



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“Evaluación Inicial de infección por *Helicobacter pylori*,
en niños sintomáticos y asintomáticos; mediante
coproantígeno monoclonal”**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA**

**PRESENTA:
Dra. Verónica Castillo Montoya**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“Evaluación Inicial de infección por Helicobacter pylori, en niños
síntomáticos y asintomáticos; mediante coproantígeno
monoclonal”**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA**

PRESENTA:

Dra. Verónica Castillo Montoya

**DR. GONZALEZ RAMOS LUIS ANTONIO
DIRECTOR GENERAL HIES**

**DRA. VAZQUEZ PIZAÑA ELBA
DIRECTOR DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION HIES. DIRECTOR DE TESIS
PROFESOR ADJUNTO AL CURSO UNIVERSITARIO**

**DR. NORBERTO SOTELO CRUZ
ASESOR DE TESIS**

**DR RAMIRO ALBERTO GARCÍA ALVAREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO**

ÍNDICE

Agradecimientos.....	5
Introducción.....	6
Resumen.....	7
Planteamiento del problema.....	9
Marco teórico.....	11
Objetivos.....	18
Pregunta de investigación.....	19
Hipótesis.....	20
Justificación.....	21
Materiales y métodos.....	22
Tipo de estudio	
Grupos de estudio	
Grupo testigo	
Tamaño de la muestra	
Diseño de la muestra	
Descripción de variables	

Descripción del estudio	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Hoja de recolección de datos	
Resultados.....	26
Discusión.....	29
Conclusiones.....	32
Anexos.....	33
Anexo 1	
Anexo 2	
Anexo 3	
Referencias.....	36

Agradecimientos.

A mis padres por ser los mejores, por el apoyo incondicional en este largo camino y el estar siempre a mi lado en las decisiones más difíciles. A mi hermano por ser un ejemplo de perseverancia y por brindarme siempre su apoyo.

A mis maestros, en especial al Dr. Norberto Sotelo Cruz por su ayuda, tiempo y paciencia para la realización de esta tesis, a mis asesores de tesis por su accesibilidad para la realización del proyecto de investigación.

Introducción.

Se estima que la infección por *Helicobacter pylori* (HP) afecta a cerca del 50 % de la población mundial, siendo los países subdesarrollados y en desarrollo en los que existe mayor riesgo de infección desde etapas tempranas de la vida; sin embargo, en dichos países no está convenientemente aclarada cual es la prevalencia de infección por HP ¹⁻³. En los adultos y niños están disponibles para el diagnóstico métodos invasivos, entre los que se incluyen biopsia de mucosa gástrica para histología y cultivo, anticuerpos en suero, reacción en cadena de la polimerasa y prueba de la ureasa. Entre los no invasivos están la detección de antígenos y anticuerpos contra HP en saliva, orina y heces fecales (Copro-antígeno), cultivo de HP en materia fecal y prueba de la Urea espirada C-UBT, siendo esta última hasta ahora la más sensible pero de alto costo. En fechas recientes se ha considerado que la detección de Copro-antígeno para HP es una prueba adecuada para estudios clínicos y epidemiológicos en los niños ⁴⁻⁵.

En los niños se recomienda utilizar idealmente pruebas de más fácil aplicación, de menor costo y que no requieran la colaboración especialmente de aquellos que se encuentran en edades entre lactantes mayores y preescolares; las dos pruebas con estas características que están disponibles son: el cultivo de HP en materia fecal, que tiene el inconveniente de que HP no se encontraría viable o estaría en forma coccidial, y la detección de antígeno de HP en materia fecal mediante anticuerpos mono y poli clonales. De acuerdo a lo acumulado en la literatura entre 1998 a 2012 ^{1,4,5,7-9,14-19,21,22}, se han encontrado evidencias de que la prueba de copro-antígeno por ELISA, que los anticuerpos monoclonales constituyen una prueba efectiva en el diagnóstico de infecciones por HP en niños y se han encontrado variabilidades en cuanto a sensibilidad y especificidad en distintas edades pediátricas ⁶⁻⁹

Resumen

Introducción: Se estima que la infección por *Helicobacter pylori* (HP) afecta a cerca del 50 % de la población mundial, siendo los países subdesarrollados y en desarrollo en los que existe mayor riesgo de infección desde etapas tempranas de la vida. De acuerdo a lo acumulado en la literatura entre 1998 a 2012, se han encontrado evidencias de que la prueba de copro-antígeno por ELISA, que los anticuerpos monoclonales constituyen una prueba efectiva en el diagnóstico de infecciones por HP en niños y se han encontrado variabilidades en cuanto a sensibilidad y especificidad en distintas edades pediátricas.

