



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, ENDOSCÓPICA Y DIAGNÓSTICA DE
PACIENTES CON INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE MARZO 2017 A MARZO 2019**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO
DE ESPECIALIDAD EN**

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

**PRESENTA
DRA. OMAHA YAHAIRA CELESTINO PÉREZ**

**TUTOR DE TESIS
DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


**"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, ENDOSCÓPICA Y DIAGNÓSTICA DE
PACIENTES CON INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO 2015 A MARZO 2019"**



**DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. JAIME ALFONSO RAMÍREZ MAYANS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**



**DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS
TUTOR DE TESIS**



**DRA. CAROLINA MARIA ANTONIETA ROMO GONZÁLEZ
ASESOR METODOLÓGICO**

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| I. MARCO TEÓRICO | 4 |
| INTRODUCCIÓN | 4 |
| EPIDEMIOLOGÍA | 4 |
| FISIOPATOGENIA..... | 7 |
| CLÍNICA..... | 8 |
| DIAGNÓSTICO | 9 |
| <i>HISTOPATOLOGÍA</i> | 11 |
| <i>ENDOSCOPIA</i> | 12 |
| <i>TEST DE ALIENTO CON UREA MARCADA</i> | 13 |
| <i>TEST RÁPIDO DE UREASA</i> | 14 |
| <i>PRUEBAS MOLECULARES Y CULTIVO</i> | 15 |
| <i>OTRAS PRUEBAS</i> | 15 |
| TRATAMIENTO | 16 |
| II. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN | 19 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 19 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 19 |
| JUSTIFICACION | 19 |
| OBJETIVO GENERAL | 20 |
| OBJETIVOS ESPECIFICOS..... | 20 |
| MATERIAL Y MÉTODO | 20 |
| <i>TIPO DE ESTUDIO</i> | 20 |
| <i>POBLACIÓN DE ESTUDIO</i> | 20 |
| <i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i> | 20 |
| <i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i> | 21 |
| PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO | 21 |
| CONSIDERACIONES ÉTICAS | 21 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 22 |
| RESULTADOS | 23 |
| DISCUSIÓN | 26 |
| CONCLUSIONES | 29 |
| BIBLIOGRAFÍA | 30 |
| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | 34 |
| ANEXO 1. DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES | 35 |

I. MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori (*H. pylori*) fue descubierto por Warren y Marshall en 1982 en pacientes con gastritis crónica y enfermedad por úlcera péptica¹. La infección por *H. pylori* es clínicamente importante porque puede causar un amplio espectro de enfermedades gastrointestinales, incluyendo gastritis, úlceras duodenales y gástricas, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) y cáncer gástrico. Desde 1994, la Organización Mundial de la Salud clasificó a *H. pylori* como carcinógeno del grupo 1 para adenocarcinoma gástrico. Aunque la erradicación espontánea es rara, ésta puede ocurrir en niños, sin embargo la infección puede mantenerse de por vida. La infección por *H. pylori* en comparación con los adultos tiene sus características especiales que van desde la respuesta inmune a la bacteria, la virulencia de la misma, las manifestaciones clínicas y hallazgos endoscópicos, hasta el criterio en el método diagnóstico.

EPIDEMIOLOGÍA

En países en desarrollo, la infección por *H. pylori* es más prevalente en edades menores que en los países desarrollados¹, en donde además generalmente se adquiere en los primeros 10 años de vida².

Los factores de riesgo más comunes en niños para adquirir la infección son un bajo nivel socioeconómico, malas condiciones higiénicas, menor grado de estudio de los padres, mayor cantidad de hermanos y alta densidad poblacional. De acuerdo a Porrás et. al (2013), la presencia de 3 o más niños en la familia adicionado a falta de agua potable y medidas básicas de sanidad incrementa el riesgo de infección^{1,3,4}.

Respecto a factores de riesgo ambientales relacionados con la dieta se ha reportado mayor prevalencia en adultos con un menor consumo de verduras y frutas y un mayor consumo de alimentos fritos. Además de que la menor

frecuencia de lavado de manos antes de ir al baño y el consumo de agua de pozo también son factores de riesgo, mientras que no se demostró asociación con el tabaco, el alcohol o el café. El consumo frecuente de miel (>5 días por semana) se asoció con una reducción de seroprevalencia de *H. pylori cagA*⁵.

De acuerdo a Hooi et al. (2017)⁶ que realiza un meta-análisis de 1970-2016, con 183 publicaciones de 62 países con 531,880 pacientes, la mayor prevalencia se encuentra en África (79.1%), seguido de Latinoamérica y el Caribe (63.4%), Asia (54.7%), Norteamérica (37.1%) y Oceanía (24.4%). Se considera que aproximadamente 4.4 billones de individuos se encontraban infectados en el mundo para el 2015, lo que corresponde al 60.3% de la población.

De acuerdo al meta-análisis de Zamani et. al. (2018)⁷ realizado del 2000 al 2017 con 183 publicaciones de 73 países y 410,879 pacientes, la prevalencia global fue del 44.3%, con 50.8% en países en desarrollo y 34.7% en países desarrollados, siendo similar entre mujeres (42.7%) y hombres (46.3%). En ambos estudios la técnica más utilizada para determinar la infección por *H. pylori* fue la serología, por lo que los resultados pueden ser sobreestimados.

En los estudios norteamericanos, la mayor prevalencia se ha reportado en población hispana y americanos nativos. La raza negra y asiática tienen mayor riesgo relativo de dispepsia, úlceras pépticas y gastritis atrófica asociada a la infección⁵.

Respecto a la epidemiología en niños Rowland et al. (2006), estudió la incidencia en Irlanda identificando incidencia en 11 años de 3.8%, 12% en niños menores y 0.6% en niños más grandes. Un estudio en niños de primaria con un bajo nivel socioeconómico en México, determinando el diagnóstico de infección mediante prueba de aliento con urea marcada, mostró una prevalencia de infección por *H. pylori* del 38%, con una incidencia anual de 6.36%/año. Los niños que tenían anemia o deficiencia de hierro al principio del estudio presentaron mayor tasa de

infección que aquellos sanos. La tasa de remisión espontánea fue de 4.74% por año y fue mayor en aquellos con deficiencia de hierro al corregir su estatus con tratamiento con hierro oral ⁸.

Una encuesta nacional seroepidemiológica realizada en 1988 en México encontró una prevalencia nacional del 66% en la población general, 20% en niños menores de 1 año y 50% en niños menores de 10 años. Se han encontrado diferencias en la prevalencia, dependiendo del desarrollo económico de las regiones por ejemplo 86.1% prevalencia en el sureste de México y 47.1% en el noreste.⁹

También existe un estudio en Guerrero con reporte de prevalencia en endoscopias de 30.5%, con un 80% de cepas vacA s1m1, y los genes cagA y babA2 se detectaron en el 74% y el 32% de las cepas respectivamente.¹⁰ Los genotipos más frecuentes fueron vacA s1m1/cagA(+)/babA2(-) y vacA s1m1/cagA(+)/babA2(+) con prevalencia de 40% y 28% respectivamente.

Se piensa comúnmente que una vez que se adquiere la infección por *H. pylori*, ésta evoluciona hacia una infección crónica persistente y que el aclaramiento espontáneo es relativamente raro. Sin embargo, en un estudio de niños en el que se informó la prevalencia por edad en intervalos de 1 año; no se observó ningún aumento en la prevalencia por edad. Esto sugiere que la infección transitoria por *H. pylori* puede ocurrir en niños. En niños de 6 a 24 meses de edad en Ciudad Juárez, México y El Paso, Texas, los investigadores encontraron un 80% de reversión espontánea de la infección¹¹⁻¹². La resolución espontánea de la infección o la adquisición de otras cepas posterior a la erradicación de la infección primaria se han reportado hasta en el 48.6% de los casos en los siguientes 5 años de seguimientos¹.

