanel según estadio de Tanner, a los cuatro marcadores anterior mencionados se les realizó prueba de Kruskal-Wallis para determinar si existían diferencias entre los grupos conformados con un valor de $p < 0,05$. En A, se observa el análisis para PG-I donde no hubo diferencias significativas entre los tres grupos señalados, por su parte, PG-II en B tampoco contó con diferencias significativas entre los grupos estudiados. Sin embargo, en C, G-17, y en D, IgG HP, sí contaron con diferencias significativas entre los grupos estudiados con un valor de $p < 0,05$.

También buscamos saber si existieron diferencias entre géneros de los pacientes, para ello contamos con 53 mujeres y 22 hombres del total de pacientes con lo que se analizó las variaciones de los analitos de Gastropanel®.

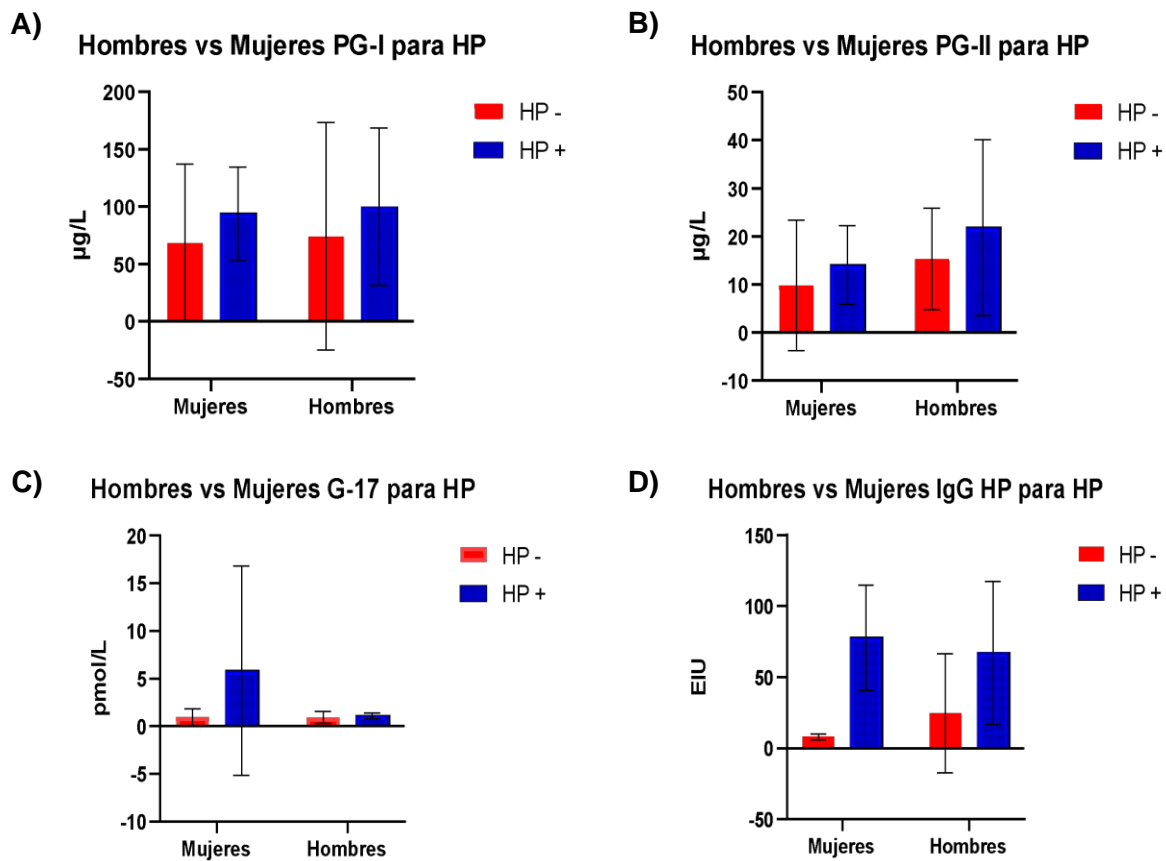


Figura 11: Comparación de los distintos analitos de Gastropanel® para según género de pacientes, tanto pacientes HP+ y HP-.

Para el análisis de esta variable se utilizó una prueba de varianza de dos vías como se muestra en la Figura 11. En A vemos la comparativa para PG-I donde no hubo diferencias significativas entre pacientes con infección por HP, ni tampoco diferencias significativas por género. Luego, en B para analizar PG-II vemos que, al igual que PG-I, no hubo diferencias significativas ni por género ni por presencia de la bacteria. En C, en el análisis de G-17 vemos que solo hubo diferencias significativas para mujeres con infección por *H. pylori* en relación a las mujeres sanas, sin embargo, entre hombres no hubo diferencias significativas. Para D al analizar IgG HP se observó diferencias significativas para mujeres y hombres que tenían la infección por *H. pylori* de aquellos sujetos que no tenían la infección.

Gastropanel para Gastritis

Otros análisis que se hizo en este estudio fue determinar si existían variaciones para los analitos de Gastropanel® entre los pacientes que tenían gastritis confirmada con histología como aquellos que no. Dado este análisis se obtuvo que un total de 12 pacientes no presentaba gastritis, en consecuencia, tampoco tendrían presencia de HP, por otra parte, fueron 63 pacientes positivos para gastritis, de los cuales solo 24 tenían gastritis por HP, en tanto 39 resultaron con gastritis mas no contenían la presencia de la bacteria, esto se presenta en la tabla 1.