Objetivo: El propósito de este estudio es buscar la especificidad de un método no invasivo como el copro-antígeno monoclonal para el diagnóstico y seguimiento de infección por HP en pacientes asintomáticos y sintomáticos que asisten a la consulta ambulatoria del Hospital infantil del Estado de Sonora.

Materiales y Métodos: Se estimará la muestra a estudiar de 22 pacientes pediátricos con un error de estimación de 5% (00.05) sujetos durante el periodo de 1 de Marzo de 2013 a 31 de Mayo de 2013. Se considerará tanto de pacientes asintomáticos como de los sintomáticos la edad, sexo, y antecedentes familiares de padres y abuelos. En una muestra de heces se determinará Coproantígeno para HP, mediante kit (Amplified IDEIATM Hp StAR) (Chislom S of Journal of Medical Microbiolgy 2004).

Resultados: Se estudiaron 22 pacientes de los cuales 11 fueron de sexo femenino 50% y 11 de sexo masculino 50%. Del total, 3 fueron HP positivos representando una prevalencia de 14%. Se registraron síntomas en 3 pacientes con HP y en 8 sin anticuerpos.

Conclusiones: La prevalencia de la infección de HP, en esta muestra, es del 14%. Aunque se pretende reunir un mayor número de casos para corroborar esta conclusión. La frecuencia de manifestaciones gastrointestinales se observó que fue mayor el dolor abdominal.

Palabras Clave: Helicobacter pylori, coproantígeno.

Planteamiento del problema.

El descubrimiento de *Helicobacter pylori* en 1982, condujo a un cambio radical en el estudio y tratamiento de los padecimientos gastroduodenales en adultos y niños. En estudios de países europeos se ha determinado que en niños sintomáticos la detección de HP fue positiva entre el 5 a 10% de los pacientes; en Canadá y Estados Unidos la prevalencia es de 25% para niños entre los 6 a 19 años; en América Latina la mayoría de los estudios son en adultos, sin embargo se ha registrado que entre el 40 y 50% de los niños de cinco años se encuentran positivos a la infección y en México la prevalencia es del 70%, correspondiendo el 20% a niños de un año de edad con anticuerpos positivos en sangre y 50% a los 10 años de edad ⁹⁻¹³. Recientemente se han descrito marcadores genéticos con potencial utilidad para detección ¹⁴⁻¹⁶. En adultos la infección crónica por HP se ha relacionado directamente con cáncer gástrico, y en niños se le ha relacionado con Linfomas ¹⁰.

En los países con menos saneamiento ambiental puede estar presente desde etapas muy tempranas de la vida, donde los signos y síntomas generalmente se manifiestan como dolor abdominal recurrente en niños de 5 a 15 años, así como presencia de vómito, distensión abdominal, flatulencia, dolor nocturno e hiporexia; con una menor frecuencia de manifestaciones de ulcera gastroduodenal. En los niños menores de 1 año, no obstante que se conoce la probabilidad de infección entre el 14 y 20 % de los casos, se desconoce la distribución exacta de la infección; aparentemente predominan vómito y dolor. Por otro lado HP se ha detectado positivo en pacientes asintomáticos hasta entre 18 a 24 % de los casos ^{10,14}. En nuestro medio, los reportes relativos a la infección por HP son limitados a esfuerzos individuales ^{10,17}.

En estudios sero-epidemiológicos hechos en México, previamente comentados, se ha encontrado hasta un 70% de positividad para HP donde 50% correspondían a niños. Por otro lado 3 de cada 10 niños menores de cinco años pueden estar infectados sin dar manifestaciones clínicas, lo que puede tener importancia por las implicaciones futuras en la salud de los niños y la presencia de cáncer gástrico en adultos cada vez más jóvenes.

Marco teórico.

En 1982, Barry Marshall cultivó en Australia un pequeño bacilo en forma de “Y” que había sido observado por Robin Warren en biopsias del antro gástrico de pacientes que presentaban gastritis. A partir de ese momento se desarrolló un interés creciente por la patogenicidad de esta bacteria, denominada actualmente *Helicobacter pylori* (cuyo significado es bastoncito espiral del píloro, aunque la zona donde se ubica más frecuentemente es yuxtapilórica)²³⁻²⁵.

