



No. 09-134439- -00007-0000

Fecha: 2013-02-01 16:25:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 608 MODIFICASOLICIT Folios: 26

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural



Persona Jurídica



Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

ANDREA BAZZANI PRADERE.

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro



Pequeña



Mediana



Otra

Documento de identificación:

☒ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/Pais de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
COLOMBIANA		BOGOTÁ D.C.
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

CC. No. 17117818

No. 17.402 C..S. de la J

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio:	Ciudad:	
Cra. 13 A No. 28-38 Ofc. 230	BOGOTÁ D.C.	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
consultas@tmtamayo.net	(57 1) 2435423	(57 1) 3419841

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Expediente No 09-134439

Aparece

Debe ser

Modificación:

Modificación al capítulo reivindicatorio.

☒ Adecuar las Unidades al Sistema Internacional y adicionar la reivindicación 4.

☒ Modificación al capítulo descriptivo.

Adecuar las Unidades al Sistema Internacional, Presentada con estudio clinicos

☐

Modificación al resumen.

☐

Modificación a los dibujos.

☐

Modificación al solicitante.

5. Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación 13-006711

☐

Poder, si fuere el caso.

☒

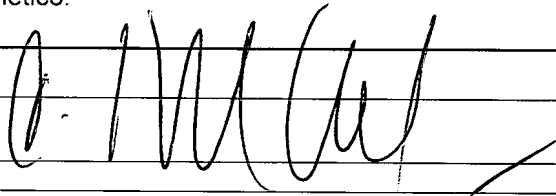
Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ



Nombre y apellidos

Firma

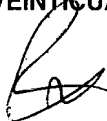
17.117.818- Bogotá

17.402 del C. S de la J.

C.C

Tarjeta Profesional

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 -/-					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 006711	
				Bogotá D.C., Enero 23 de 2013 - 11:47:24	
RECIBIDO DE : TM TAMAYO Y ASOCIADOS				NI 830.091.650	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455219553	23/01/2013	3.977.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		124.000.00	124.000.00	
				\$124.000.00	
=====					
SON: **CIENTO VEINTICUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: 					

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. 09 134439					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 09-134439- -00007-0000 Fecha: 2013-02-01 16:25:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 2 PATENTES Eva: 1 REGDEPOSITO Act. 608 MODIFICASOLICIT Folios: 26					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Enero 23 de 2013 - 11:47:25					

SUSTRATO PARA LA DETECCIÓN RÁPIDA DE HELICOBACTER PYLORI Y PROCESO DE OBTENCIÓN

5 ESFERA TECNOLÓGICA

La presente invención pertenece al campo de la química y se relaciona con un producto y un proceso de elaboración de un sustrato que detecta entre cinco minutos y quince minutos una bacteria que se puede alojar en el estomago humano. Específicamente la aplicación de ingeniería química para la detección de la bacteria *Helicobacter pylori* o más conocida como Enfermedad de Marcos. *Helicobacter pylori* es una bacteria que infecta el mucus del epitelio estomacal humano, muchas úlceras y algunos tipos de gastritis se deben a infecciones por *Helicobacter pylori* y en muchos casos los sujetos infectados nunca llegan a desarrollar ningún tipo de síntoma. Esta bacteria vive exclusivamente en el estómago humano, siendo el único organismo conocido que puede subsistir en un ambiente tan extremadamente ácido. Es una bacteria espiral (de esta característica morfológica deriva el nombre de *Helicobacter*) y puede "atornillarse" literalmente por sí misma para colonizar el epitelio estomacal.

20 ESTADO DE LA TÉCNICA

En 1875, científicos alemanes descubrieron bacterias espirales en el epitelio del estómago humano, estas bacterias no podían ser cultivadas y por consiguiente este descubrimiento se olvidó en aquel momento. La bacteria *Helicobacter pylori* fue redescubierta en 1979 por el patólogo australiano Robin Warren, quien en investigaciones posteriores a partir de 1981 junto a Barry Marshall, aisló este microorganismo de las mucosas de estómagos humanos y fue el primero que consiguió cultivarla. En el trabajo original, Warren y Marshall afirmaron que muchas de las úlceras estomacales y gastritis estaban causadas por la colonización del estómago por esta bacteria y no por estrés o comida picante como se sostenía hasta entonces.

La comunidad médica fue muy reticente a reconocer el hecho de que esta bacteria fuese la causante tanto de úlceras estomacales como de gastritis, ya que se creía que las bacterias no podían sobrevivir por mucho tiempo en el medio ácido del estómago. La comunidad empezó a cambiar de idea con base en estudios posteriores que reafirmaron esta idea, incluyendo uno en el que Marshall bebió un cultivo de *Helicobacter pylori*,

desarrollando una gastritis y recobrando la bacteria de su propio revestimiento estomacal; con esto, satisfizo 3 de los cuatro postulados de Koch.

Hoy en día se conocen compuestos para erradicar o tratar la bacteria *Helicobacter pylori* con antibióticos y otros medicamentos, tales como los que se encuentran en las solicitudes de patentes colombianas 92 383490, 94 46169, 96 45248 que inhiben la presencia de *Helicobacter pylori* aunque producen otros efectos colaterales aparte del daño gastrointestinal, pero son compuestos para tratamiento y no para detectar la presencia del *Helicobacter pylori* en pacientes infectados.

La solicitud de la patente americana No. 6,171,811 y la solicitud de la patente colombiana 06-128821 proponen métodos para la detección de la bacteria *Helicobacter pylori* por medio de pruebas en el aliento del paciente en ayunas con el uso de ácido cítrico o carbón marcado respectivamente, y con resultados obtenidos después de que las muestras se envíen a un laboratorio para determinar un resultado final después de horas.

La presente invención presenta un sustrato que permite identificar la bacteria *Helicobacter pylori* mediante prueba de ureasa, tomando una biopsia del tubo gastrointestinal y está llevándola hasta un reactivo que contiene urea, antimicrobianos e indicador de pH. La poderosa acción de la ureasa que le sirve de recubrimiento a la bacteria para soportar el pH ácido del estómago, se une con el sustrato y se hidrolizan causando aumento de pH. De esta manera la muestra cambia el color medio rápidamente en un tiempo total entre 5 minutos y 15 minutos como máximo.

En el mercado Internacional existen productos similares al de la presente invención que funcionan con el mismo principio para detectar la presencia del *Helicobacter pylori* en biopsia de mucosa gástrica, la desventaja de estos productos es que su costo es más del doble y el tiempo de resultados es de alrededor de las 24 horas, debido a que utilizan sustratos semisólidos.

El sustrato para la detección instantánea de *Helicobacter Pylori* en el tracto gastrointestinal del organismo humano se crea y desarrolla para solucionar un problema de salud pública en la población de infectados con la bacteria *Helicobacter pylori*. El sustrato actúa en biopsia de mucosa gástrica y detecta la bacteria causante de enfermedades tales como gastritis, ulcera y cáncer gástrico. El sustrato permite ser usado como una prueba rápida para determinar la existencia de *Helicobacter pylori* que cuenta con altos niveles de sensibilidad y especificidad. Además de tener un costo muy

bajo, arroja resultados en tiempo menor a quince minutos, lo cual es bastante beneficioso para el paciente porque rapidamente se puede diagnosticar y evitar que se agudice la lesión.