La recurrencia (ya sea por recrudescimiento o reinfección) se define como la evidencia de una infección activa por *H. pylori* en un paciente con erradicación previamente confirmada. El recrudescimiento es la reaparición de la infección

original después de una prueba que corroboraba la erradicación, y la reinfección puede ser una infección con una nueva cepa. Se ha reportado la tasa de recurrencia en 4.3%, reinfección en el 3.1% y recrudescencia en 2.2%.⁵

FISIOPATOGENIA

H. pylori es una bacteria de Gram negativa y microaerofílica en forma espiral, que mide aproximadamente 3,5 micras de longitud y 0,5 micras de ancho, con un crecimiento lento y tiene la particularidad de colonizar la mucosa gástrica. Después de la ingestión de esta bacteria y colonizar la mucosa gástrica, puede adherirse e invadir las células epiteliales gástricas. La acidez gástrica, la motilidad, la disponibilidad de nutrientes y la respuesta inmunitaria del huésped son solo algunas de las barreras para la colonización a las cuales *H. pylori* se ha adaptado notablemente. La microscopía de alta resolución revela que el organismo tiene de dos a siete flagelos unipolares que mejoran su movilidad a través de soluciones viscosas.

Además de la caracterización morfológica, se caracteriza bioquímicamente como catalasa, oxidasa y ureasa positiva. La ureasa del organismo, la motilidad y la capacidad de adherirse al epitelio gástrico son factores que le permiten sobrevivir y proliferar en el medio gástrico. La inflamación crónica inducida por *H. pylori* altera la fisiología secretora del ácido gástrico en grados variables y conduce a una gastritis crónica que, en la mayoría de los individuos, es asintomática y no progresa.¹³

Para promover la infección crónica, *H. pylori* ha desarrollado una serie de mecanismos que superen el ambiente ácido de la mucosa gástrica. Uno de estos es el ajuste del pH periplasmático en el ambiente ácido del estómago mediante la regulación de la actividad de la ureasa y la anhidrasa α -carbónica. Los mediadores inflamatorios inhiben la secreción de ácido parietal celular y la producción de histamina de células tipo enterocromafines. La disminución en la secreción ácida aumenta aún más los niveles de gastrina, promoviendo así la proliferación de

células epiteliales gástricas, lo que conduce a una pérdida progresiva de la glándula gástrica y, por lo tanto, a una atrofia gástrica ^{14,15,16}.

Desencadena además una cascada de producción de citocinas, las cuales reclutan otras células inflamatorias, lo que causa daño tisular. La inflamación crónica produce cambios en la morfología gástrica, previene la apoptosis y promueve la angiogénesis, lo que puede culminar en lesiones neoplásicas y cáncer. Algunos factores genéticos de la bacteria y del huésped pueden influir en esta respuesta³. La infección por *H. pylori* puede causar hipergastrinemia al reducir la producción de somatostatina de las células D y al aumentar la producción de gastrina de las células G. El efecto de la infección o de la homeostasis de ácido dependerá de la distribución topográfica de este microorganismo, en la gastritis de predominio antral los niveles de gastrina persistentemente altos aumentan la cantidad de células parietales esto a su vez da como resultado un aumento en el suministro de ácido al duodeno, lo que induce a metaplasia gástrica, *H. pylori* puede colonizar la metaplasia gástrica, lo que resulta en inflamación y posiblemente, ulceración¹⁷. Las características de las células epiteliales se alteran, lo que conduce a una pérdida progresiva de la glándula gástrica y, por lo tanto, a una atrofia gástrica. La afección predominante en cuerpo o pangastritis, se asocia con una reducción de la producción de ácido con mayor riesgo de atrofia gástrica y predispone a la úlcera gástrica y adenocarcinoma gástrico^{17,18,19}. La gastritis nodular, una forma de hiperplasia nodular linfoide, es la presentación más común de gastritis en los niños infectados por *H. pylori*. La atrofia gástrica y la metaplasia intestinal son de presentación muy rara en niños³.

CLÍNICA

La mayoría de los pacientes infectados se encuentran asintomáticos durante toda la vida. Aproximadamente el 10-20% presentarán síntomas por úlceras gástricas o duodenales, atrofia gástrica, metaplasia, displasia, linfoma y adenocarcinoma

gástrico. La presentación específica depende de la virulencia de la bacteria, las características del huésped y el ambiente. Muchos estudios han demostrado que los genotipos más virulentos son *cagA*(+), *vacA* (+). Un estudio polaco demostró mayor incidencia de *Helicobacter pylori cagA*(+) s1m1 en niños comparado con los adultos¹.

Tanto en adultos como en niños existe una asociación estadísticamente significativa entre la seroprevalencia de *H. pylori* y las úlceras duodenales. También se ha observado presencia de hipertrofia de folículos linfoides y engrosamiento de la mucosa gástrica. Sin embargo, la atrofia de la mucosa gástrica, metaplasia intestinal y displasia ocurren con mejor frecuencia que en los adultos¹.

Muchos estudios han investigado la relación entre la presencia de *H. pylori* y la anemia por deficiencia de hierro y vitamina B12, la púrpura trombocitopénica idiopática y enfermedades alérgicas, está no esta completamente demostrada, sin embargo se ha observado que los niños infectados tienen mayor frecuencia de sibilancias, rinitis alérgica y alergia cutánea¹.

La ESPSGHAN recomienda screening para *H. pylori* en pacientes con anemia, sólo cuando esta no tiene una causa clara, ya que no existe asociación estadísticamente significativa entre la anemia por deficiencia de hierro y la infección por esta bacteria. Se ha concluido de acuerdo a algunos estudios que la expresión del gen *sabA* en *H. pylori* pudiera causar esta patología, especialmente en niños con una demanda diaria incrementada de hierro³.

DIAGNÓSTICO

De acuerdo a las guías de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) y la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN) el abordaje diagnóstico debe realizarse sólo en pacientes con síntomas que justifiquen la

realización de una panendoscopia, como vómitos, dolor abdominal crónico y sangrado gastrointestinal. Los signos de alarma incluyen dolor abdominal en hemiabdomen superior persistente y de gran intensidad, dolor en cuadrante inferior derecho, disfagia, odinofagia, vómito persistente, sangrado gastrointestinal, pérdida involuntaria de peso, desaceleración en la curva de crecimiento, pubertad retrasada, fiebre sin explicación, enfermedad ulcerosa ²⁰.

Si no hay evidencia clínica de enfermedad orgánica la decisión de realizar estudios invasivos deberá individualizarse ¹. El principal objetivo de investigación clínica para *H. pylori* será determinar una asociación con síntomas ²⁰.

Las pruebas invasivas disponibles son el cultivo, la prueba rápida de ureasa, PCR e histopatología; las pruebas no invasivas son el test de aliento con urea marcada y la detección de anticuerpos para *H. pylori* sérico y en heces ¹.

Las pruebas idealmente deben realizarse al menos con 2 semanas libres de inhibidor de bomba de protones y 4 semanas posterior al tratamiento antibiótico ^{1,20}. Si la terapia de supresión ácida no puede ser suspendida por recurrencia de los síntomas, se sugiere cambiar a antagonista H2 y suspenderlo sólo dos días antes del estudio para mejorar su sensibilidad. Los antibióticos pueden inhibir el crecimiento bacteriano y resultar en falsos negativos en todas las pruebas excepto las serológicas, sin embargo estas no están recomendadas en población pediátrica ²⁰.