H. pylori pertenece al género *Helicobacter*. Estos organismos son de forma curvada o espiral, gram negativos y tienen flagelos, aunque estas características estén presentes en la mayoría de bacterias asociadas al moco producido en el tubo digestivo. El HP es microaerófilico (crece en una atmósfera reducida de oxígeno, aproximadamente entre el 5-15%), se desarrolla a una temperatura de 37°C y en un ambiente con aporte de CO₂.²⁶

Esta bacteria presenta grandes variaciones en el genotipo debido a su gran capacidad de integrar al genoma porciones de ADN mediante transformación, una de las principales variaciones entre las cepas radica en la presencia de una región discreta del ADN donde se encuentran genes asociados con la virulencia del microorganismo, siendo *cagA* el más importante. La prevalencia de determinados factores de patogenicidad, como la citotoxina asociada al gen *cagA* (CagA) y la toxina vacuolizante asociada al gen *vacA* (VacA), relacionados con la aparición de úlcera y cáncer gástrico en adultos, es significativamente menor en los niños y aumenta proporcionalmente con la edad, lo que explica la menor incidencia de úlcera péptica en la población pediátrica.

H. pylori es un microorganismo ampliamente distribuido, se calcula que aproximadamente la mitad de la población humana se encuentra colonizada por esta bacteria,

presentándose las mayores tasas de infección en los sectores socialmente más desfavorecidos y en los países en desarrollo. En México se ha establecido que la colonización se lleva a cabo muy tempranamente, mostrándose las mayores tasas de seroconversión entre los 6 a los 10 años y se ha demostrado que en los grupos de edad mayor a 23 años los porcentajes de seropositividad son mayores a 80% ^{23, 24}. No se ha establecido con certeza la ruta de transmisión de *H. pylori*; aunque todas las evidencias apuntan a una ruta fecal-oral, se ha demostrado que una madre infectada es un factor sumamente significativo en la posibilidad de infección de los niños pequeños, así como las condiciones de insalubridad ligadas a la pobreza.

Los Helicobacter que afectan a los animales son patógenos débiles, aunque pueden causar una gastritis crónica moderada después de una fase inicial más activa y también pueden producir en ellos erosiones y úlceras. También generan, en ocasiones, diarreas^{25,26}.

Una vez que la bacteria coloniza al estómago del huésped susceptible, es capaz de inducir una respuesta inflamatoria gracias a su capacidad de estimular la síntesis de interleucinas, el reclutamiento de polimorfonucleares, y provocar cambios en la morfología normal de las células del epitelio gástrico; provoca además daños al ADN celular, es capaz de invadir a las células epiteliales, e induce la síntesis de sustancias reactivas al oxígeno (ROIs), etc., generando un proceso inflamatorio crónico que a largo plazo puede generar un daño que se evidencia como gastritis, úlcera gástrica e incluso cáncer gástrico²⁶⁻²⁸.

La forma en espiral y los flagelos le permiten moverse a través del moco que recubre la superficie celular. Se adhiere a las células gástricas en zonas bioquímicas específicas. Cuatro enzimas -ureasa, catalasa, fosfolipasa y proteasa- le permiten la supervivencia en el ambiente gástrico y lesionar su mucosa. La ureasa produce amoníaco que es un tóxico celular.

La catalasa protege contra la peroxidación de los polimorfonucleares. La fosfolipasa y la proteasa permiten la digestión de las membranas de las células epiteliales y de la barrera mucosa e incrementan la humidificación y solubilidad del moco. El HP produce citotoxinas que forman vacuolas en las células epiteliales. El resultado es un daño celular que quizás produzca la salida de nutrientes desde la submucosa^{27,28}.

La mayoría de los microorganismos HP tienen un gen denominado *vacA*, que produce una toxina con capacidad de vacuolizarse dentro de las células gástricas. Esta toxina incrementa la llegada de neutrófilos y está relacionada con la imagen histológica de gastritis y con la úlcera duodenal.

La inflamación crónica causada por el HP, es consecuencia de la presencia en el lugar del daño tisular de linfocitos y células plasmáticas capaces de segregar inmunoglobulinas tipo IgG e IgA, y pueden verse en la lámina propia de los pacientes infectados. Estos anticuerpos sirven para diagnosticar la presencia del HP cuando se determinan en el suero o en la saliva. La IgG tiene más sensibilidad, aunque los títulos de IgA descienden antes cuando el HP se erradica, por lo que indican la curación de la infección de forma más temprana que la IgG²⁸.