5 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

El sustrato para la detección rápida de Helicobacter Pylori en el tracto gastrointestinal del organismo humano detecta la presencia de Helicobacter pylori en biopsia de mucosa gástrica por acción enzimática debido a la hidrolisis que ocurre entre el sustrato y la enzima que tiene la bacteria.

El sustrato de la presente invención para la detección de Helicobacter Pylori es un líquido que ayuda a que la muestra se difunda rápido y así produzca un resultado en periodo de tiempo corto, es decir, que la muestra presente un viraje de color del sustrato.

Tradicionalmente este tipo de muestras se mandaban a histopatología lo cual le toma al patólogo aproximadamente ocho días en dar resultados. Con el sustrato de la presente invención el paciente asiste a su consulta le practican la endoscopia, le toman la biopsia, y se analiza el ph a través de la coloración, lo que permite diagnosticar a un paciente con la bacteria Helicobacter Pylori en un tiempo menor a los quince minutos. Tiempo de quince minutos en el que el paciente se alista nuevamente y no debe volver a la consulta por sus resultados. El tratamiento de la bacteria depende de la lesión, pero el paciente ya queda diagnosticado y formulado, lo que evita que se agudicen las manifestaciones o enfermedades producidas por la bacteria Helicobacter Pylori.

Con el sustrato de la presente invención no solo se beneficia el paciente sino la entidad prestadora de salud debido a sus bajos costos, se utiliza bajo procedimientos con resultados óptimos y el producto puede ser producido masivamente, transportado manualmente, y almacenado para uso inmediato o uso posterior.

Aplicación de la invención

Como ejemplo de uso del sustrato se presenta a continuación una manera de detectar la presencia de Helicobacter pylori en el tracto gastrointestinal:

El objeto de esta invención es la creación de un sustrato que permite determinar la presencia de la bacteria Helicobacter pylori por medio del viraje de color en una muestra

de biopsia tomada en el tracto gastro intestinal del paciente que comprende en su aplicación:

- Tomar la muestra de biopsia del primer tramo tracto gastrointestinal del paciente en estado de sedación.
- Con una aguja estéril arrastrar el espécimen de biopsia hasta el sustrato.
- Esperar cinco minutos y observar el viraje de color.
- Si no hay viraje de color, esperar hasta 15 minutos para dar respuesta negativa de la presencia de *Helicobacter pylori* en el organismo confirmada.

El tiempo de cambio es directamente proporcional a la densidad de la muestra que hay en el espécimen de biopsia.

Para el propósito de la invención, el sustrato que presente un viraje de color en la muestra tomada del tracto gastro intestinal determina que hay presencia de *Helicobacter pylori*, y por consiguiente los individuos de donde se toma la muestra están definidos como pacientes que se les prueba la presencia de *Helicobacter pylori* en el tracto gastrointestinal.

Estudios de efectividad de la invención

El sustrato para la detección rápida de *Helicobacter Pylori* fue sometido a un estudio de validación por el presidente de la Asociación Colombiana de Gastroenterología, Dr William Otero, la Universidad Nacional y la Clínica Fundadores quienes tomaron un número de 67 pacientes aplicando unos criterios de inclusión y exclusión. Se tomaron dos muestras de biopsia del mismo sitio una para histopatología (gold estándar) y la otra para determinar con el sustrato de la presente invención; este estudio nos dio una valores de sensibilidad del 97%, especificidad del 95%, VPP 98% , VPN 91%, IC 95%.

En un segundo estudio de validación ampliando el numero de muestra a 465 pacientes realizado por el Dr. Fabian Emura, en EMURA CENTER, con el apoyo del gobierno japonés, los resultados fueron sensibilidad de 97%, especificidad 99%, IC 98%

Concluyendo que el sustrato es completamente confiable como lo demuestran sus resultados.

Análisis estadístico

En el programa Epi info 6.04 se calcularon sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de la prueba de ureasa rápida tomando como “estándar de oro” la histopatología.

5 Resultados

Se reclutaron 67 pacientes, Mujeres (69.7%) y varones (30.3%), con una media de edad de 49 años, desviación estándar de 13.82, la información endoscópica reveló que 92.4% presentaban Gastritis Crónica y 7.6% Esofagitis. Resultados positivos para *H. pylori* en histología, fueron 46; para Ureasa positivos fueron 45; entre los positivos para prueba de ureasa, 1 no fue positivo en la histología (falsos positivos); entre los negativos para ureasa, 2 fueron positivos para la histología (falsos negativos).

Este trabajo experimental es hasta el momento pionero en la búsqueda de validación de una prueba rápida de ureasa fabricada en Colombia, por lo cual, hay que destacar una de las fortalezas de este estudio que fue incluir el trabajo conjunto de dos unidades de gastroenterología dirigidas por el Doctor William Otero, lo que permitió darle más profundidad a la información recolectada.

Estadísticamente, éste muestra que la prueba realmente tiene condiciones para ser comercializada ya que después del extenso trabajo (5 meses), arrojó una sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y Nivel de Confianza, muy fiables apoyándose en la evidencia que reporta la literatura mundial sobre estos valores estadísticos.

25 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra la formula química del sustrato y el resultado de la reacción.

La figura 2 muestra un diagrama de bloques de la elaboración del sustrato.

De acuerdo con la figura 1 se observan los ingredientes químicos que forman el sustrato y el resultado químico que permite determinar el cambio de coloración.

La figura 2 muestra el diagrama de bloques del proceso por etapas de fabricación del sustrato donde se prepara el material (1) durante sesenta minutos, se verifican los equipos (2) y se determina el peso de los reactivos (3) paso que requiere de 30 minutos, se procede a preparar el buffer (4) durante cuarenta minutos y se calcula el PH (5) paso que dura cincuenta minutos. Después al sustrato se le adiciona y homogeniza el

antimicrobiano escogido de la siguiente lista, Benzoato de sodio, Sorbato de potasio, propionato de calcio, azida de sodio (6), el ingrediente activo en medio líquido (7) y el indicador escogido de la siguiente lista, Naranja de metilo, fenoltaleina, rojo de fenol (8) durante cincuenta minutos al tiempo que durante cuarenta minutos hacen los controles biológicos (9) y controles del principio activo, urea (10) para pasar al envase primario (11) y sellado de líquido en un tiempo de 120 minutos.

MEJOR MANERA DE EJECUTAR LA INVENCION

El sustrato para la detección instantánea de *Helicobacter Pylori* en el tracto gastrointestinal del organismo humano, requiere un recipiente con un medio líquido de urea, antimicrobiano, un indicador de pH y agua destilada. Adicionalmente para completar el producto se requiere de Aguja estéril para recoger la muestra y llevarla al sustrato, una Bolsa de polietileno de aluminio para recubrir el tubo con el reactivo y conservar temperatura, conservar el color y evitar el paso de la luz al interior, y una nevera con su tapa de icopor donde van las bolsas de polietileno con los tubos.