El diagnóstico debe establecerse con un cultivo positivo o histopatología positiva utilizando la clasificación actualizada de Sidney más otra prueba basada en biopsia, como test de ureasa rápida o estudios moleculares (PCR o FISH). Se deben tomar al menos 6 biopsias para el abordaje (al menos 1 biopsia del antro y 1 del cuerpo para cultivo, al menos 1 biopsia para cualquier prueba diagnóstica adicional del antro (análisis de ureasa rápida o de base molecular) ²⁰.

El diagnóstico inicial no debe de basarse en pruebas no invasivas, sin embargo puede apoyar la confirmación en los casos en los que la histopatología es positiva y no se cuenta con otra prueba invasiva disponible^{1,20}.

La efectividad del tratamiento de erradicación generalmente se evalúa con pruebas no invasivas 4-8 semanas posterior al manejo farmacológico. La detección de los anticuerpos séricos es la única no recomendada para dicho fin, ya que los anticuerpos pueden estar presentes por varios meses posterior a la erradicación¹.

HISTOPATOLOGÍA

Las biopsias para *H. pylori* deben de tomarse sólo cuando exista la probabilidad de ofrecer tratamiento y cuando se hayan discutido los posibles efectos adversos con los padres^{3,20}. El tejido obtenido se tiñe con hematoxilina-eosina para determinar la presencia y severidad de la inflamación, atrofia y metaplasia intestinal de la mucosa gástrica, de acuerdo a la clasificación histopatológica de Sidney²¹. Cuando los hallazgos son inconclusos se pueden utilizar tinciones especiales como Giemsa, Warthin-Starry, naranja acridina, azul de tolueno, Dieterle, Genta, tinción de Romanowski y de McMullen. La tinción Genta que combina plata, H-E y azul alciano es útil, pero caro y técnicamente complejo. Giemsa es mucho más fácil de realizar, altamente sensible, barato y el método de preferencia para la práctica clínica. Las demás tinciones se utilizan en su mayoría para fines de investigación⁴.

La inflamación (infiltración de células mononucleares) y la actividad (infiltración de células polimorfonucleares) de la gastritis y la densidad de colonización de *H. pylori* se clasifican de acuerdo con el sistema de puntuación de Sydney actualizado en una escala de 4 puntos: No (0), Leve (1), Cambios moderados (2) y severos (3). Los folículos linfoides se definen como cualquier agregación de células linfoides que tienen una estructura folicular con un centro germinativo²².

La principal ventaja de la histopatología es la visualización directa de cambios patológicos relacionados con la infección de *H. pylori* incluyendo la severidad de la inflamación, el grado de atrofia, el desarrollo de metaplasia intestinal y malignidad. Las desventajas son que el uso de algunos medicamentos como antibióticos, bismuto e inhibidor de bomba de protones disminuye la sensibilidad y especificidad de la prueba⁴.

La mayoría de los microorganismos de *H. pylori* se encuentran en el antro. El infiltrado activo agudo con neutrófilos es menos prominente en niños, en quienes hay un predominio de inflamación crónica con linfocitos y células plasmáticas²¹.

ENDOSCOPIA

Los hallazgos endoscópicos típicos son distintos a los de los adultos. Si existe la colonización en la infancia temprana existe más tiempo de vida en el que puede desarrollarse una gastritis crónica. Se debe sospechar infección por *H. pylori* cuando se encuentran cambios nodulares en antro, úlceras y/o erosiones en duodeno. La gastritis nodular, referida también como nodularidad antral, antritis nodular o gastritis linfocítica, es una manifestación endoscópica común en niños, con una apariencia macroscópica de marcas de piel de ganso en la mucosa gástrica. Se ha reportado presencia de nódulos pequeños durante la endoscopia en 44-67% de los niños vs 0.19% de los adultos con la infección²¹.

En algunos estudios se ha asociado la presencia de la gastritis nodular con un 90% de probabilidades de evidenciarse en el estudio histopatológico y se asocia a una gastritis de alto grado, con detección de cepas *cagA* (+), lo que le confiere mayor importancia. Aunque los mecanismos subyacentes a este tipo de gastritis en niños aún no están claros, se cree que los folículos linfocíticos con centro germinal forman nódulos en la mucosa gástrica o que la reacción inflamatoria asociada con la infección por *H. pylori* produce una apariencia exagerada de una

mucosa gástrica normal²¹⁻²². Similar a otros estudios, la nodularidad antral es un predictor diagnóstico útil para gastritis por *H. pylori* en niños²³.

La endoscopia de imagen mejorada se ha utilizado para vincular la observación del endoscopista con el estado de la mucosa. En un estudio²⁴ se utilizó la técnica de imagen láser azul de Fujifilm con dos fuentes de láser para explorar la mucosa gástrica de 441 pacientes con atrofia. Definieron tres tipos de mucosa: manchada, agrietada y moteada. El primero parece representar la infección por *H. pylori*, el segundo un estado postinflamatorio después de la erradicación y la última metaplasia intestinal, con un buen valor predictivo.

Otro estudio²⁵ se evaluó la magnificación de NBI (Narrow Band Imaging), de Olympus, después de una erradicación exitosa de *H. pylori* y un período medio de observación de 3-6 meses en 125 pacientes. Se observaron tres tipos de patrones: patrón restaurado, patrón atrófico y una mezcla de ambos. Hubo una buena sensibilidad y especificidad (> 95%) para detectar metaplasia intestinal.

La comparación de la endoscopia de luz blanca convencional, la cromoendoscopia y la endoscopia de aumento con NBI mostró una mejor puntuación del último método, especialmente para el diagnóstico de cáncer gástrico precoz ambiguo²⁶.

Durante la endoscopia se deberán tomar biopsias adicionales para test de ureasa rápida y cultivo, sólo si se planea ofrecer un tratamiento en caso de confirmarse la infección²⁰.

TEST DE ALIENTO CON UREA MARCADA

El test de aliento con urea marcado es un estudio no invasivo, seguro y sencillo, no requiere de un examinador experto y es de bajo costo, comparado con la endoscopia²¹. En un estudio austriaco que evaluó la eficacia diagnóstica de la prueba rápida de ureasa comparada con el estudio histopatológico como estándar

de oro, mostró una sensibilidad de 85% y especificidad del 94%, además de que los resultados no se vieron afectados por el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones²⁷.

Dentro de las pruebas no invasivas la mejor tasa de detección la tiene la prueba de aliento de urea marcada, la cual además es recomendada como prueba de erradicación de *H. pylori*.²¹ El rendimiento de precisión más alto se obtuvo para un valor de corte entre 2.5%. La sensibilidad y especificidad fueron 92.45% y 97.96% respectivamente²⁸. El test de aliento con urea marcada puede dar resultados falsos positivos en niños menores de 6 años hasta en el 8.3% de los casos vs 0.85% de los niños mayores. Podría ser útil en esta población utilizar un corte de hasta el 7% para considerarla una prueba positiva²¹. Esto puede explicarse debido al menor volumen de distribución y la diferente tasa de producción de CO₂, así como a dificultades técnicas para realizar el test en niños pequeños porque a menudo no están dispuestos a tragar el sustrato y los organismos productores de ureasa oral pueden dividir el sustrato, por lo tanto no está sugerido en niños como control ni diagnóstico en edades tempranas²⁰.