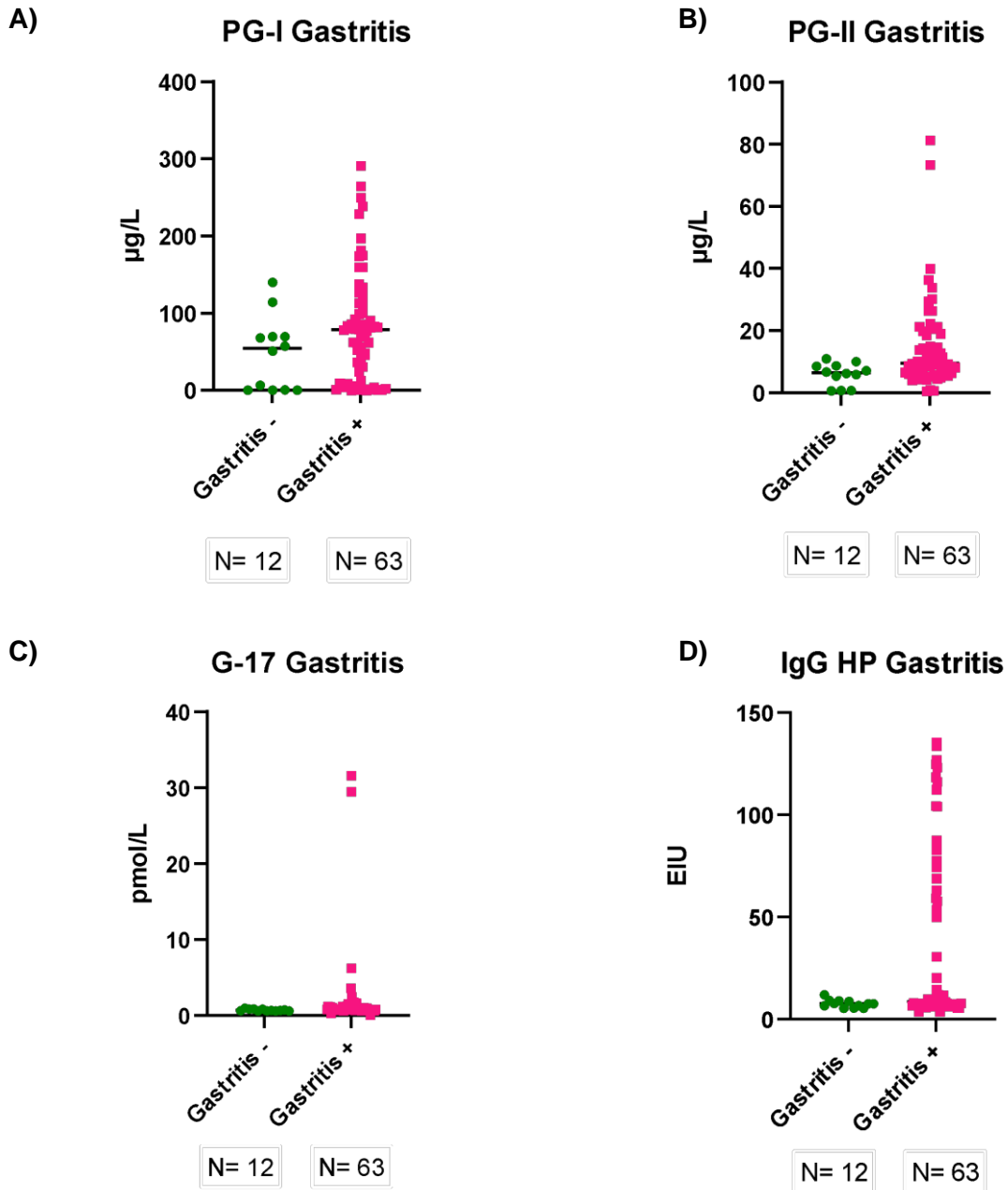


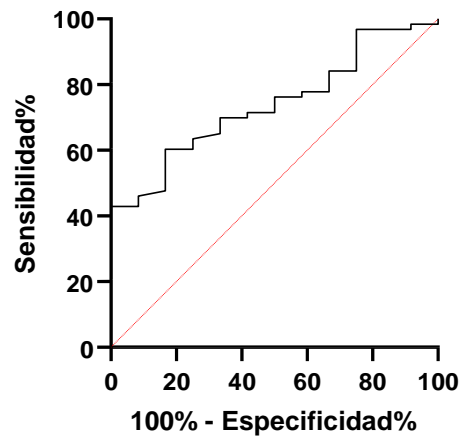
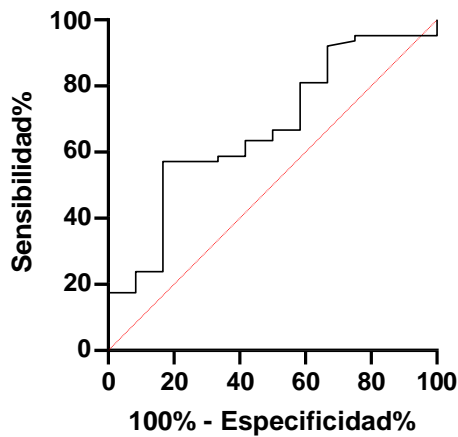
Figura 12: Comparaciones de analitos de Gastropanel® entre pacientes con Gastritis – y Gastritis +.

Para el análisis de los cuatro marcadores presentes en Gastropanel® se utilizó la prueba de t de Student, utilizando un valor $p < 0,05$, con la finalidad de dirimir la existencia de diferencias significativas entre ambos grupos, entonces es posible ver en A que no existen diferencias significativas en los valores de PG-I para pacientes con gastritis y sin gastritis, este mismo

fenómeno ocurre cuando se evalúa G-17 en ambos grupos, expuesto en gráfico C. Por otra parte, en B, se observa que en la comparativa para PG-II de pacientes con gastritis confirmada como aquellos que no tienen inflamación del tejido gástrico existen diferencias significativas con un valor $p < 0,05$, a su vez, existen diferencias significativas para IgG mostrado en D entre ambos grupos de pacientes.

Al igual que para el análisis de detección de HP con la biopsia como gold estándar para determinar la validez diagnóstica de Gastropanel®, se realizó el mismo análisis utilizando la curva ROC, sin embargo, para este análisis se dejó como comparativa la confirmación de gastritis a través de histología. El objetivo de este análisis fue comprobar si efectivamente Gastropanel® es capaz de dirimir a aquellos pacientes que presentan gastritis.