La presencia de la bacteria *Helicobacter pylori* en el tracto gastrointestinal se relaciona directamente con enfermedades del primer tramo del intestino: úlcera duodenal, gástrica y cáncer. La actividad de la ureasa del *Helicobacter pylori* (HP) es esencial para sobrevivir en el medio ácido, ya que genera amonio por degradación de urea, y esta sustancia neutraliza el ácido gástrico y crea un ambiente neutro en torno a la bacteria. La existencia de ureasa en la superficie bacteriana depende de un proceso de autólisis de una fracción de la propia célula. El sustrato para detectar la bacteria *Helicobacter pylori* aprovecha las capacidades de esta bacteria, ya que cuando el *Helicobacter pylori* está en contacto con el medio líquido de urea, se une con la enzima que tiene la bacteria y produce amonio por lo que inmediatamente hay un cambio de pH (viraje de color). Este producto cuenta con otros elementos que le ayudan a ser estable, a dar resultados rápidos de la presencia de la bacteria.

El sustrato se compone de un medio líquido de urea, un antimicrobiano escogido de la siguiente lista, Benzoato de sodio, Sorbato de potasio, propionato de calcio, azida de sodio, un indicador escogido de la siguiente lista Naranja de metilo, fenoltaleina, rojo de fenol y un diluyente, agua destilada; donde los componentes tienen los siguientes rangos:

Sustrato: Urea (3.5 y 4.5 mg/ml).

antimicrobiano escogido de la siguiente lista, Benzoato de sodio, Sorbato de potasio, propionato de calcio, azida de sodio (0.05 y 0.015 mg/ml).

Indicador escogido de la siguiente lista, Naranja de metilo, fenoltaleina, rojo de fenol (0.4 mg/ml a 0.6 mg/ml) (indicador con un rango de viraje entre 6.8 a 8.2., y un pK entre 7.5 a 8.5).

Diluyente: Agua destilada tipo II.

En cuanto a su presentación viene de forma individual para cada paciente para asegurarse que no haya ningún tipo de contaminación, proveniente de otras muestras. Su uso es bastante sencillo y práctico esto es esencial en el momento del procedimiento de la toma de muestra, hace que el mismo sea más breve, considerando que el paciente tiene el tubo de endoscopia dentro del tracto digestivo y esto es bastante incomodo.

Mientras que el paciente se recupera de esto y se alista a entrevistarse con el médico para que le de su reporte, el producto para detectar la bacteria de *Helicobacter pylori* ya ha arrojado resultados de la presencia de la bacteria o no en el estomago del paciente y de una vez al paciente lo tratan con antibióticos por diez a quince días dependiendo la lesión; si tuvieran que esperar un resultado de histopatología perderían ocho días de tratamiento y en este tipo de lesiones el tiempo es factor de riesgo debido a que se agudiza la lesión y hasta puede desencadenar cáncer gástrico, además de las incomodidades y dolores que sufre el paciente.

En cuanto a los costos son demasiados económicos debido a sus componentes de empaque, forma de almacenamiento que hace que siempre exista un stock y las entregas a los clientes sean rápidos, conservando la calidad y en óptimas condiciones de presentación.

ESTUDIOS:

Estudio 1

La prueba rápida de ureasa en biopsia de mucosa gástrica constituye el método más práctico para la detección de la bacteria *Helicobacter pylori*. La infección por este microorganismo está asociada a enfermedades ácido-pépticas como gastritis, úlcera, adenocarcinoma y linfoma gástrico. El objetivo primordial fue estandarizar y producir a escala industrial, una prueba rápida de ureasa para la detección de la bacteria. Al producto elaborado, se le dio el nombre de SENSIBACTER *pylori* - TEST, validando su sensibilidad y especificidad relativa a otro tipo de pruebas como la detección histopatológica (considerada Patrón de Oro)

Finalmente, se elaboró un plan de mercadeo que al ejecutarlo permita garantizar el éxito comercial del producto. se pudo interpretar que la estabilidad del producto a temperatura (4° C) no sobrepasa los dos meses, por tal razón, su fecha de expiración no excede este periodo de tiempo.

Introducción

El descubrimiento de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en 1983 y la demostración de su papel en la etiopatogénesis de gastritis (1), úlceras gastroduodenales (2-4) y tumores gástricos como adenocarcinoma y linfomas MALT (4-6), han producido un profundo cambio en los conceptos sobre fisiopatología y tratamiento de tales entidades. Actualmente, está completamente aceptado que la infección por *H. pylori* debe ser erradicada en todos los pacientes con úlceras pépticas y en los que tienen linfomas MALT de bajo grado de malignidad (4,7-9). El alto contenido de ureasa de *H. pylori*, ha estimulado el desarrollo de múltiples pruebas para detectar la infección (10-12). Estas pruebas denominadas “pruebas rápidas de ureasa” son consideradas primera elección para el diagnóstico de *H. pylori* en los pacientes a quienes se les realiza endoscopia digestiva alta (11) por su bajo costo, buena sensibilidad (88-95%), excelente especificidad (95-100%) (9-12) y rapidez para el diagnóstico obviando la necesidad de esperar los resultados de la histología o del cultivo. Aunque diversas pruebas invasivas y no invasivas, han demostrado su exactitud para detectar la infección por *H. pylori*, el examen histológico de biopsias de mucosa gástrica, es considerado la prueba de oro (Gold standard) para el diagnóstico. (12--14). Entre las pruebas no Invasivas (no requieren endoscopia digestiva alta) se dispone de la serología y de pruebas respiratorias con urea marcada con Carbono 14 o 13 (no radiactivo) (12-14). Entre todas las pruebas diagnósticas disponibles, la elección de cualquiera de ellas dependerá de la pregunta que se desee responder.

Materiales y Métodos

Selección de los pacientes. Se incluyeron pacientes con edades entre 16 a 85 años que fueron sometidos a endoscopia digestiva alta en los servicios de gastroenterología de las instituciones participantes. Al entrar al estudio, los pacientes dieron su consentimiento por escrito.

Criterios de exclusión. Tratamientos previos de erradicación de *H. pylori*. Utilización de medicamentos capaces de suprimir al microorganismo (antibióticos, bismuto, inhibidores de bomba de protones) dentro de las cuatro semanas previas a la evaluación. Pacientes con sangrado activo al momento de la endoscopia. Antecedente de cáncer gástrico, cirugías gástricas o duodenales, discrasias sanguíneas, embarazo actual, melenas recientes o enfermedades críticas.

Recolección de los datos. Al entrar al estudio, en un formulario se registraron los siguientes datos: nombre, edad, sexo, diagnóstico endoscópico.