TEST RÁPIDO DE UREASA

El test rápido de ureasa es útil bajo la premisa que la bacteria produce grandes cantidades de ureasa. Es rápida, de bajo costo, ampliamente disponible, con alta especificidad. Tiene riesgo de falsos negativos con el uso de bismuto, antibióticos, inhibidor de bomba de protones y en pacientes con aclohidria⁴.

La sensibilidad del test de ureasa rápida incrementa con la edad (siendo menor en niños < 5 años), esto se explica por una menor densidad de microorganismos en la mucosa gástrica de los niños comparado con adolescentes y adultos²⁰.

PRUEBAS MOLECULARES Y CULTIVO

El cultivo es el estándar de oro y el método más específico para el diagnóstico. Se utiliza además para determinar la susceptibilidad a antibióticos en la práctica clínica. Sin embargo sus resultados pueden variar por la experiencia del microbiólogo y el medio de transporte. Es una prueba de alto costo, difícil de realizar, que requiere mucho tiempo y medios de cultivo especiales⁴. El transporte de biopsias en medios de transporte especiales en lugar de solución salina normal es altamente recomendado para mejorar la tasa de éxito para el cultivo. El cultivo es 100% específico²⁰.

La PCR y otros métodos moleculares se han reportado como los métodos más confiables y precisos para detectar *H. pylori*. La PCR se puede realizar de manera rápida y rentable, se usa para detectar diferentes genotipos bacterianos y se emplea en estudios epidemiológicos y en la práctica clínica⁴. Durante el sangrado gastrointestinal se prefiere uso de pruebas moleculares, ya que las demás pueden presentar falsos negativos²⁰.

Una ventaja importante del cultivo es la determinación de susceptibilidad de la bacteria a los antibióticos. Para aumentar la sensibilidad para detectar la resistencia antimicrobiana de las cepas de *H. pylori* en niños colonizados con diferentes patrones de resistencia, se recomienda que se obtengan biopsias gástricas para pruebas de cultivo y de base molecular de al menos 2 lugares diferentes (antro y cuerpo)²⁰.

OTRAS PRUEBAS

Respecto a las pruebas serológicas, se compararon el nivel de anticuerpos IgG contra *H. pylori* mediante ELISA en suero y saliva, en Irán. Los análisis incluyeron 123 participantes, el 49,6% fueron positivos según los resultados de la histología. Sorprendentemente, en este estudio, la detección de IgG para *H. pylori* en saliva

mostró mayor sensibilidad y especificidad, 85% y 82%, respectivamente, que en sueros, 75% y 79%, respectivamente²⁹.

La detección de antígeno *H. pylori* en heces en niños tiene una sensibilidad de 87-100%. La detección de IgG sérica de *H. pylori* tiene sensibilidad de 79.2% y especificidad de 92.4%, no es una prueba muy útil en la población pediátrica, ya que está presenta bajas concentraciones de anticuerpos y en algunas ocasiones infecciones con períodos cortos y con una respuesta inmune inmadura, además de que pueden persistir positivos por meses a pesar de erradicación.²¹

Se han evaluado biomarcadores de jugo gástrico para la detección de *H. pylori* mediante ELISA, con reporte de buen desempeño de algunos como el receptor de activación soluble expresado en células mieloides (sTREM-1) con tasas positiva y negativa de 81.5% y 74.7%.²⁹

TRATAMIENTO

La principal indicación para iniciar tratamiento farmacológico es la presencia de úlceras pépticas. También puede considerarse en el caso de pacientes con familiares de primer grado con historia de cáncer gástrico.¹

El esquema ideal de tratamiento será aquel con mayor tasa de erradicación y menor incidencia de efectos adversos. La efectividad dependerá de la sensibilidad de las cepas de *H. pylori* a los fármacos utilizados. Se recomienda que el ajuste se realice por resistencias locales, aunque se ha reportado de forma mundial alta frecuencia de resistencia a claritromicina y metronidazol.^{1,3} La principal causa de falla en el tratamiento de la infección de *H. pylori* es la resistencia antibiótica desarrollada en las últimas décadas. La resistencia a claritromicina fluctúa de 9.5-42% y a metronidazol de 20-100% de acuerdo a cada país³.

ESPGHAN y NASPGHAN recomiendan los siguientes esquemas de tratamiento²⁰:

- IBP 1-2 mgkgdia + amoxicilina 50 mgkgdia + metronidazol 20 mgkgdia
- IBP + amoxicilina + claritromicina 20 mgkgdia si la resistencia no excede el 15%
- Sales de bismuto 8 mgkgdia + amoxicilina + metronidazol

Si el cultivo primario y las pruebas de susceptibilidad no están disponibles, entonces la terapia triple basada en claritromicina no debe utilizarse como parte del tratamiento de primera línea debido a las altas tasas de resistencia a la claritromicina en todo el mundo.

Los probióticos parecen tener efecto en la erradicación de *H. pylori*, ya que su adición al tratamiento reduce los efectos adversos de los antibióticos. Múltiples metaanálisis han reportado mejoría en las tasas de erradicación del 10-14% cuando se adiciona probiótico comparado con placebo.³⁰ *Lactobacillus casei* se ha identificado como el mejor para incrementar la tasa de erradicación y una multicepa de *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus rhamnosus* en la reducción de efectos adversos. No se ha demostrado diferencia con la adición de simbióticos. No se han demostrado diferencias en la composición de la microbiota intestinal respecto al índice Firmicutes/Bacteroidetes entre pacientes infectados y sanos³.

Debido a los problemas de resistencia a antibióticos que se presenta en la actualidad, ha surgido la necesidad de explorar otras opciones terapéuticas. AS-1934, un derivado del intervulin (fármaco antitumoral), ha demostrado actividad específica para *H. pylori*, incluyendo cepas resistentes a antibióticos sin efectos en la microbiota intestinal. Un estudio en África sugiere que el extracto de metanol de *Bryophyllum pinnatum*, una planta con propiedades antioxidantes, puede inhibir el crecimiento de *H. pylori* y puede actuar como antioxidante para proteger la mucosa gástrica contra las especies reactivas de oxígeno. Un estudio iraní demostró scores menores de inflamación y mayor tasa de erradicación con la adición de curcumina a la terapia de triple esquema.³⁰ Muchos otros estudios se encuentran en desarrollo y todos representan una opción terapéutica en el futuro.

Los niños más pequeños necesitan una dosis más alta de inhibidor de bomba de protones por kg de peso corporal en comparación con los adolescentes y adultos para obtener una supresión de ácido suficiente. El esomeprazol y el rabeprazol son menos susceptibles a la degradación por los metabolizadores rápidos con el polimorfismo genético CYP2C19, y por lo tanto, pueden ser preferibles cuando estén disponibles. Los metabolizadores rápidos son más frecuentes en la población caucásica (56% –81%) en comparación con los asiáticos.²⁰

No hay evidencia que sugiera que las pruebas y el tratamiento de la infección por *H. pylori* por parte de los familiares reduzcan el riesgo de reinfección. Es de destacar que los ensayos de vacunas recientes sugieren que en áreas con altas tasas de infección endémicas, las tasas de infección son bajas en niños mayores de 6 años.