A) Curva ROC: PG-I para Gastritis **B) Curva ROC: PG-II para Gastritis**



C) Curva ROC: G-17 para Gastritis D) Curva ROC: IgG HP para Gastritis

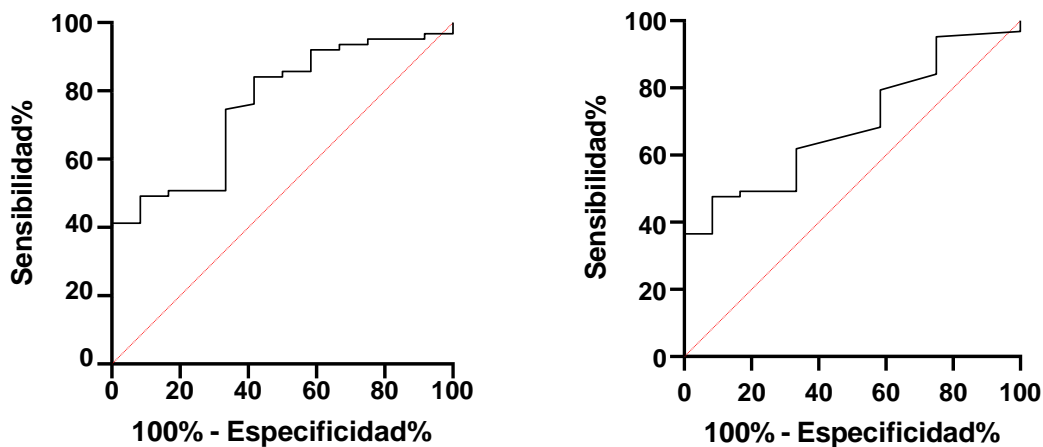


Figura 13: Curva ROC de los distintos analitos de Gastropanel® cruzado con Gastritis.

Para realizar el análisis de la curva ROC se determinó el área bajo la curva (AUC) para cada marcador de Gastropanel®. En A, para el análisis de PG-I se obtuvo un AUC de 0,670; luego para PG-II en B AUC con valor 0,738; para C se analiza G-17 la cual tuvo AUC de 0,759 y finalmente para D con el análisis de IgG HP se obtiene una AUC de 0,694.

Adicionalmente, al igual que para la determinación de validez diagnóstica de Gastropanel® para HP se buscó determinar la validez diagnóstica de Gastropanel® para gastritis en población pediátrica, sin embargo, al analizar la curva ROC de la figura tiene menor rendimiento que las curva ROC para HP con biopsia como técnica de referencia, solo se realizó cálculos de validez diagnóstica basada en el índice de Youden para cada analito.

En el caso de PG-I se determinó un índice de Youden de 40,47 siendo el punto 30 de la curva ROC en el gráfico A, con esto se procedió a hacer las determinaciones para validez diagnóstica.

Tabla 12: Determinación de sensibilidad, especificidad, VPN, VPP para PG-I en gastritis según índice de Youden.

Punto de corte: >70,72 µg/L			
	Gastritis +	Gastritis -	Total
Positivos	36	2	38
Negativos	27	10	37
Total	63	12	75

Luego para las determinaciones se utilizó los verdaderos positivos relacionados el total de positivos para la técnica de referencia con el fin de determinar la sensibilidad, la cual tuvo un valor de 57,1%. Seguidamente para la especificidad se tomó a los pacientes que efectivamente resultaron negativos para el test de prueba confirmados por técnica de referencia con el total de negativos confirmados la cual arrojó un valor de 83,3%; consiguientemente se obtuvo un valor de VPP de 94,7% y VPN de 27%.

Para PG-II se siguió el mismo procedimiento mencionado para PG-I, esto es, determinar primero el índice de Youden, en este caso fue de 43,65 representado en el punto 33 de la curva ROC para el primer analito mencionado.

Tabla 13: Determinación de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN para PG-II en gastritis según índice de Youden.

Punto de corte: > 8,806 µg/L			
	Gastritis +	Gastritis -	Total
Positivos	34	6	40
Negativos	29	6	35
Total	63	12	75

Calculando los valores para determinación diagnóstica tenemos un valor de sensibilidad de 53,9%, en tanto, un valor de especificidad de 50%, VPP de 85% y VPN 17,1%.

Luego se buscó determinar la validez diagnóstica para G-17, determinando con un índice de Youden con valor 42,46 siendo el punto 16 de la curva ROC aquel que tiene mejor valor de sensibilidad y especificidad en conjunto.

Tabla 14: Determinación de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN para G-17 en gastritis según índice de Youden.

Punto de corte: > 0,6965 pmol/L			
	Gastritis +	Gastritis -	Total
Positivos	49	9	58
Negativos	14	3	43
Total	63	12	75

La determinación de validez diagnóstica para G-17 pesquisando gastritis arrojó un valor de sensibilidad de 77,8%, especificidad de 25%, VPP 84,5% y VPN 17,6%.

Como última determinación de validez diagnóstica para el caso de gastritis y Gastropanel® se realizó la determinación de IgG HP con índice de Youden de 39,29 estableciendo el punto 26 de la curva ROC.

Tabla 15: Determinación de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN para IgG HP según índice de Youden.

Punto de corte: > 9,781 EIU			
	Gastritis +	Gastritis -	Total
Positivos	25	5	38
Negativos	38	7	45
Total	63	12	75

Con el punto de corte establecido por índice de Youden arrojó una sensibilidad de 39,68%, especificidad de 58,33%, VPP con valor 85,33% y VPN 15,56%. Además, un LR de 2,9.

Adicionalmente, se buscó analizar si los valores obtenidos en los distintos marcadores de Gastropanel® difería según la severidad de la gastritis que padecían los pacientes de este estudio. Para determinar esto se realizó una prueba de Kruskal-Wallis para categoría de gastritis y un analito, con valor $p < 0,05$ para establecer diferencias significativas entre los grupos.