5 Endoscopia y biopsias gástricas. A todos los pacientes incluidos en el estudio, se les realizó endoscopia digestiva alta después de mínimo seis horas de ayuno. Los pacientes no fueron sedados, se utilizó anestesia tópica orofaríngea (benzocaina spray). El examen se realizó con videoendoscopios Olympus GIF 100. Todos los hallazgos endoscópicos se registraron en el informe usual y en el formulario de cada paciente. Se definió úlcera (gástrica o duodenal), cualquier solución de continuidad mayor de 5 mm con una profundidad aparente. Gastritis crónica endoscópica fue definida como la presencia de eritema plano en parches en el antro (gastritis antral) o en cuerpo y en antro simultáneamente (corporoantral). 10 Gastritis erosiva cuando se encontraron erosiones (soluciones de continuidad menores de 5 mm). Para la descripción de Esofagitis, se utilizó la descripción de Savary Miller modificada (14). Durante la endoscopia se tomaron cuatro biopsias del cuerpo medio (curva mayor, pared anterior) y cuatro del antro para análisis histológico, uno a tres cms proximales al píloro utilizando un fórceps de biopsia no aserrado (biopsias mayores de 2mm) (microvasive, Boston Scientific Corp). Del antro se tomó además una biopsia 15 para el test de ureasa rápida. Esta biopsia, fue tomada de la pinza fórceps con una aguja estéril que hace parte del la tapa del recipiente dentro del cual está la solución de urea. Los especímenes enviados a patología fueron leídos por patólogos expertos (Quintero F, Orozco C), para análisis histológico y detección de H. pylori. Cuando el microorganismo no fue detectado con hematoxilina-eosina, se utilizó coloración de Giemsa. Estas biopsias fueron fijadas con formalina tamponada al 10% y se hicieron cortes 20 secuenciales de 4 micras. La presencia de H. pylori se estableció por la apariencia de bacterias típicas y la existencia de gastritis crónica activa en cualquiera de los especímenes La densidad de H pylori se graduó en una escala de 0-4: 0= ninguno, 1=focalmente mínimos organismos, 2=pocos organismos pero presentes de manera uniforme, 3= densidad moderada, 4= distribución muy densa. El grupo de patología 25 desconocía los resultados de la ureasa rápida.

La prueba rápida de ureasa, SENSIBACTER pylori –TEST, El tejido extraído del paciente es conducido de la pinza fórceps al líquido de prueba mediante la aguja que sirva como tapa del envase de la prueba, donde se encuentra el sustrato el cual reacciona de manera colorimétrica, virando de amarillo, a rojo cuando se evidencia un resultado positivo, en un lapso de tiempo de 10 a 20 minutos, de otra manera 30 permanece en el color inicial.

Este método es fácil de usar y no requiere condiciones exigentes para su conservación, solo mantenerse refrigerado entre 4°C, asegurando de esta manera un tiempo de vida útil, correspondiente a tres meses.

Análisis estadístico

En el programa Epi info 6.04 se calcularon sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor 35 predictivo negativo de la prueba de ureasa rápida tomando como “estándar de oro” la histopatología.

Resultados

Se reclutaron 67 pacientes, Mujeres (69.7%) y varones (30.3%), con una media de edad de 49 años, desviación estándar de 13.82, la información endoscópica reveló que 92.4% presentaban Gastritis Crónica 40 y 7.6% Esofagitis. Resultados positivos para H. pylori en histología, fueron 46; para Ureasa positivos fueron 45; entre los positivos para prueba de ureasa, 1 no fue positivo en la histología (falsos positivos); entre los negativos para ureasa, 2 fueron positivos para la histología (falsos negativos).

Con el SENSIBACTER pylori- TEST se obtuvo una Sensibilidad del 95.6 % y una Especificidad del 95.2%. El Valor Predictivo Positivo fue del 97.7% y el Valor Predictivo Negativo fue del 91%, con un IC del 95%.

Discusión

- 5 Este trabajo experimental es hasta el momento pionero en la búsqueda de validación de una prueba rápida de ureasa fabricada en Colombia, por lo cual, hay que destacar una de las fortalezas de este estudio que fue incluir el trabajo conjunto de dos unidades de gastroenterología dirigidas por el doctor William Otero, lo que permitió darle más profundidad a la información recolectada.
- 10 Estadísticamente, éste muestra que la prueba realmente tiene condiciones para ser comercializada ya que después del extenso trabajo (5 meses), arrojó una sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y Nivel de Confianza, muy fiables apoyándose en la evidencia que reporta la literatura mundial sobre estos valores estadísticos.
- 15 Este estudio también presenta limitaciones como cualquier otro, que incluye factores humanos que alteran de alguna manera en el éxito de los resultados. Por este motivo, es importante ampliarlo para certificar que el producto es competitivo en relación con otros productos similares y otros tipos de pruebas.

Estudio 2:

RESUMEN

- Objetivos: Determinar las características operativas del Sensibacter pylori Test® comparado con el estudio histopatológico para la detección del Helicobacter Pylori; describir la frecuencia de los factores de riesgo para cáncer gástrico; establecer el nivel de acuerdo en el momento óptimo de lectura.
- Diseño: En 2 fases: la primera de calibración de prueba diagnóstica con mediciones a los 5, 10, 15 y 20 minutos, comparando la prueba experimental con el patrón de referencia; la segunda evaluó el nivel de acuerdo con 2 pruebas del mismo sujeto al momento óptimo de lectura.
- Pacientes: Se incluyeron pacientes entre 18 y 80 años con síntomas dispépticos, se excluyeron pacientes con sangrado gástrico activo. La obtención de la muestra fue consecutiva en 435 y 116 sujetos en la primera y segunda fase respectivamente.
- Intervenciones: Se realizó endoscopia digestiva alta bajo parámetros estándar obteniendo 2 biopsias antrales de cada sujeto; en la primera fase para el estudio histopatológico y prueba experimental, en la segunda las 2 en la prueba experimental; 2 evaluadores cegados registraron la información.
- Mediciones y resultados: la Sensibilidad y Especificidad encontradas fueron a los 5 minutos 84,07% (IC 79,38%-88,05%) y 100% (IC 97,40%-100%); 10 minutos 89,49% (IC 85,42%-92,75%) y 100% (IC 97,40%-100%); 15 minutos 94,58% (IC 91,34%-96,87%) y 100 (IC 97,40%-100%); y a los 20 minutos 96,61% (IC 93,85%-98,36%) y 99,29% (IC 96,08%-99,98%); se determinó que el mejor momento de lectura es a los 15 minutos, el análisis de concordancia arrojó un Kappa de 0,9517 (IC 0,76-1,00).
- Conclusiones: El Sensibacter pylori Test® es sensible y específico para la detección del H. Pylori a los 15 minutos comparado con el estudio Histopatológico en población adulta con dispepsia. Se obtuvo un nivel de acuerdo mayor a 0,95 que garantiza estabilidad del producto, repetitividad del resultado y facilidad de interpretación.

Estudio 3:

INTRODUCCIÓN:

Aunque generalmente el cultivo es el estándar para el diagnóstico en la mayoría de procesos infecciosos, el cultivo del H. Pylori es difícil de realizar, por tanto el patrón de referencia para el diagnóstico por métodos invasivos es el estudio histopatológico con tinción de hematoxilina-eosina y Giemsa con una Sensibilidad y Especificidad entre el 95% 100%; para las pruebas no invasivas el test de urea espirada es el patrón de referencia con una Sensibilidad y Especificidad del 90 y 100% respectivamente (7,8). Los test rápidos de ureasa son los métodos más difundidos al ser prácticos, rápidos, sensibles, específicos, poco costosos y por determinar la actividad de ureasa en el material de biopsia al momento de la endoscopia.

El objetivo principal del estudio es determinar las características operativas del Sensibacter pylori Test®, leído a los 5, 10, 15 y 20 minutos, comparado con el estudio histopatológico para la detección de Helicobacter Pylori en población adulta con dispepsia tamizada a través de endoscopia en Bogotá. Com

objetivos secundarios se busca describir la frecuencia de los factores de riesgo identificados y establecer el nivel de acuerdo en la detección del H. pylori por el Sensibacter Pylori Test® en el momento óptimo de lectura.