Se recomienda que se use una de las siguientes pruebas para determinar si el tratamiento con *H. pylori* fue exitoso: test rápido de ureasa y una prueba de antígeno de *H. pylori* en heces monoclonales de 2 pasos. El alivio de los síntomas no es un indicador para un tratamiento exitoso, por lo tanto, a todos los niños tratados se les debe evaluar el éxito del tratamiento con una prueba confiable.²⁰

II. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por *H. pylori* es muy frecuente en la población en general y en la edad pediátrica, sin embargo la mayoría de los estudios respecto a las técnicas diagnósticas y caracterización de los pacientes es realizada en adultos y los resultados no pueden extrapolarse a los niños, ya que las características de ambas poblaciones es distinta. Existen dos tipos de pruebas diagnósticas, las no invasivas y las invasivas, estas últimas no pueden realizarse en todos los niños por ética y porque generalmente se encuentran limitadamente disponibles por recursos y experiencia de los médicos que deben realizarlas. Ya que no todos los niños podrán ser sometidos a este tipo de pruebas es de vital importancia caracterizar a la población pediátrica a la que se le realizan, conocer los hallazgos sugerentes de infección por *H. pylori* y determinar en cuáles condiciones es necesario llevar a cabo estudios invasivos por la alta probabilidad de hallazgos patológicos severos, considerando que ameritarían tratamiento oportuno e influirían en el pronóstico del paciente.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más frecuentes en los niños con infección por *H. pylori*?

¿Cuáles hallazgos endoscópicos son más frecuentes en los niños con infección por *H. pylori* y estos son capaces de predecir la confirmación de la misma?

JUSTIFICACION

Ya que no contamos con muchos estudios en población pediátrica mexicana respecto a pruebas diagnósticas invasivas para el diagnóstico de infección por *H. pylori*, es necesario determinar la frecuencia de hallazgos endoscópicos asociados a esta infección y conocer si estos representan una mayor probabilidad de hacer el diagnóstico, con la finalidad de que representen una pauta para determinar la

necesidad de expandir el abordaje en esta población con el resto de las pruebas invasivas considerando el costo que ello implica. Esto permitirá generar un algoritmo de diagnóstico en los pacientes con alta sospecha de síntomas o patologías asociada a infección por *H. pylori*.

OBJETIVO GENERAL

Determinar cuáles son las manifestaciones clínicas y los hallazgos endoscópicos más frecuentes en los niños con infección por *H. pylori*.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar características demográficas de los niños con infección por *H. pylori*
- Determinar los signos y síntomas clínicos en los niños con infección por *H. pylori*
- Determinar la frecuencia de los hallazgos endoscópicos en los niños con infección por *H. pylori*
- Determinar la prevalencia de infección por *H. pylori* en los pacientes sometidos a endoscopia
- Describir la principal manifestación clínica asociada a alteraciones endoscópicas
- Describir cuales hallazgos endoscópicos se asocian a un resultado positivo de infección por *H. pylori*
- Determinar si los hallazgos endoscópicos de nodularidad en antro pueden considerarse como un referente para el diagnóstico de infección por *H. pylori*.

MATERIAL Y MÉTODO

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo, retrospectivo y retrolectivo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes de 1-18 años sometidos a endoscopia, toma de biopsias para estudio histopatológico, pruebas moleculares y cultivo para *H. pylori* en el Instituto Nacional de Pediatría del 01 de Marzo 2015 al 01 de Marzo 2019.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes pediátricos de 1 a 18 años de edad.

- Pacientes sometidos a endoscopia y toma de biopsia, con estudio histopatológico, PCR y cultivo para *H. pylori* en el periodo comprendido del 01 de marzo del 2017 al 01 de marzo del 2019.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Paciente con ingesta de antibiótico en las 4 semanas previas a la endoscopia.
- Paciente con ingesta de sales de bismuto al momento del estudio.
- Paciente con ingesta de inhibidor de bomba de protones 2 semanas previas a la endoscopia.
- Pacientes con expediente clínico no disponible o incompleto.
- Pacientes con muestras de biopsia insuficientes para realizar histopatología, PCR y cultivo para *H. pylori*

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

De la Unidad de Diagnóstico Integral de Gastroenterología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría se obtuvo un listado de los pacientes sometidos a panendoscopia en el periodo comprendido del 01 marzo 2017 al 01 marzo 2019, de estos se eligió a aquellos con indicación de endoscopia por presencia de síntomas gastrointestinales. Se recolectó en una base de datos las variables definidas en el Anexo 1.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se realizó observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

En el presente protocolo se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos menores de edad.

El protocolo fue autorizado por el comité de ética y bioseguridad del Instituto Nacional de Pediatría con los registros 2014/009 y 2019/024.

Se solicitaron los expedientes médicos con el archivo de expediente clínico de acuerdo a las normas indicadas en el Instituto Nacional de Pediatría, los datos obtenidos serán confidenciales.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una base de datos en el programa de Excel que incluya las variables seleccionadas en el estudio, después se exportó al paquete de SPSS versión 24.0. Por ser un estudio descriptivo, se analizó mediante estadística descriptiva. Se describieron los datos con tablas de frecuencia y porcentajes para variables cualitativas dicotómicas y categóricas. Para las variables cuantitativas se utilizó la media y desviación estándar para variables numéricas con distribución normal y la mediana y valor mínimo y máximo para variables numéricas con distribución no normal. Se utilizará Chi cuadrada y corrección con prueba exacta de Fisher para determinar significancia estadística, en los casos que así lo ameriten. Se realizará estudio de prueba diagnóstica para el hallazgo endoscópico de nodularidad en antro.

RESULTADOS

Se determinó el diagnóstico de infección por *H. pylori* en aquellos con cultivo positivo o con histología positiva más otra prueba positiva (prueba rápida de ureasa o PCR), de acuerdo con el consenso más reciente de ESPGHAN y NASPGHAN.²⁰

De acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión finalmente se estudiaron 174 niños en el periodo señalado. El 55% fueron mujeres, 45% hombres, con una mediana de edad de 130 meses (rango intercuartil 88.5 meses). Se muestra en la Tabla 1 la distribución de acuerdo a sexo y edad de la población estudiada.

De acuerdo a la metodología mencionada, 48 pacientes fueron positivos a infección por *H. pylori*, 27.6% de la población estudiada. La prueba Chi cuadrada respecto al sexo y el diagnóstico de infección reportó $p = 0.239$ y respecto a los intervalos de edad $p = 0.168$.

La prevalencia de infección por *H. pylori* de acuerdo a los intervalos de edad fue de 2.1% en preescolares (2-4 años), 35.4% en escolares (5-9 años) y 62.5% en adolescentes (≥ 10 años). No se reportó ningún caso con infección por *H. pylori* en menores de 2 años.

| Intervalo de edad | Mujeres | Hombres | Total |
|-------------------|---------|---------|-------|
| <1 año | 4 | 0 | 4 |
| 1-2 años | 2 | 2 | 4 |
| 3-4 años | 6 | 7 | 13 |
| 5-9 años | 29 | 24 | 53 |
| ≥ 10 años | 55 | 45 | 100 |
| Total | 96 | 78 | 174 |

TABLA 1. Características demográficas de la población estudiada

Las manifestaciones clínicas por orden de frecuencia en base a diagnóstico de infección por *H. pylori* se muestran en la Tabla 2. De las mismas se realizó prueba de Chi cuadrada para determinar la asociación entre la presencia de síntomas

clínicos y la posibilidad de infección por *H. pylori*, no encontrando correlación en ningún caso.

| SÍNTOMAS | Número de pacientes con PCR (+) <i>H. pylori</i> | Porcentaje (%) | p |
|---------------------------------|--|----------------|-------|
| Dolor abdominal cualquier sitio | 36 | 75% | 0.208 |
| Dolor epigástrico | 24 | 50% | 0.866 |
| Náusea | 12 | 25% | 0.849 |
| Vómito | 12 | 25% | 0.576 |
| Distensión abdominal | 10 | 20.8% | 1.00 |
| Regurgitación | 10 | 20.8% | 0.141 |
| Sobrepeso/obesidad | 8 | 16.6% | 0.671 |
| Desnutrición | 7 | 14.5% | 0.516 |
| Saciedad temprana | 4 | 8.3% | 0.107 |
| Eructos | 2 | 4.2% | 0.242 |