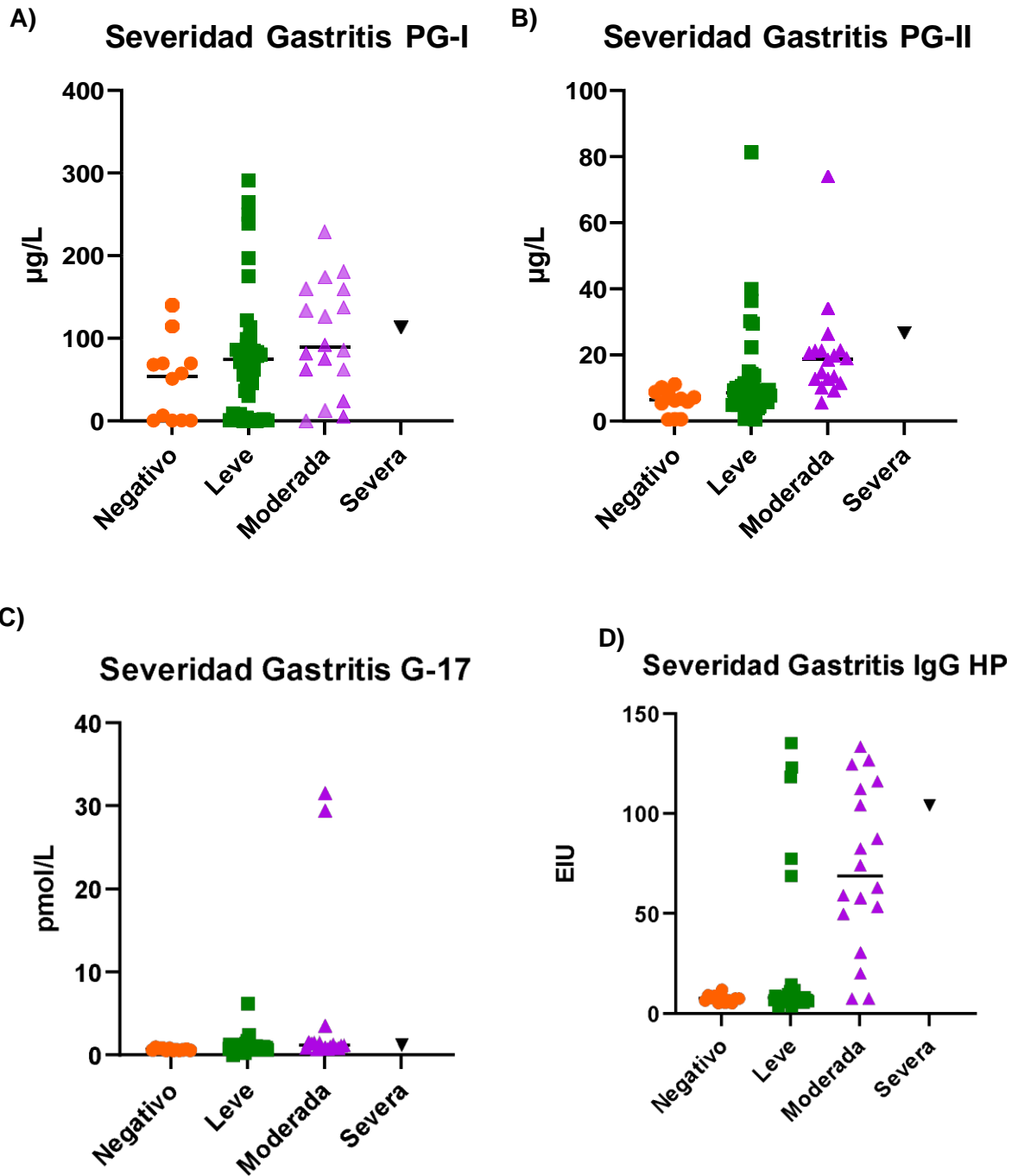
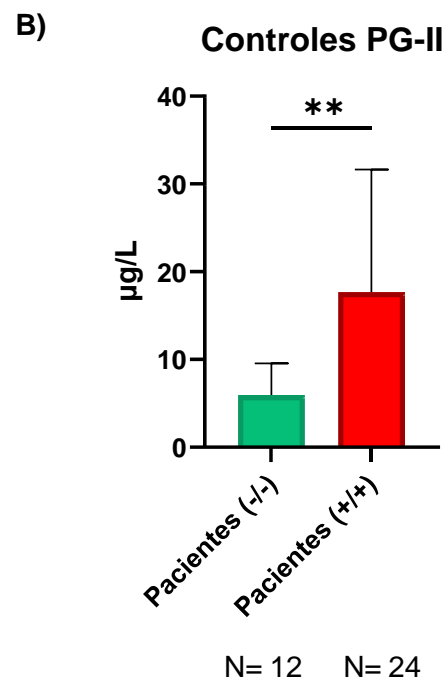
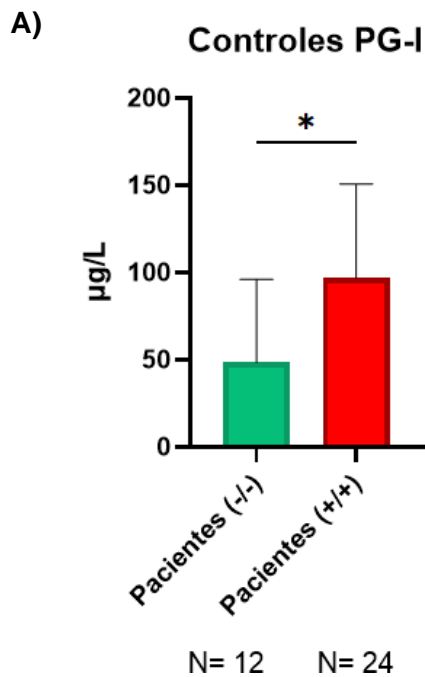


Figura 14: Comparación de valores de Gastropanel® según severidad de gastritis en pacientes confirmados.