MATERIALES Y MÉTODOS:

El Sensibacter Pylori test® es fabricado por el Laboratorio Microanálisis Ltda. Con sede en Bogotá, desarrollado por un grupo de microbiólogos y médicos, con el respaldo de una compañía de biotecnología. El Sensibacter pylori

Test® es estable durante tres meses a (4°C). Cuenta con una presentación individual y con una aguja que sirve para arrastrar la muestra de biopsia hasta el sustrato de prueba. Viene en una bolsa de polietileno de aluminio que ayuda a conservar su temperatura y color.

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas disponibles para la detección del Helicobacter pylori.

TÉCNICA ESPECIFICIDAD	SENSIBILIDAD	
HISTOLOGÍA	Mayor 95%	100%
CULTIVO	70 – 80%	100%
TEST DE UREASA	93 – 97%	Mayor 95%
SEROLOGÍA (IgG)	85%	79%
TEST DE ALIENTO CON UREA	95 - 100%	91 - 98%
PCR - 100%	95 – 100%	95



5 Figura 1. Presentación Comercial del Sensibacter Pylori test®.

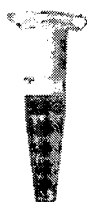


Figura 2. Resultado del Sensibacter pylori test®.

10 Para que se presente la reacción, la biopsia gástrica se suspende en 200 µl de una solución de urea en medio líquido; la actividad de la ureasa en las muestras de biopsia es detectada por un incremento del pH, causado cuando la enzima, por medio de la hidrólisis, convierte la urea en amoníaco y CO₂. Esto se manifiesta con un cambio en el color de amarillo a fucsia, que define la reacción como positiva; el viraje ocurre generalmente dentro de los primeros 20 minutos (14), pero para nuestro estudio se pretendía observar las características operativas del Sensibacter pylori Test® a los 5, 10, 15 y 20 minutos.

15 Criterios de inclusión:

- Pacientes con edades entre 18 a 80 años con síntomas dispépticos que iban a ser sometidos a endoscopia digestiva alta.
- Sujetos que aceptaron participar en el estudio dando su consentimiento por escrito.

20 Criterio de exclusión:

- Pacientes con sangrado activo al momento de la endoscopia.

25 El cálculo de tamaño de muestra se realizó mediante la fórmula de Beam (19), para pruebas pareadas basadas en la sensibilidad del test requiriendo 435 sujetos para la primera fase, luego de conocer el mejor punto de corte se midió la repetitividad con 2 muestras del mismo sujeto a los 15 minutos y se analizó mediante un Kappa obteniendo un tamaño de muestra de 116 sujetos para la segunda fase.

La muestra de la primera fase recolectó una muestra heterogénea de pacientes dispépticos con o sin endoscopias previas, con antecedentes de infección por *Helicobacter Pylori* tratada y no tratada, con o sin factores de riesgo y asintomáticos que deseaban la prueba de tamizaje.

Al entrar al estudio se registraron los siguientes datos: nombre Completo, edad, sexo, antecedentes familiares de cáncer gástrico en primer y segundo grado, antecedentes personales de grupo sanguíneo, gastrectomía e infección previa por helicobacte pylori. Se anexó la hoja con el consentimiento informado a la historia clínica.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó endoscopia digestiva alta con un Chromoendoscopio Olympus después de un mínimo de seis horas de ayuno. Todos los hallazgos endoscópicos se registraron en el informe usual proporcionado por el centro recolector de la muestra, extrayendo en el formato de la investigación la presencia de pólipos y/o gastropatía hipertrófica.

En la primera fase se tomaron tres biopsias para el estudio Histopatológico (Antro, curva mayor y menor) utilizando un fórceps de biopsia no aserrado (7). Del antro se tomó además una biopsia para el Sensibacter pylori Test®. Los especímenes fueron enviados para el estudio de patología a una institución independiente del centro realizador de las endoscopias sin conocimiento del estudio, leído por un único patólogo experto quien realizó el análisis histológico y las tinciones para la detección del Helicobacter pylori. El médico patólogo desconocía los resultados del test experimental. Una vez se recibe el reporte del estudio histopatológico se ubica el paciente en la base de datos de Access y se reporta como positivo o negativo según el resultado anotado del fragmento de biopsia antral, al igual que las variables de displasia, metaplasia intestinal y gastritis crónica atrófica. Por otro lado, El tejido extraído del paciente que fue conducido de la pinza fórceps al Sensibacter pylori Test® mediante aguja al sustrato fue evaluado al final de cada intervalo de tiempo (5, 10, 15 y 20 minutos).

En la segunda fase se obtuvieron 2 muestras del antro gástrico de un mismo sujeto con las mismas condiciones técnicas descritas para la primera fase y se introdujeron en 2 tubos separados; se utilizó un formato escrito en el cual se registraron los datos básicos de identificación, género, el resultado de la muestra 1, 2 y el nombre de las personas responsables de la lectura, las cuales contaban con un cronómetro digital programado con alarma a los 15 minutos para así registrar los resultados. La enfermera Jefe de turno en el servicio se encargó de verificar el cumplimiento en los tiempos y registro de los resultados, pero no intervino en la interpretación de los mismos.

El análisis de datos se realizó en tres fases: Caracterización de la población estudiada: en donde se describió la frecuencia con que se presentaron los factores de riesgo para cáncer gástrico considerados en el estudio. Sensibilidad del Test en Ti con Intervalos de confianza al 95%: se obtuvo la sensibilidad del test en los tiempos 5, 10, 15 y 20 minutos y se calcularon los intervalos de confianza al 95% en STATA 10®. Determinación del mejor momento de lectura basados en la Sensibilidad: de acuerdo a lo planteado, se esperaba una variación de la sensibilidad máxima del 3% en los diferentes tiempos, siendo aceptable una Sensibilidad del 90%; Se consideró que una variación mayor de la sensibilidad o una sensibilidad menor al 90% no permitiría su aplicabilidad clínica como prueba de tamizaje para detectar la infección por Helicobacter Pylori. Por tanto, aquel punto de tiempo con una sensibilidad mayor del 90% y con una variación menor al 3% entre los tiempos se consideró el mejor momento de lectura, a los 15 minutos se cumplió con estas premisas por lo cual consideramos que es igual leer la prueba a los 15 o 20 minutos. Por el Establecimiento del nivel de acuerdo en la detección en el momento óptimo de lectura: Una vez determinado el mejor momento de lectura se realizó un Kappa con 2 muestras del mismo sujeto con una lectura única a los 15 minutos y se observó la concordancia de los resultados.

RESULTADOS:

En la primera fase se incluyeron 435 pacientes, sus datos demográficos se presentan en la Tabla 2. El análisis de los factores de riesgo, arrojó que 18,39% de los participantes tenían antecedente familiar de la enfermedad, a un 12,64% se les identificó un grupo sanguíneo A, sólo 2 de los 435 sujetos habían sido sometidos a cirugía gástrica previa por causa desconocida y negaban haber recibido tratamientos previos de erradicación para infección por *H. pylori*, ambos pacientes obtuvieron un resultado negativo tanto en el estudio histopatológico como con el test experimental, 21 de los 33 pacientes con infección por *H. pylori* y que reportaron haber recibido tratamiento previo (63,63%) resultaron positivos en el estudio histopatológico. Frente a los factores identificados durante el procedimiento, sólo 2 sujetos presentaron gastropatía hipertrófica o pólipos gástricos (0,46%).