TABLA 2. Síntomas presentados por los pacientes con diagnóstico de infección por *H. pylori*

Los hallazgos endoscópicos reportados en orden de frecuencia de acuerdo a infección por *H. pylori* se muestran en la Tabla 3. Como se puede observar en la tabla, se encontró asociación estadísticamente significativa con la nodularidad y eritema en antro.

| Sitio | Hallazgos endoscópicos | Número de pacientes con PCR (+) <i>H. pylori</i> | Porcentaje (%) | p |
|---------|------------------------|--|----------------|-------|
| Antro | Normal | 6 | 12.5% | 1.00 |
| | Nodularidad | 30 | 62.5% | 0.000 |
| | Eritema | 10 | 20.8% | 0.005 |
| | Úlcera/erosiones | 3 | 6.2% | 1.00 |
| Cuerpo | Normal | 11 | 22.9% | 0.202 |
| | Nodularidad | 12 | 25% | 0.058 |
| | Eritema | 15 | 31.2% | 0.484 |
| | Úlcera/erosiones | 6 | 12.5% | 0.383 |
| Duodeno | Normal | 25 | 52% | 1.00 |
| | Nodularidad | 14 | 29% | 0.156 |
| | Eritema | 6 | 12.5% | 0.496 |
| | Úlcera/erosiones | 1 | 2% | 0.675 |

TABLA 3. Hallazgos endoscópicos en pacientes con diagnóstico de infección de *H. pylori*

Posteriormente se hizo prueba de Chi cuadrada para los síntomas y hallazgos endoscópicos, con la finalidad de determinar algún tipo de asociación entre ellos. Los resultados se muestran en la Tabla 4. Se encontró asociación significativa

entre hallazgos endoscópicos anormales en cuerpo y el antecedente de dolor abdominal, rumiación y vómito.

| Síntoma | Antro anormal | Cuerpo anormal | Duodeno anormal |
|----------------------|---------------|----------------|-----------------|
| Dolor abdominal | p = 0.033 | p = 0.021 | p = 0.258 |
| Despertar nocturno | p = 0.363 | p = 0.738 | p = 1.000 |
| Disfagia | p = 1.000 | p = 1.000 | p = 0.817 |
| Pirosis | p = 0.070 | p = 0.129 | p = 0.232 |
| Regurgitación | p = 0.624 | p = 0.373 | p = 0.868 |
| Rumiación | p = 0.232 | p = 0.028 | p = 1.000 |
| STDB | p = 0.165 | p = 0.751 | p = 0.578 |
| Saciedad temprana | p = 0.541 | p = 0.509 | p = 0.683 |
| Náuseas | p = 0.735 | p = 0.656 | p = 0.464 |
| Vómito | p = 0.005 | p = 0.029 | p = 0.510 |
| Singulto | p = 0.424 | p = 0.155 | p = 0.788 |
| Pérdida de peso | p = 0.131 | p = 0.641 | p = 0.372 |
| Distensión abdominal | p = 0.051 | p = 0.315 | p = 0.711 |

TABLA 4. Correlación entre presencia de síntomas y hallazgos endoscópicos anormales en antro, cuerpo y duodeno

Respecto a las pruebas diagnósticas realizadas, a los 174 pacientes se les realizó histología, PCR *ureC*, PCR 16SRNA y cultivo, 75 fueron sometidos a prueba rápida de ureasa, correspondiendo al 43% de la población estudiada. Se reportaron pruebas positivas en 35 casos (46.7%) de la prueba rápida de ureasa, 25 casos con reporte positivo de cultivo (14.4%), histopatología 58 resultados positivos (33.3%), PCR 16SRNA positiva 17%, PCR *ureC* 40.2%.

En razón de que se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de nódulos en antro y la infección por *H. pylori*, se sometió a prueba diagnóstica, encontrando sensibilidad de 62.5%, especificidad de 70.6%, valor predictivo positivo 44.78%, valor predictivo negativo 83.18%, razón de verosimilitud positiva de 2.13 e índice de Youden 0.33. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

| Prueba diagnóstica | Infección por <i>H. pylori</i> | | | S (IC 95%) | E (IC 95%) | VPP (IC 95%) | VPN (IC 95%) | LR+ (IC 95%) | LR- (IC 95%) |
|-------------------------------|--------------------------------|-----|-------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|----------------------|
| | Si | No | Total | | | | | | |
| Presencia de nódulos en antro | 30 | 37 | 67 | 62.5% (45.76-77.24%) | 70.6% (62.29-78.98%) | 44.78% (32.12-57.43%) | 83.18% (75.62-90.73%) | 2.13 (1.5-3.02%) | 0.53 (0.36-0.78%) |
| | 18 | 89 | 107 | | | | | | |
| | 48 | 126 | 174 | | | | | | |
| Índice de Youden 0.33 | | | | | | | | | |

Tabla 5. Validez de prueba diagnóstica del hallazgo endoscópico de nódulos en antro

S= Sensibilidad, E=Especificidad, VPP=Valor predictivo positivo, VPN=Valor predictivo negativo, LR += Likelihood ratio positivo, LR- = Likelihood ratio negativo

DISCUSIÓN

La infección por *H. pylori* en niños se adquiere generalmente en el primer año de vida.⁸ En este estudio la prevalencia de la infección por *H. pylori* en población pediátrica con síntomas gastrointestinales, sometidos a endoscopia, fue de 27.5%, cifra similar a lo reportado por Al-Zinani et. al. en Omán³¹ y distinta a la reportada en países europeos (10%)³² lo cual puede explicarse por las diferencias en el saneamiento ambiental.

Respecto a la epidemiología en México, en un estudio en niños de primaria con bajo nivel socioeconómico, el diagnóstico de infección mediante prueba de aliento con urea marcada mostró una prevalencia de infección por *H. pylori* del 38%.²

Una encuesta nacional seroepidemiológica realizada en 1988 en México encontró una prevalencia nacional del 66% en la población general, 20% en niños menores de 1 año y 50% en niños menores de 10 años. Hubo diferencias en la prevalencia, dependiendo del desarrollo económico de las regiones (86.1% prevalencia en el sureste de México, 47.1% en el noreste)⁹ También existe un estudio en Guerrero, México con reporte de prevalencia en endoscopias de 30.5%.¹⁰

La prevalencia de infección por *H. pylori* en niños encontrada en nuestro estudio es menor a la reportada en los estudios previamente mencionados en nuestro país, aunque cabe resaltar que la metodología y la población estudiada fueron distintos, por lo que no pueden ser estrictamente comparables, ya que la mayoría de los estudios reportan prevalencias determinadas por métodos no invasivos. La prevalencia de acuerdo a los grupos etarios fue en incremento directamente proporcional a la edad, lo cual es similar a lo reportado en la literatura.⁸ Se requieren más estudios para documentar la prevalencia de la infección por *H. pylori* en una cohorte numerosa y representativa de niños mexicanos con sintomatología gastroduodenal.

En nuestro estudio no se demostró asociación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de infección por *H. pylori* y el sexo o edad de los pacientes, similar a otros estudios.^{31,33,34}

La mayoría de los pacientes en nuestra población presentaron dolor abdominal, sin embargo el papel que juega *H. pylori* como agente causal responsable directo del dolor abdominal crónico es aún motivo de controversia.^{35,36} No encontramos ninguna relación estadísticamente significativa entre los síntomas gastrointestinales y la infección por *H. pylori*, similar a lo reportado en la literatura mundial.^{4,37,38,39,40} Por lo tanto, vale la pena enfatizar que los síntomas *per se* no son capaces de predecir el diagnóstico de *H. pylori*, ni de marcar la pauta para continuar o no el abordaje diagnóstico.