Para este análisis se contaba con 12 pacientes que fueron confirmados como negativos para gastritis, en tanto otros 44 pacientes padecían de una gastritis leve, 18 pacientes clasificados con gastritis moderada y sólo 1 paciente resultó con gastritis severa.

Según la prueba de Kruskal-Wallis para PG-I no hubo diferencias significativas entre los distintos grupos de pacientes, sin embargo, para el análisis de PG-II, G-17 e IgG HP bajo la misma prueba con valor $p < 0,05$ sí hubo diferencias significativas entre los distintos grupos de pacientes.

Finalmente, se analizó como controles positivos y controles negativos aquellos pacientes que no tenían ni gastritis ni infección por *H. pylori* de aquellos que sí tenían gastritis provocada por la bacteria para determinar posibles diferencias en los marcadores séricos de Gastropanel®.



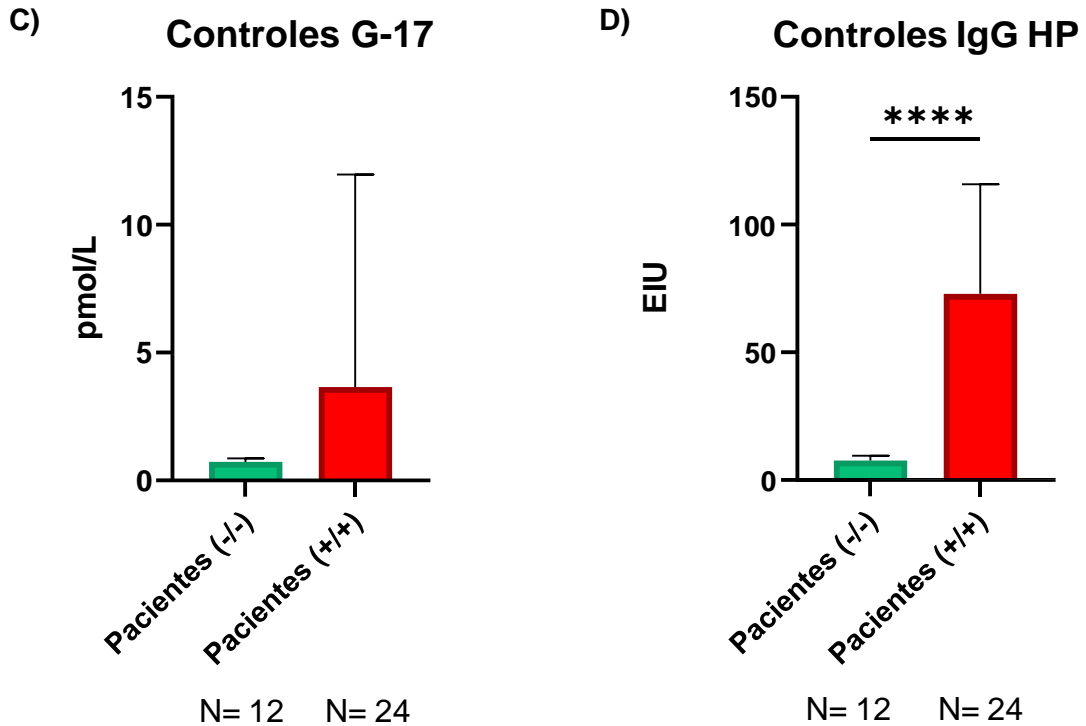


Figura 15: Comparación de analitos de Gastropanel® en pacientes controles sanos vs pacientes con gastritis por *H. pylori*.

Al analizar la Figura 15 vemos en para PG-I en A, que existieron diferencias significativas para las concentraciones de este marcador en pacientes controles sanos de los pacientes que tienen gastritis por *H. pylori*. Luego en B, para PG-II vemos que también hubo diferencias significativas para pacientes controles de aquellos que manifestaron la patología en estudio. Se analizó también G-17 en C, donde no hubo diferencias significativas. Por último, en D, se analizó los valores de concentraciones para IgG donde sí hubo diferencias significativas en aquellos pacientes que no tenían ni gastritis ni infección por *H. pylori* en relación a los pacientes que tenían gastritis por *H. pylori*.

Discusión

El determinar la validez diagnóstica de una técnica para cualquier tipo de población no es una tarea sencilla, más aún cuando se trata de población pediátrica puesto que estos pacientes tienen valores en sus diversos analitos o componentes sanguíneos muy distintos a la de la población adulta. En este caso con la finalidad de determinar la validez diagnóstica para Gastropanel® se presenta una similitud con otras técnicas de diagnóstico para gastritis por *H. pylori*, en este sentido hemos visto que técnicas como el test rápido de ureasa o el test de aire espirado con urea marcada con C14, los cuales tienen buena sensibilidad y especificidad para población adulta, pero en población pediátrica disminuyen su sensibilidad a <80% y <75% respectivamente [1, 7, 8]. Gastropanel® dentro de 3 de sus 4 marcadores cuentan con valores de validez diagnóstica sobre el 70% tanto para sensibilidad como para especificidad, con excepción de PG- I, esto puede explicarse dado que PG-I es un marcador propiamente del cuerpo gástrico, por lo que si la inflamación del tejido no ocurre en tal localización los valores séricos de tal marcador no predicen de manera óptima el cuadro que se está cursando en el estómago, para ello debería haberse analizado las inflamaciones gástricas según localización, que para efectos de este trabajo de investigación no se realizó [14].