La anormalidad identificada con más frecuencia en el estudio histopatológico fue la Gastritis crónica atrófica en un 24,14% de los participantes, seguido de la Metaplasia Intestinal en un 15,40% y por la displasia celular de cualquier grado en un 2,07%.

La prevalencia de la infección por *Helicobacter Pylori* en la primera fase fue del 67,82%.

Tabla 2: Características de los pacientes en la primera fase:

	RESULTADO	
EDAD (DS*):	50,98	(10,18)
Hombres (DS.)	51,14	(9,97)
Mujeres (DS.)	50,75	(10,51)
INFECCIÓN POR <i>H. PYLORI</i> POR RANGO DE EDAD %:		
	71,62	(66,47 - 76,76)
Menores de 50 años (IC 95%)	64,09	(58,61 - 69,56)
Mayores de 50 años (IC 95%)		
GÉNERO:		
Hombres (%)	178	(41)
Mujeres (%)	257	(59)
ANTECEDENTE FAMILIAR DE CÁNCER:		
Si (%)	80	(18,39)
No (%)	355	(81,61)
GRUPO SANGUÍNEO A:		
Si (%)	55	(12,64)
No (%)	380	(87,36)
CIRUGÍA GÁSTRICA PREVIA:		
Si (%)	2	(0,46)
No (%)	433	(99,54)
INFECCIÓN PREVIA POR <i>H. PYLORI</i>:		
Si (%)	33	(7,59)
No (%)	402	(92,41)

PÓLIPOS GÁSTRICOS:		
Si (%)	2	(0,46)
No (%)	433	(99,54)
GASTROPATÍA HIPERTRÓFICA:		
Si (%)	2	(0,46)
No (%)	433	(99,54)
GASTRITIS CRÓNICA ATRÓFICA:		
Si (%)	105	(24,14)
No (%)	330	(75,86)
METAPLASIA INTESTINAL:		
Si (%)	67	(15,40)
No (%)	368	(84,60)
DISPLASIA DE CUALQUIER GRADO:		
Si (%)	9	(2,07)
No (%)	426	(97,93)
PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN %:		
Fase 1 (IC):	67,82	(63,43 - 72,72)

* DS: Desviación estándar.

El segundo paso del análisis estadístico fue la determinación de la Sensibilidad y Especificidad del Sensibacter pylori Test®, para esto se organizaron los datos de acuerdo con la obtención de un resultado positivo o negativo de la prueba comparado con el estudio histopatológico. Ver Tabla 3.

Tabla 3: Comparación del estudio histopatológico con el Sensibacter pylori Test®:

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO		POSITIVO		NEGATIVO		TOTAL
SENSIBACTER		POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	NEGATIVO	
5	MINUTOS	248	47	0	140	435
10	MINUTOS	264	31	0	140	435
15	MINUTOS	279	16	0	140	435
20	MINUTOS	285	10	1	139	435
TOTAL EST. HISTOLOGICO		295		140		435

Una vez organizada la información se calculó la Sensibilidad y Especificidad de la prueba experimental en STATA 10®, obteniendo los resultados descritos en la tabla 4; de acuerdo a las características planteadas en la sección de métodos, se consideró como mejor tiempo de lectura

5 aquel que tuviera una sensibilidad mayor al 90% y que presentara una variación del estimativo puntal menor del 3% con respecto al mejor tiempo de lectura establecido in vitro y en el estudio de validación previo (14). Con base en lo anterior, se consideró que la lectura a los 15 minutos resultaba ser similar clínica y operativamente comparado con los 20 minutos, reportándonos una Sensibilidad de 94,58% con un intervalo de confianza entre 91,34% y 96,87%. Ver tabla 4.

Tabla 4: Sensibilidad y Especificidad del Sensibacter pylori Test® a los 5, 10, 15 y 20 minutos:

SENSIBACTER		SENSIBILIDAD	IC	ESPECIFICIDAD	IC
		%		%	
5	MINUTOS	84,07	(79,38 - 88,05)	100,00	(97,40 - 100)
10	MINUTOS	89,49	(85,42 - 92,75)	100,00	(97,40 - 100)
15	MINUTOS	94,58	(91,34 - 96,87)	100,00	(97,40 - 100)
20	MINUTOS	96,61	(93,85 - 98,36)	99,29	(96,08 - 99,98)

10 Es de anotar que todos los intervalos de confianza calculados al 95% cruzan el estimativo puntal del tiempo de observación siguiente.

15 En lo referente a la Especificidad se encontró que esta es de 100% a los 5, 10 y 15 minutos con un intervalo de confianza entre 94,40% y 100%; Y del 99,29% con un intervalo de confianza entre 96,08% y 99,98% a los 20 minutos, ya que en uno de los sujetos se presentó un caso de test positivo a este tiempo, con resultado negativo del estudio Histopatológico lo que puede ser interpretado como contaminación de la muestra.

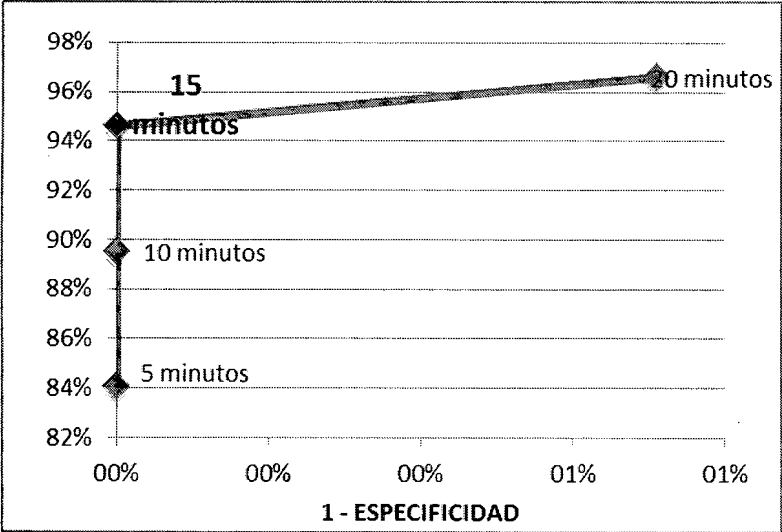
20 Al graficar los resultados anteriormente obtenidos en una curva de características operativas ROC observamos que el mejor tiempo de lectura es a los 15 minutos, aclarando que la escala utilizada en la figura 7b para la sensibilidad va de 82% a 98% y para 1 – Especificidad va de 0,0% a 0,8%, para facilitar su comprensión.

25 Luego de analizar los datos anteriores y determinando que el mejor tiempo de lectura del test es a los 15 minutos, se desarrollo la segunda fase del estudio, en el servicio de Gastroenterología de la Clínica Reina Sofía en Bogotá, las características de los participantes están descritas en la Tabla 5.

30 En esta fase la prueba se aplicó en 232 muestras obtenidas por biopsia antral de 116 sujetos (dos de cada paciente), sin embargo en uno de ellos no se reportó el resultado de la segunda prueba, por tanto se excluyó del análisis.