Sin embargo, en cuanto a la presencia de dolor abdominal, rumiación y vómito se encontró una asociación en relación a los hallazgos endoscópicos anormales en cuerpo, por lo que de acuerdo a este estudio aún y cuando el dolor abdominal en niños es motivo de controversia, dada la asociación encontrada por nosotros, creemos que deberá descartarse cuando existan estas manifestaciones clínicas.

Algunos estudios han mostrado relación significativa entre la nodularidad en la endoscopia y *H. pylori*.⁴¹ En nuestro caso la prevalencia de dicho hallazgo fue en antro del 62.5%, siendo similar a la reportada en Turquía (64.7%)⁴² y menor a lo reportado en Omán (76.4%)³¹ y en Japón (98.5%).⁴³ A pesar de estos resultados creemos que es un hallazgo significativo para predecir la posibilidad de infección por *H. pylori*.

En nuestro estudio, respecto a los hallazgos endoscópicos, la presencia de nodularidad y eritema en antro son altamente sugestivos de infección por *H. pylori*, por lo que en caso de encontrarse, sería importante extender el abordaje con toma de biopsias para pruebas moleculares o prueba rápida de ureasa.

Aún y cuando nuestro estudio es retrospectivo y la población estudiada es limitada, ya que incluye sólo a aquellos pacientes que presentaban datos de alarma para estudio de endoscopia, los hallazgos encontrados son clínicamente importantes.

Existen múltiples estudios que han evaluado la validez de la nodularidad en antro como prueba diagnóstica para *H. pylori*, con reporte de alta especificidad y baja sensibilidad en todos los casos.^{22,23,41,44,45,46} En nuestro estudio se encontró una especificidad menor al 90% y una sensibilidad similar al resto de la literatura. En la Tabla 6 se muestran los resultados de otros estudios comparados con el nuestro.

Sin embargo de acuerdo a la razón de verosimilitud la presencia de nódulos en antro conlleva 2.13 veces mayor riesgo de presentar la infección, por lo que podría justificar extender el abordaje con pruebas complementarias como prueba rápida de ureasa, PCR y cultivo.

Finalmente se requieren más estudios con una población mayor y representativa de la población mexicana para determinar prevalencia y otros factores de riesgo para adquirir la infección, así como determinar la asociación con los factores de virulencia de la bacteria.

| Estudio | S | E | VPP | VPN |
|---------------------------|-------|-------|--------|--------|
| Luzza, et al., 2001 | 40.5% | 100% | 100% | 64% |
| Mda G. Bahu, et al., 2003 | 44% | 98.5% | 91.7% | 82.5% |
| Najafi, et al., 2005 | 72.7% | 81.8% | 80% | 75% |
| Prasad, et al., 2008 | 42% | 85.7% | 42.4% | 36.4% |
| Hidaka, et al., 2010 | 84% | 100% | 100% | 94% |
| Mazigh, et al., 2012 | 40% | 85.7% | 87.5% | 36.4% |
| Nuestro estudio | 62.5% | 70.6% | 44.78% | 83.18% |

Tabla 6. Valor de prueba diagnóstica de nodularidad antral en la literatura

S= Sensibilidad, E=Especificidad, VPP=Valor predictivo positivo, VPN=Valor predictivo negativo

CONCLUSIONES

En nuestro estudio no encontramos ninguna asociación entre los síntomas gastrointestinales y la presencia de *H. pylori*. Sin embargo, el dolor abdominal, la rumiación y el vómito se asociaron con hallazgos endoscópicos anormales en cuerpo gástrico. La presencia de nódulos y eritema en antro se asocian con la presencia de *H. pylori*. La primera tiene validez y utilidad para predecir el diagnóstico, por lo que al encontrarse se sugiere una búsqueda intencionada de la bacteria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iwanczak BM, Buchner AM, Iwanczak F. Clinical differences of *Helicobacter pylori* infection in children. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(7):1131-1136
2. Duque X, Vilchis J, Mera R, et al. Natural History of *Helicobacter pylori* infection in Mexican Schoolchildren: Incidence and Spontaneous Clearance. *JPGN* 2012;55:209-216
3. Kori M, Daugule I, Urbonas V. *Helicobacter pylori* and some aspects of gut microbiota in children. *Helicobacter*. 2018;23(Suppl.1):e12524
4. Ozbey G, Hanafiah A. Epidemiology, Diagnosis, and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol* 2017;7(1):34-39.
5. Sjomina O, Pavlova J, Niv Y, Leja M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2018;23(Suppl.1):e12514
6. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *H. pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153:420-429.
7. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:868-876.
8. Rowland M, Daly L, Vaughan M, et al. Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2006;130:65–72.
9. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, et al. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis* 1998;178:1089–94.
10. Atrisco-Morales J, Martinez-Santos VI, Roman-Roman A, et al. *vacA* s1m1 genotype and *cagA* EPIYA-ABC pattern are predominant among *Helicobacter pylori* strains isolated from Mexican patients with chronic gastritis. *J Med Microbiol*. 2018;67:314-324.
11. Goodman KJ, O'Rourke K, Day RS, et al. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection in a US-Mexico cohort during the first two years of life. *Int J Epidemiol* 2005;34:1348–55.

12. Phillips CV, Goodman KJ. Interpreting data in the face of competing explanations: assessing the hypothesis that observed spontaneous clearance of *Helicobacter pylori* was all measurement error. *Int J Epidemiol* 2009;38:1110–7.
13. Roure S, Conis M et al. Peptidoglycan maturation enzymes affect flagellar functionality in bacteria. *Mol Microbiol* 2012; 86:845–56.
14. Beales IL. *H. pylori*-associated hypochlorhydria. *Gastroenterology* 1998;114(3):618–21.
15. Beales IL. Effect of cytokines on acid secretion and gastrin secretion in *Helicobacter pylori* infection and aspirin-induced gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1998;33(11):1230–2.
16. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995;345(8964):1525–8.
17. Gillen D, el Omar EM, Wirz AA, et al. The acid response to gastrin distinguishes duodenal ulcer patients from *Helicobacter pylori* infected healthy subjects. *Gastroenterology* 1998;114(1):50–7.
18. Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, Halperin D. The association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chiapas, México *Cancer* 1993;71:297–301
19. Gormally SM, Kierce BM, Daly LE, et al. Gastric metaplasia and duodenal ulcer disease in children infected by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996;38(4):513–17.
20. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranet S, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016) *JPGN* 2017;64:991-1003
21. Yang HR. Updates on the Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Children: What Are the Differences between Adults and Children? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2016; 19(2):96-103
22. Lizza F, Pensabene L, Inmeneo M, et al. Antral nodularity identifies children infected with *Helicobacter pylori* with higher grades of gastric inflammation. *Gastrointestinal endoscopy* 2001; 53 (1): 60-64
23. Hidaka N, Nakayama Y, Horiuchi A, et al. Endoscopic identification of *Helicobacter pylori* gastritis in children. *Dig Endosc* 2010;22:90 – 4.