Pese a que si bien 3 de los 4 analitos de Gastropanel® cuentan con valores similares de validez diagnóstica con otros test para población pediátrica es difícil determinar si esta técnica en particular serviría como herramienta diagnóstica previa a enviar a un paciente a una endoscopia por tres razones: (1) porque no se cumplieron los resultados esperados a los cuales se buscó estandarizar esta técnica, con valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN por sobre el 80%. (2) porque la guía establecida por Gastropanel® da ciertos indicios de lo que deberíamos observar en estos marcadores séricos para enviar a un paciente o no a endoscopia, esto se muestra en la Figura 3 donde deberíamos esperar al menos valores de pepsinógenos ya sea I o II disminuidos, o bien gastrina-17 disminuida (pueden verse

aumentados en casos de hipocloridia) y los niveles séricos de inmunoglobulina G anti *H.pylori* aumentados, sin embargo en nuestra cohorte de pacientes vimos que los pacientes confirmados para gastritis por *H. pylori* mostraban los valores de Gastropanel® aumentados por los valores de corte establecidos por la curva ROC, esto es concordante con una persona que está cursando un cuadro inflamatorio, pero no nos permite dirimir si efectivamente requerirá una endoscopia, se estima entonces que Gastropanel® ayudaría a dirimir si los pacientes requieren un proceso invasivo siempre y cuando estén cursando con un proceso atrófico evaluando PG-I y PG-II como marcador o un proceso metaplásico evaluando G-17 como analito principal, para efectos de este estudio solo se registró un paciente para cada caso mencionado anteriormente. Además, al utilizar la relación PG-I/PG-II que debería indicarnos como está la mucosa gástrica de un paciente con *H. pylori* estableciendo diferencia entre aquellos que están infectados con la bacteria como de aquellos que no lo están, la diferencias entre ambos grupos no fue significativa, es más cursaban con valores muy similares, por lo que otro posible indicador para implementar Gastropanel® fue descartado. (3) al revisar Likelihood Ratio no nos permite confirmar que Gastropanel® sea una buena herramienta diagnóstica en población pediátrica para gastritis por *H. pylori*, ya que esta razón ayudaría a determinar una decisión clínica confirmando una posible hipótesis diagnóstica, sin embargo para que esto pueda tener un mejor respaldo en su validez diagnóstica es necesario que cuente con un LR entre 5-10 para ser calificada como buena prueba, ya que si es menor a este rango se calificaría como una prueba regular o mala [28]. En nuestro estudio los analitos de Gastropanel® tuvieron un LR de 2,976; 3,187 y 3,106 para PG-I, PG-II y G-17 respectivamente basándonos en el punto de corte establecido por índice de Youden, solo IgG HP tuvo un LR de 21,26 lo que nos permite calificar la prueba como altamente relevante para una decisión clínica. Luego al utilizar gastritis por endoscopia como técnica de referencia comparativa para analizar los marcadores de Gastropanel® nos hallamos con la sorpresa de que posean peor rendimiento que para analizar la presencia de *H. pylori*, obteniendo valores

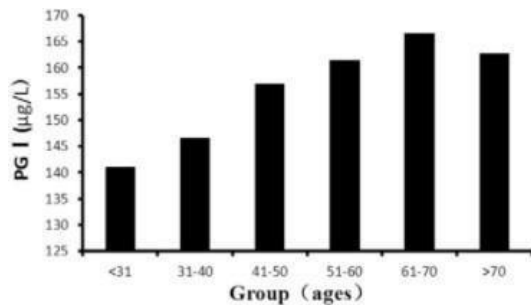
más altos de sensibilidad, pero en un desmedro total a lo esperado en cuanto a especificidad refiere, por consiguiente, al igual que el caso de Gastropanel® contra HP por biopsia, obtuvo valores bajos de LR por lo que no nos permite asegurar la verosimilitud de la prueba.

Por otra parte, en esta investigación se pudo determinar posibles puntos de corte que podrían utilizarse en otras investigaciones o estandarizaciones de esta técnica en población pediátrica, puesto que se esperaba que esta población en estudio tuviera menores puntos de corte en comparación a la población adulta, la cual tiene puntos de corte establecidos por el kit de Gastropanel®. En este sentido se cumplió la presunción inicial para 3 de los 4 marcadores que son PG-II, G-17 e IgG HP, los cuales en sus respectivos análisis de curva ROC tienen menores puntos de corte que la población adulta establecidos en el kit de Gastropanel® donde los puntos de corte van de 3-15 µg/L para PG-II, 1 pmol/L para G-17 y 30 EIU para IgG HP [24, 25, 26]. En tanto, la excepción es PG-I, el cual tuvo mayores puntos de corte en los análisis de curvas ROC realizados en esta investigación, mientras que el kit de Gastropanel® establece un punto de corte de 30 µg/L [23].

Por último, lo que fue posible estimar es cuando la mucosa gástrica de un paciente pediátrico empezaría a comportarse como la de un adulto, ya que Gastropanel® es una técnica con validez diagnóstica aceptable en adultos, fue necesario realizar el análisis de en cuál estadio de Tanner podríamos encontrar valores similares, esto primeramente se pensó realizarlo por años, es decir, reunir un "N" similar de pacientes de la mismas edades desde los 8 hasta los 20 años con el fin de realizar este estudio, sin embargo ante la poca cantidad de pacientes por variable etaria se decidió agrupar a los pacientes por estadio de Tanner, siendo el estadio Tanner V donde ya se empiezan a ver valores séricos de pacientes adultos, además se destaca el aumento progresivo de la concentración de los marcadores a medida que se progresa en desarrollo puberal pudiendo asociarse a la edad adulta (Figura 15), por lo que

sería interesante analizar la prueba de Gastropanel® con una población más amplia de pacientes con estadio de Tanner V [20].

A)



B)

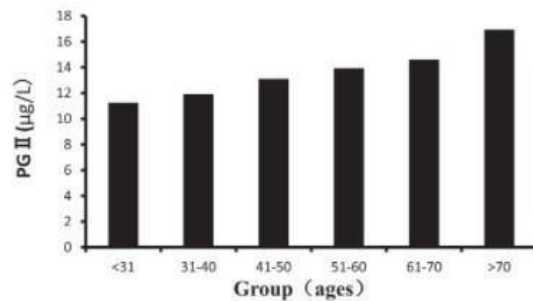


Figura 16: Evolución de concentración sérica de PG-I y PG-II en población adulta.