35 Para la recolección de la información en la segunda fase, se contó con el apoyo de dos enfermeras del servicio de gastroenterología que evaluaban el resultado del test a los 15 minutos, los resultados se presentan en la Tabla 6.

Figura 3. Curva ROC.



5 **Tabla 5: Características de los pacientes en la segunda fase:**

VARIABLE:		RESULTADO	
GÉNERO:			
Hombres (%)	42	(37)	
Mujeres (%)	73	(63)	
Total (%)	115	(100)	
PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN %:			
Fase 2 (IC):	89,65	(84,08 95,21)	—

10

Tabla 6: Nivel de acuerdo en la detección a los 15 minutos:

NIVEL DE ACUERDO A LOS 15 MINUTOS		OBSERVADOR 2		
		POSITIVA	NEGATIVA	TOTAL
OBSERVADOR 1	POSITIVA	103	1	104
	NEGATIVA	0	11	11
	TOTAL	103	12	115

El análisis de concordancia entre los observadores nos permitió obtener la información sobre el nivel de acuerdo y de esta forma conocer la confiabilidad del test; Este se realizó en STATA 10® mediante el cálculo de un Kappa que dio como resultado 0,9517 con un intervalo de confianza entre (0,76 – 1,00). Este resultado se encuentra también entre los rangos planteados antes de iniciar el estudio.

5

DISCUSIÓN:

Al analizar los resultados obtenidos con el Sensibacter pylori Test® encontramos una Sensibilidad y Especificidad a los 20 minutos de 96,61% (IC: 93,85% - 98,36%) y 99,29% (IC: 96,08% - 99,98%) y a los 15 minutos de 94,58% (IC: 91,34% - 96,87%) y 100% (IC: 94,40% - 100%) respectivamente.

- 10 Es importante mencionar que los test de ureasa disponibles en el mercado pueden arrojar resultados falsos negativos cuando hay muy pocas bacterias presentes en la muestra o cuando la distribución de la bacteria es discontinua como ocurre al ingerir Omeprazol, sales de Bismuto o antibióticos, al tomar muestras de zonas con metaplasia intestinal amplia, o la presencia de sangrado activo al momento de tomar la biopsia. A excepción de los dos últimos, los factores causantes de falsos negativos no se controlaron en el estudio ya que limitaría el conocimiento de las características operativas en condiciones reales, propósito principal de este trabajo. Los resultados falsos positivos son raros, se describieron dos falsos positivos en un ensayo para test de ureasa, justificado por el autor como un uso inadecuado del reactivo. Teóricamente, se podrán obtener resultados falsos positivos en pacientes que presentan aclorhidria, anemia perniciosa, cirugía gástrica previa o en quienes han consumido antiácidos o grandes dosis de H2 antagonistas como Cimetidina o Ranitidina. Esto debido a que cuando el estómago pierde acidez pueden encontrarse otros organismos como el Proteus que también produce ureasa, sin embargo, esta bacteria la produce en menor cuantía comparado con el H. pylori, de modo que lo habitual es que no reaccione antes de tres horas.

- 25 La disminución en la Especificidad de una muestra al minuto 20 pudo deberse a contaminación de la muestra o un error en el registro ya que una de las características del diseño de este test es la reducción de la contaminación al transportar directamente la muestra de la pinza de fórceps (evitando la manipulación de la biopsia) y la posibilidad de cerrar la muestra con tapa hasta su interpretación (evitando la contaminación ambiental), los otros factores como la aclorhidria o la anemia perniciosa no son fácilmente identificables durante el interrogatorio o durante el procedimiento endoscópico, por lo que se consideraron factores no controlables del sujeto.

- 35 Los últimos reportes de la Sensibilidad y Especificidad del Clo-test® es del 94,9%, 96,7% respectivamente a las 24 horas (20) y del 93%, 96% a las 3 horas ; del Pyloritek® 92.0%, 100% (21) a los 60 minutos; en 1997 se realizó un estudio que comparabas estas pruebas diagnósticas en sus tiempos ideales de lectura obteniendo una Sensibilidad y Especificidad del 98% y 92% para el Clo-test® y del 98% y 68% para el Pyloritek® (1,16), resultados similares a los reportados para los test de ureasa en general (Sensibilidad 90 - 96%, Especificidad 88 - 98%) (7,16).

- 40 Sobre el procedimiento de calibración de la prueba diagnóstica, Sackett menciona que existen cuatro fases para este tipo de estudios (22): fase I, existen 2 grupos uno donde los pacientes conocen la existencia de la enfermedad y otro donde los sujetos saben que no la tienen; fase II, luego de conocer los resultados de la fase I, creemos que la nueva prueba puede diagnosticar una entidad, y se calcular las características operativas versus controles normales; fase III, corresponde a la introducción del test experimental como prueba diagnóstica, se realiza la calibración del test comparado de forma ciega contra el patrón de referencia, calculando las características operativas en diferentes puntos de corte; y la fase IV, se realiza la medición de las características operativas en diferentes poblaciones, niveles de atención u

45

obtención de la muestra, distintos estadíos de la entidad a estudio o para control y seguimiento de los sujetos luego de recibir algún tratamiento. Nuestro estudio corresponde a la fase III.

5 Para decidir el mejor tiempo de lectura del test se tomaron como premisas el tener una sensibilidad mayor a 90%, una variación de la sensibilidad menor al 3% entre los diferentes momentos y una especificidad cercana al 100%; por tanto el test puede ser leído a los 15 minutos obteniendo unas características operativas similares que a los 20 minutos, las reportadas para los test rápidos de ureasa en general y los otros tipos de test disponibles en Colombia (7,12,16,20,32,33).

10 Consideramos de acuerdo a todas las características mencionadas anteriormente que el test puede ser medido a los 15 o 20 minutos, ya que la sensibilidad se modificó en menos de 3% lo que le permite ser competitiva y confiable al compararla con otras pruebas disponibles; sin embargo, creemos que para ser utilizada como prueba de tamizaje debería ser leída a los 20 minutos ya que aumenta la sensibilidad (probabilidad de obtener un resultado positivo si se tiene la enfermedad).

15 Una vez conocido el mejor momento de lectura, se realizó un análisis de concordancia para conocer la confiabilidad del test, sobre 115 sujetos (se excluyó uno del análisis al no reportarse el resultado en la segunda muestra) se obtuvo un Kappa que de 0,9517 (IC: 0,76 – 1,00). Landis y Koch (23) propusieron unos márgenes para valorar el grado de acuerdo en función del índice kappa: < 0 sin acuerdo; 0 - 0,2 insignificante; 0,2 - 0,4 bajo; 0,4 - 0,6 moderado; 0,6 - 0,8 bueno; 0,8 - 1 muy bueno. De acuerdo a esta clasificación el grado de acuerdo es muy bueno lo que nos permite concluir que el Sensibacter pylori Test® es confiable y fácil de interpretar.