24. Nishikawa Y, Ikeda Y, Murakami H, et al. Classification of atrophic mucosal patterns on Blue LASER Imaging for endoscopic diagnosis of *Helicobacter pylori*-related gastritis: a retrospective, observational study. *PLoS ONE*. 2018;13:e0193197.
25. Tahara T, Tahara S, Tuskamoto T, et al. Magnifying NBI patterns of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication and its potential link to the gastric cancer risk. *Dig Dis Sci*. 2017;62:2421-2427.
26. Horiguchi N, Tahara T, Yamada H, et al. In vivo diagnosis of early-stage gastric cancer found after *Helicobacter pylori* eradication using probe-based confocal laser endomicroscopy. *Dig Endosc*. 2018;30:219-227.
27. Dolak W, Bilgiler C, Stadlmann A, et al. A multicenter prospective study on the diagnostic performance of a new liquid rapid urease test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut Pathog*. 2017;9:78.
28. Skrebinska S, Megraud F, Bessede E. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2018;23(Suppl.1):312515
29. Piroozmand A, Soltani B, Razavizadeh M, et al. Comparison of the serum and salivary antibodies to detect gastric *Helicobacter pylori* infection in Kashan (Iran). *Electron Physician*. 2017;9:6129-6134.
30. O'Morain NR, Dore PM, O'Connor AJP, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2018. *Helicobacter*. 2018;23(Suppl.1):e12519
31. Al-Sinani S, Sharef SW, Al-Naamani K, Al-Sharji H. *Helicobacter pylori* infection in Omani Children. *Helicobacter* 2014; 19:306-311.
32. Azevedo NF, Huntington J, Goodman KJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* and public health implications. *Helicobacter* 2009;14(Suppl 1):1–7.
33. Jafar S, Jalil A, Soheila N, Sirous S. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children, a population-based cross-sectional study in west Iran. *Iran J Pediatr* 2013;23:13–8.
34. Zainaldeen HA, Al-Faraj HM. *Helicobacter pylori* associated gastritis among Bahraini children presenting with abdominal pain. *J Bahrain Med Soc* 2010;22:52-4.

35. Zeyrek D, Zeyrek F, Cakmak A *et al.* Association of *Helicobacter pylori* and giardiasis in children with recurrent abdominal pain. *Turk Parazitol Derg* 2008; 32:4-7.
36. Hestvik E, Tylleskar T, Kaddu-Mulindwa DH *et al.* *Helicobacter pylori* in apparently healthy children aged 0-12 years in urban Kampala, Uganda: a community-based cross sectional survey. *BMC Gastroenterol* 2010;10:62.
37. Iwanczak B, Laszewicz W, Iwanczak F, Dzierzanowska FK, *et al.* Genotypic and clinical differences of seropositive *Helicobacter pylori* children and adults in the polish population. *J Physiol Pharmacol* 2014; 65(6):801-807
38. Bode G, Rothenbacher D, Brenner H, Adler G. *Helicobacter pylori* and abdominal symptoms: a population-based study among preschool children in southern Germany. *Pediatrics* 1998;101:634–7.
39. Macarthur C. *Helicobacter pylori* infection and childhood recurrent abdominal pain: lack of evidence for a cause and effect relationship. *Can J Gastroenterol* 1999;13:607–10.
40. Bode G, Rothenbacher D, Brenner H, Adler G. *Helicobacter pylori* and abdominal symptoms: a population-based study among preschool children in southern Germany. *Pediatrics* 1998;101:634–7.
41. Bahú MG, Silveira TR, Maguilnick I *et al.* Endoscopic nodular gastritis: an endoscopic indicator of high-grade bacterial colonization and severe gastritis in children with *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36:217- 222.
42. Ozcay F, Kocak N, Saltik IN *et al.* *Helicobacter pylori* infection in Turkish children: comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication. *Helicobacter* 2004; 9:242-248.
43. Kato S, Nishino Y, Ozawa K *et al.* The prevalence of *Helicobacter pylori* in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease. *J Gastroenterol* 2004; 39:734-738.
44. Prasad KK, Thapa BR, Sharma AK *et al.* Reassessment of diagnostic value of antral nodularity for *Helicobacter pylori* infection in children. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2008; 54:1-6.

45. Najafi SM, Reza KH, Khodadat A, et al. Endoscopic nodular gastritis: an indicator of *Helicobacter pylori* infection in children. MJIRI 2005; 19:195-199.

46. Mazigh MS, Abidi K, Brini I, Boukthir S, Sammoud A. Nodular gastritis: an endoscopic indicator of *Helicobacter pylori* infection in children. Tunis Med, 2012; 90(11): 789-92.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Actividades | Feb | Mar | Abril | May | Jun | Jul |
|--|-----|-----|-------|-----|-----|-----|
| Búsqueda bibliográfica | X | | | | | |
| Marco Teórico. Planteamiento del Problema | X | X | | | | |
| Justificación, Objetivos /General y Específicos) | | X | | | | |
| Material y Métodos | | X | | | | |
| Plan de análisis | | X | | | | |
| Recolección de la información | | | X | X | | |
| Procesamiento de la información | | | | X | X | |
| Análisis de la información | | | | | X | |
| Redacción de la Tesis | | | | | X | X |
| Presentación de tesis | | | | | | X |

ANEXO 1. DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

| VARIABLE | DEFINICIÓN | CATEGORÍA | UNIDAD DE MEDIDA |
|--|---|--------------------------------|---|
| Edad | Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento. | Cuantitativa discreta | Meses |
| Sexo | Condición orgánica basada en genitales externos que distinguen a los hombres de las mujeres. | Cualitativa nominal dicotómico | Masculino Femenino |
| Síntomas gastrointestinales | Sensación de incomodidad, angustia o agonía en pecho y región abdominal caracterizada por acumulación de gases, expulsión de contenido alimenticio o gases por la boca, sangrado por boca, sensación de plenitud gástrica temprana, aumento del perímetro abdominal, etc. | Cualitativa nominal | Dolor abdominal Dispepsia Eructo Vómito Irritabilidad Hematemesis Saciedad temprana Distensión Rumiación Pirosis Asintomático |
| Hallazgos endoscópicos | Hallazgos reportados durante el procedimiento endoscópico en estómago y duodeno: Nodularidad (Nódulos que miden de 1 a 4 mm de diámetro con superficie lisa y del mismo color que la mucosa circundante), eritema (enrojecimiento de la mucosa por vasodilatación), etc. | Cualitativa nominal | Nodularidad gástrica Nodularidad antral Eritema Úlcera gástrica Úlcera duodenal Puntilleo hemorrágico Atrofia Erosiones |
| Prueba rápida de ureasa | Prueba invasiva para diagnóstico de <i>Helicobacter pylori</i> , la cual consiste en colocar una porción de tejido en preparación con ureasa, en caso de cambiar coloración, se considera una prueba positiva | Cualitativa Nominal | Positivo Negativo No realizado |
| Cultivo para <i>Helicobacter pylori</i> | Método diagnóstico para infección por <i>H. pylori</i> , considerado el estándar de oro, consiste en colocar una porción de tejido en un medio enriquecido diseñado para permitir el crecimiento de <i>H. pylori</i> y con ello su aislamiento. | Cualitativa Nominal | Positivo Negativo No realizado |
| Reporte de Biopsia | Análisis microscópico con tinción H-E de una porción de la mucosa gastrointestinal para su posterior análisis. | Cualitativa nominal | Gastritis crónica folicular Hiperplasia foveolar Presencia de <i>H. pylori</i> Duodenitis |
| Tratamiento previo | Fármacos ingeridos por los pacientes en las 4 semanas previas al estudio endoscópico y toma de muestras | Cualitativa nominal | Sales de bismuto Inhibidor de bomba de protones Antibióticos Ningún fármaco |