Se ha demostrado que *H. pylori* es un agente causal de cáncer, estudios realizados por distintos grupos de investigadores demostraron que la colonización crónica era un factor asociado significativamente con el desarrollo de cáncer gástrico, lo que llevó a la IARC (*Internacional Agency of Research on Cancer*) a clasificar a esta bacteria como un carcinógeno tipo I²⁵⁻²⁹. Entre los mecanismos de carcinogénesis influidos por la presencia de *H. pylori* se encuentran la activación de señales intracelulares, inducción de cambios en la morfología celular mediados por la fosforilación de proteínas del citoesqueleto, daño al ADN, inducción de apoptosis e incremento en la proliferación celular compensatoria, inducción de

mutaciones en genes supresores de tumores, e inducción de sustancias reactivas al oxígeno (ROIs). Entre los cambios inducidos por el proceso inflamatorio destacan la producción de citocinas y quimiocinas (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-8), el reclutamiento de células proinflamatorias, la lesión a células epiteliales mediadas por ROIs, lo que origina apoptosis, proliferación compensatoria y expansión clonal de las células mutadas.

Los factores de virulencia de *H. pylori* pueden clasificarse en: *a*) los utilizados para iniciar la colonización en el huésped, *b*) los implicados en la persistencia bacteriana a través de la evasión del sistema inmunitario y *c*) los que intervienen dañando al tejido de la mucosa gástrica del huésped y su asociación con enfermedad:

- Colonización: resistencia al ácido (ureasa), adherencia al epitelio (adhesinas *BabA*, *SabA* y *OipA*).
- Persistencia: El mecanismo principal para permanecer en la mucosa gástrica es la evasión del sistema inmunitario; evita ser dañado por especies reactivas del oxígeno mediante sus enzimas superóxido dismutasa (SodB), catalasa (KatA); mimetismo molecular entre su LPS con los antígenos Lewis de las células epiteliales.
- Daño a la mucosa gástrica: La proteína HP-NAP (proteína activadora de neutrófilos de *H. pylori*) induce la adhesión, reclutamiento y activación de neutrófilos. Estas células liberan radicales de oxígeno, provocan daño al tejido, causando la liberación de nutrientes, los cuales promueven la supervivencia de *H. pylori*.

Respuesta inmunológica en la infección por *H. pylori*:

- Respuesta inmunológica innata: Participación de receptores *Toll like receptors* (TLRs).
En la mucosa gástrica se expresan TLR4, TLR5 y TLR9.

- Respuesta inmunológica celular: Reclutamiento inicial de neutrófilos y posteriormente de linfocitos, eosinófilos y macrófagos en respuesta a la infección.
- Respuesta inmunológica humoral: Los linfocitos B del infiltrado inflamatorio y los folículos linfoides formados en respuesta a la infección producen principalmente anticuerpos del tipo IgA e IgG.
- Tipos de citosinas: Las células epiteliales producen citocinas como IL-1, IL-6, IL-8, IFN y TNF- α , principalmente citocinas tipo Th1 y citocinas proinflamatorias (principalmente IL-8), escasas citocinas tipo Th2 (IL-4 e IL-10).
- Modulación de la respuesta Th1/Th2: Algunas moléculas de *H. pylori* como el LPS promueven un balance entre los dos perfiles Th1/Th2, dependiendo de los antígenos que exprese el LPS interactúan con el receptor DC-SIGN (*DCspecific ICAM-3-grabbing non integrin*) de las células dendríticas, con base en esto la expresión de citocinas puede ser del tipo Th1 o Th2. La modulación de la respuesta podría estar influida o determinada por un tipo de cepa quizá más virulenta.
- Diferencias en la respuesta inmunológica de niños y adultos: El infiltrado en adultos generalmente consiste de monocitos y neutrófilos; en los niños este infiltrado es principalmente de células mononucleares.
- Evasión de la respuesta inmunológica: Algunas proteínas de *H. pylori* cambian su estructura o bien presentan mimetismo molecular con otras estructuras como los antígenos Lewis que permiten a la bacteria escapar de los mecanismos de fagocitosis.

El dolor abdominal, generalmente de localización epigástrica y con menos frecuencia periumbilical, constituye el motivo de consulta habitual, acompañado de vómitos en

aproximadamente la tercera parte de los niños y, en menor proporción, de anorexia con pérdida de peso, pirosis y sensación de plenitud posprandial³⁰⁻³².

Histológicamente estos niños tienen con frecuencia una gastritis antral, y sólo en un pequeño número de casos se detecta úlcera duodenal y, excepcionalmente, úlcera gástrica.