Por último, el análisis de la severidad de gastritis por *H. pylori* muestra un aumento significativo en 3 de 4 analitos para Gastropanel®, sin embargo, lo que se esperaría con el aumento de la clasificación de la severidad es una disminución de los valores obtenidos puesto que se esperaría hallar en endoscopia estados más perjudiciales de la mucosa gástrica como puede ser atrofia, sin embargo, la atrofia gástrica en niños es rara [29]. Es en base a esto, sumado a los resultados anteriormente descritos que se rechazaría la hipótesis de que Gastropanel® puede ser una buena alternativa como herramienta diagnóstica para detectar gastritis por *H. pylori*.

Conclusión

En resumen, a través de este estudio hemos buscado determinar la validez diagnóstica del kit Gastropanel® como una posible herramienta diagnóstica para detectar los pacientes con dolor abdominal que podrían tener gastritis por *H. pylori* y que podrían beneficiarse una endoscopia. Sin embargo, los resultados no apoyan la utilidad de este kit en este tipo de pacientes pues su rendimiento diagnóstico fue bajo. La IgG fue la que tuvo mayor rendimiento para detección de *H. pylori*, pero esto no implica necesariamente un mayor daño histológico y por lo tanto que el paciente requiera endoscopia y tratamiento. Una explicación podría ser que el nivel de daño

de mucosa gástrica en estos pacientes fue menor al descrito en series de adultas, lo que dificulta poder discriminar entre pacientes con y sin lesión en base a estos analitos.

Sin perjuicio de lo anterior se ha podido determinar posibles puntos de corte basándonos en la curva ROC que podrían aplicarse en futuros estudios que deberían enfocarse, por ejemplo, en pacientes con estadio Tanner V, además de buscar señales de atrofia gástrica o metaplasia gástrica los cuales serían conducentes a mejores resultados. Además, se destaca que nuestro estudio convocó a una cohorte amplia de pacientes en comparación a otros realizados con menos pacientes en otros países, además de ser pionero en Chile ya que no se conocían estos datos en población nacional y se espera poder ampliarse esta cohorte para la obtención de nuevos resultados.

Aspectos éticos

La realización de esta investigación se enmarca en una arista del proyecto FONDECYT regular 1190459 “Transición de niño a adulto en respuesta inmune y daño gástrico en individuos sintomáticos con infección por *Helicobacter pylori*: Dinámica y determinantes del hospedero”, el cual se lleva a cabo bajo la aprobación del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Donde se da por cumplida y aprobada toda la documentación requerida por parte de este ente para la ejecución de este proyecto. Para realizar el procesamiento de cada una de las setenta muestras se contaba con el consentimiento informado de los participantes del estudio.

Bibliografía

- [1] Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: what should be the gold standard? *World J Gastroenterol*. 2014 Sep 28;20(36):12847-59. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12847. PMID: 25278682; PMCID: PMC4177467.
- [2] de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM,

- Neves PHM, de Melo FF. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol*. 2019 Oct 7;25(37):5578-5589. doi: 10.3748/wjg.v25.i37.5578. PMID: 31602159; PMCID: PMC6785516.
- [3] Bravo D, Hoare A, Soto C, Valenzuela MA, Quest AF. *Helicobacter pylori* in human health and disease: Mechanisms for local gastric and systemic effects. *World J Gastroenterol*. 2018 Jul 28;24(28):3071-3089. doi: 10.3748/wjg.v24.i28.3071. PMID: 30065554; PMCID: PMC6064966.
 - [4] Jaime F, Villagrán A, Serrano C, Cerda J, Harris PR. Frequency of *Helicobacter pylori* infection in 144 school age Chilean children. *Rev Med Chil [Internet]*. 2013;141(10):1249–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872013001000003>
 - [5] Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins (Basel)*. 2019 Nov 19;11(11):677. doi: 10.3390/toxins11110677. PMID: 31752394; PMCID: PMC6891454.
 - [6] Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection - recent developments in diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 28;20(28):9299-313. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9299. PMID: 25071324; PMCID: PMC4110561.
 - [7] Talebi Bezmin Abadi A. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Using Invasive and Noninvasive Approaches. *J Pathog*. 2018 May 22;2018:9064952. doi: 10.1155/2018/9064952. PMID: 29951318; PMCID: PMC5987299.
 - [8] Sabbagh P, Javanian M, Koppolu V, Vasigala VR, Ebrahimpour S. *Helicobacter pylori* infection in children: an overview of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Jun;38(6):1035-1045. doi: 10.1007/s10096-019-03502-5. Epub 2019 Feb 7. PMID:30734129.
 - [9] Rojas-Rengifo DF, Mendoza B, Jaramillo C, Rodríguez-Urrego PA, Vera-Chamorro JF, Alvarez J, et al. *Helicobacter pylori* culture as a key tool for diagnosis in Colombia.

J Infect Dev Ctries [Internet]. 2019 [citado el 30 de diciembre de 2021];13(8):720–6.