20 En Colombia se reporta una prevalencia en el país del 69,1%, siendo mayor en Tunja, Popayán, Manizales y Sincelejo. En Bogotá la prevalencia reportada, para esta revisión, es de 74,4% siendo un poco mayor en los menores de 50 años comparado con los mayores de 50 años (69,95% versus 65,70%) sin diferencias por sexo. En nuestro estudio la prevalencia en la primera fase fue de 67,82% (IC: 63,43% - 72,72%), en la segunda fue de 89,65% (IC: 84,08% -95,21%) y la calculada al final del estudio fue de 78,74% (IC: 75,32% - 82,16%); Al sumar la población de ambas fases la infección fue más prevalente en las mujeres (43,92%) que en los hombres (28,49%), con un P valor menor 0,00001. Luego de dividir los participantes entre menores y mayores de 50 años encontramos una prevalencia de la infección de 71,62% y 64,09% respectivamente (P valor: 0,1142), datos concordantes con la revisión de Bravo y colaboradores (24) y con los resultados de un estudio realizado en Barcelona en el año 2001 en donde se encuentra una
30 prevalencia mayor de la infección en personas jóvenes de países en vía de desarrollo, posiblemente relacionada a una transmisión fecal-oral. (25).

35 Al analizar los factores de riesgo para cáncer gástrico identificados antes de realizar el procedimiento, en un estudio realizado con 546 pacientes (26) se encontró que un 11,4% de pacientes dispépticos tienen antecedente familiar de cáncer gástrico en primer o segundo grado, resultados similares a los encontrados actualmente (18,39%). En nuestro estudio se encontraron 12,64% sujetos con Grupo sanguíneo A, menor al reportado para Colombia que es cercano al 26%.

40 En nuestra muestra el estudio histopatológico reportó Gastritis Crónica Atrófica en un 24,14% de los participantes y en un 66,66% de los pacientes con infección por H. Pylori, convirtiéndose en el factor de riesgo más prevalente; se evidenció una prevalencia para Bogotá del 21,7% sobre la población total analizada y en un 74,40% de los pacientes con infección por H. Pylori. Con respecto al hallazgo de Metaplasia Intestinal se observó en un 15,40% del total y en un 53,73% de los pacientes infectados, en el estudio anteriormente mencionado esta proporción fue del 10,65% y 63,20% respectivamente. Por
45 último, la displasia celular de cualquier grado se observó en un 2,07% del total analizado, de los cuales 3

de 9 sujetos (33%) tenían un estudio histopatológico positivo para H. Pylori, que mostró un 0,3% de prevalencia total y en un 22,2% de los sujetos con la infección activa.

Aunque cada día son más populares las pruebas de detección no invasivas en Colombia aún no son una práctica frecuente. En respuesta a la alta prevalencia de la infección por Helicobacter pylori y de cáncer gástrico, se ha desarrollado desde hace más de 10 años campañas masivas de detección de la infección y de sus consecuencias con apoyo nacional e internacional con el tamizaje de poblaciones mediante endoscopia digestiva alta, sin embargo, ocurre frecuentemente que los pacientes no acuden a citas de control o solo reciben el resultado de la endoscopia y no de las biopsias ya que estos no se obtienen inmediatamente, por tanto los test rápidos de ureasa, en especial aquellos con tiempos de lectura cortos y de bajo costo son ampliamente utilizados en la práctica cotidiana.

CONCLUSIONES:

El Sensibacter pylori Test® es un test rápido de ureasa en medio líquido desarrollado en Colombia de bajo costo que demostró ser sensible y específico (94,58% IC: 91,34% - 96,87% y 100% IC: 94,40% - 100% respectivamente) para la detección de la infección por Helicobacter pylori a los 15 minutos comparado con el estudio Histopatológico en población adulta con dispepsia. Se obtuvo un nivel de acuerdo de 0,9517 para detectar la infección por H. pylori en el momento óptimo de lectura (15 minutos), lo que garantiza la estabilidad del producto, la repetitividad del resultado y la facilidad de su interpretación.

Al compararse con otros test rápidos de ureasa disponibles en Colombia posee características operativas similares, es confiable, con un tiempo de lectura inferior, mínima manipulación de la biopsia, menor riesgo de contaminación de la muestra y bajo costo.

La prevalencia de la infección en la población incluida en ambas fases del estudio fue del 78,74%, similar a la reportada en estudios anteriores para Bogotá y Colombia. Frente a los factores de riesgo para cáncer gástrico identificados antes, durante y posterior al procedimiento endoscópico en orden de frecuencia son: gastritis crónica atrófica (24,14%), antecedente familiar de cáncer gástrico (18,39%), metaplasia intestinal (15,40%), grupo sanguíneo A (12,64%), infección previa por H. Pylori (7,59%) y displasia (2,07%), los restantes factores se identificaron en menos del 1% de la población estudiada.

En el presente estudio no se evaluaron factores que pueden afectar la prevalencia o recurrencia de la enfermedad como resistencia antimicrobiana, tiempo de duración, tipo de tratamiento previo o la indicación real para realizar la endoscopia.

REIVINDICACIONES

1. SUSTRATO PARA LA DETECCIÓN RÁPIDA DE HELICOBACTER PYLORI
caracterizado porque el producto se compone por una mezcla reactiva en estado
líquido que contiene urea, un antimicrobiano, un indicador y un diluyente en los
siguientes rangos para cada componente así: Urea (3.5mg/ml a 4.5 mg/ml)
antimicrobiano (0.05 mg/ml a 0.15 mg/ml); Indicador (0.4 mg/ml a 0.6 mg/ml y
Diluyente, agua destilada con calidad tipo II.
2. SUSTRATO PARA LA DETECCIÓN RÁPIDA DE HELICOBACTER PYLORI de
acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el antimicrobiano se escoge
de la siguiente lista; Benzoato de sodio, Sorbato de potasio, propionato de calcio,
preferentemente azida de sodio en concentración (0.05 mg/ml a 0.015 mg/ml).
3. SUSTRATO PARA LA DETECCIÓN RÁPIDA DE HELICOBACTER PYLORI de
acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el Indicador se escoge de
la siguiente lista, Naranja de metilo, fenoltaleina, rojo de fenol, preferentemente
con un rango de viraje entre 6.8 a 8.2 y un pK entre 7.5 a 8.5.
4. Proceso para la elaboración de un sustrato para la detección rápida de
Helicobacter Pylori caracterizado porque sigue las siguientes etapas de
fabricación: se prepara el material durante sesenta minutos, se verifican los
equipos y se determina el peso de los reactivos, paso que requiere de 30
minutos; se procede a preparar el buffer durante cuarenta minutos y se calcula el
pH, paso que dura cincuenta minutos; al medio líquido de urea se le adiciona y
homogeniza el antimicrobiano, el indicador y agua destilada, durante cincuenta
minutos al tiempo que durante cuarenta minutos se hacen los controles biológicos
y controles de principio activo para pasar al envase primario y sellado de líquido
en un tiempo de 120 minutos.

RESUMEN

El sustrato para la detección rápida de *Helicobacter Pylori* se conforma de un medio líquido de urea, un preservante, un indicador y un diluyente y elementos de acompañamiento tales como una aguja estéril para recoger una muestra y llevarla al sustrato, una bolsa de polietileno de aluminio para recubrir el tubo con el reactivo y conservar temperatura, conservar el color y evita el paso de la luz al interior, y una caja con su tapa de icopor donde van las bolsas de polietileno con los tubos. El sustrato detecta la bacteria *Helicobacter Pylori* por medio de un viraje de color que tarda entre cinco minutos y quince minutos al poner una muestra de biopsia del primer tramo tracto gastrointestinal en contacto con el sustrato.