Disponible en: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/32069256>

- [10] Pohl D, Keller PM, Bordier V, Wagner K. Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing. *World J Gastroenterol*. 2019 Aug 28;25(32):4629-4660. doi: 10.3748/wjg.v25.i32.4629. PMID: 31528091; PMCID: PMC6718044.
- [11] Ranjbar R, Behzadi P, Farshad S. Advances in diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2017 Sep 1;64(3):273-292. doi: 10.1556/030.64.2017.008. Epub 2017 Mar 6. PMID: 28263101.
- [12] Syrjänen K, Eskelinen M, Peetsalu A, Sillakivi T, Sipponen P, Härkönen M, Paloheimo L, Mäki M, Tiusanen T, Suovaniemi O, DiMARIO F, Fan ZP. GastroPanel® Biomarker Assay: The Most Comprehensive Test for *Helicobacter pylori* Infection and Its Clinical Sequelae. A Critical Review. *Anticancer Res*. 2019 Mar;39(3):1091-1104. doi: 10.21873/anticancer.13218. PMID: 30842138.
- [13] Grad C, Pop A, Gaborean E, Grad S, Dumitrascu D. Value of GastroPanel in the diagnosis of atrophic gastritis. *Exp Ther Med*. 2021 Nov;22(5):1347. doi: 10.3892/etm.2021.10782. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34630701; PMCID: PMC8495588.
- [14] Mukoubayashi C, Yanaoka K, Ohata H, Arii K, Tamai H, Oka M, Ichinose M. Serum pepsinogen and gastric cancer screening. *Intern Med*. 2007;46(6):261-6. doi: 10.2169/internalmedicine.46.6181. Epub 2007 Mar 15. PMID: 17379991.
- [15] Yuan L, Zhao JB, Zhou YL, Qi YB, Guo QY, Zhang HH, Khan MN, Lan L, Jia CH, Zhang YR, Ding SZ. Type I and type II *Helicobacter pylori* infection status and their impact on gastrin and pepsinogen level in a gastric cancer prevalent area. *World J Gastroenterol*. 2020 Jul 7;26(25):3673-3685. doi: 10.3748/wjg.v26.i25.3673. PMID: 32742135; PMCID: PMC7366059.
- [16] Loor A, Dumitraşcu D. *Helicobacter pylori* Infection, Gastric Cancer and

Gastropanel. Romanian Journal of Internal Medicine. 2016;54(3): 151-156.
<https://doi.org/10.1515/rjim-2016-0025>

- [17] Grad C, Pop A, Gaborean E, Grad S, Dumitrascu D. Value of GastroPanel in the diagnosis of atrophic gastritis. *Exp Ther Med*. 2021 Nov;22(5):1347. doi: 10.3892/etm.2021.10782. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34630701; PMCID: PMC8495588.
- [18] McNicholl AG, Forné M, Barrio J, De la Coba C, González B, Rivera R, Esteve M, Fernandez-Bañares F, Madrigal B, Gras-Miralles B, Perez-Aisa A, Viver-Pi-Sunyer JM, Bory F, Rosinach M, Loras C, Esteban C, Santolaria S, Gomollon F, Valle J, Gisbert JP; Helicobacter pylori Study Group of Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Accuracy of GastroPanel for the diagnosis of atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Sep;26(9):941-8. doi: 10.1097/MEG.000000000000132. Erratum in: *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jan;27(1):113. PMID: 25014624; PMCID: PMC4232299.
- [19] Koivusalo AI, Pakarinen MP, Kolho KL. Is GastroPanel serum assay useful in the diagnosis of Helicobacter pylori infection and associated gastritis in children? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 Jan;57(1):35-8. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.06.022. Epub 2006 Sep 1. PMID: 16949782.
- [20] Huang RG, Xiao HL, Zhou B, Song XH, Zhang J, Wang CM, Jiang YH, Chen DZ, Huang B. Serum Pepsinogen Levels Are Correlated With Age, Sex and the Level of Helicobacter pylori Infection in Healthy Individuals. *Am J Med Sci*. 2016 Nov;352(5):481- 486. doi: 10.1016/j.amjms.2016.08.005. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27865295.
- [21] de Angelis GL, Cavallaro LG, Maffini V, Moussa AM, Fornaroli F, Liatopoulou S, Bizzarri B, Merli R, Comparato G, Caruana P, Cavestro GM, Franzé A, Di Mario F. Usefulness of a serological panel test in the assessment of gastritis in symptomatic children. *Dig Dis*. 2007;25(3):206-13. doi: 10.1159/000103886. PMID: 17827941.

- [22] Guariso G, Basso D, Bortoluzzi CF, Meneghel A, Schiavon S, Fogar P, Farina M, Navaglia F, Greco E, Mescoli C, Zambon CF, Plebani M. GastroPanel: evaluation of the usefulness in the diagnosis of gastro-duodenal mucosal alterations in children. Clin Chim Acta. 2009 Apr;402(1-2):54-60. doi: 10.1016/j.cca.2008.12.014. Epub 2008 Dec 24. PMID: 19135434.
- [23] BIOHIT. Gastropanel® Pepsinogen I: ELISA kit for measurement of human pepsinogen I in EDTA plasma as part of Gastropanel. 2016.
- [24] BIOHIT. Gastropanel® Pepsinogen II: ELISA kit for measurement of human pepsinogen II in EDTA plasma as part of Gastropanel. 2016.
- [25] BIOHIT. Gastropanel® Gastrin-17: ELISA kit for measurement of human Gastrin-17 in EDTA plasma as part of Gastropanel. 2016.
- [26] BIOHIT. Gastropanel® *Helicobacter pylori*: ELISA kit for the detection of human IgG antibodies to *H. pylori* in EDTA plasma as part of Gastropanel. 2016.
- [27] Cerda Jaime, Cifuentes Lorena. Uso de curvas ROC en investigación clínica: Aspectos teórico-prácticos. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2012 Abr [citado 2022 Jun 27]; 29(2):138-141. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182012000200003&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000200003>.
- [28] Silva Fuente-Alba C, Molina Villagra M. Likelihood ratio (razón de verosimilitud): definición y aplicación en Radiología. Rev Argent Radiol / Argent J Radiol [Internet]. 2017 [citado el 30 de junio de 2022];81(3):204–8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-radiologia-383-articulo-likelihood-ratio-razon-verosimilitud-definicion-S0048761916301910>
- [29] Salgado S, Navarro D, López K, Iacobacci J, Martínez M. Atrofia gástrica en niños: Características clínicas, endoscópicas y anatopatológicas. Gen [Internet]. 2008 Sep [citado 2022 Jun 30]; 62(3): 175-178. Disponible en:

http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S001635032008000300004&lng

≡e