Ocasionalmente la infección por *H. pylori* en niños es la causa de una enteropatía con pérdida de proteínas y otras veces puede llevar a retraso ponderoestatural y diarrea crónica, dando un cuadro clínicamente compatible con síndrome de malabsorción intestinal. La infección se ha relacionado con talla baja y retraso puberal en niñas preadolescentes y además con anemia ferropénica de causa no explicada, sin que hasta el momento se hayan podido demostrar los mecanismos implicados en estos casos³³.

El diagnóstico de la infección por *H. pylori* en niños puede realizarse por métodos no invasivos, como el test del aliento con urea marcada con C₁₃, métodos serológicos en suero, saliva y orina, y la determinación de antígeno de *H. pylori* en heces. Sin embargo, la endoscopia digestiva alta es imprescindible para determinar el tipo de enfermedad gastroduodenal producida por la bacteria, y además permite tomas de biopsia para examen histológico, cultivo microbiológico con estudio de sensibilidad a antibióticos usados en el tratamiento y optativamente test de ureasa rápida³²⁻³⁵.

La determinación del antígeno de *H. pylori* en las heces de los niños infectados ha aportado inicialmente una sensibilidad y especificidad altas, entre 80-90%, como método diagnóstico y de control después del tratamiento³³.

Una vez diagnosticada la infección por *H. pylori*, debe plantearse la posibilidad de tratamiento a todos aquellos pacientes que presenten síntomas gastroduodenales y enfermedad ulcerosa, y valorar si es conveniente su administración en los casos muy sintomáticos sin

patología demostrada, dado que la medicación no está exenta de efectos secundarios y, por otro lado, no está indicada una terapia indiscriminada en todos los pacientes.

El tratamiento ideal es aquel que consigue tasas de erradicación elevada, superior al 90%, con la menor duración posible para asegurar el cumplimiento y con mínimos efectos secundarios. En niños, lo mismo que en adultos, la pauta inicial a seguir es la triple terapia, que consiste en la administración combinada de dos antibióticos y un antisecretores o sales de bismuto³⁵.

Objetivos.

El propósito de este estudio es buscar la especificidad de un método no invasivo como el copro-antígeno monoclonal para el diagnóstico y seguimiento de infección por HP en pacientes asintomáticos y sintomáticos que asisten a la consulta ambulatoria del Hospital infantil del Estado de Sonora.

Pregunta de investigación.

La detección de *Helicobacter Pylori* mediante Copro-antígeno monoclonal, ¿será útil para diagnóstico de infección, identificación y seguimiento de portadores en niños y adolescentes? Considerando que la prueba registra una sensibilidad de 91% y especificidad del 94%.

Hipótesis.

Es probable que en la población pediátrica que asiste a la consulta ambulatoria del Hospital Infantil del estado de Sonora entre el 30 a 50% sean portadores o padezcan infección por HP.

Justificación.

En México se han hecho estudios de seroprevalencia en los cuales la mitad de los casos corresponden a niños. La probabilidad de infección desde el primer año de la vida es de 14 – 20 %, y de 30% de cursar asintomáticos; desconocemos en nuestro medio la prevalencia de infectados y asintomáticos, por lo tanto el empleo de un método no invasivo, además de que puede tener mejor aceptación por los encargados del cuidado de niño; ofrece la perspectiva de buena sensibilidad en la detección de HP.

Materiales y Métodos.

Tipo de Estudio

Prospectivo, observacional, transversal

Grupos de estudio

Pacientes en edades de 1 a 18 años que asisten a la consulta ambulatoria del hospital infantil, asintomáticos y con signos y síntomas que sugieran estados dispépticos específicos e inespecíficos, dolor abdominal recurrente, gastritis, duodenitis, se considerarán sujetos de estudio a todos aquellos con positividad a copro-antígeno monoclonal para HP, la inclusión de sintomáticos se hará de manera secuencial a lo largo del estudio.

Grupo testigo

Los pacientes que resulten positivos serán su propio control ya que después de su tratamiento de erradicación para HP se hará nuevo estudio de copro-antígeno, para observar permanencia o eliminación de la bacteria.

Tamaño de la muestra

Se estimará en base a la afluencia de pacientes que asisten a la consulta ambulatoria, una muestra para los diferentes grupos de edad a estudiar en una primera fase de Mayo de 2013 a Junio de 2013.

Descripción de variables

Variable independiente Infección por *Helicobacter pylori*

Descripción del estudio

Se estimará la muestra a estudiar de 22 pacientes pediátricos con un error de estimación de 5% (00.05) sujetos durante el periodo de 1 de Marzo de 2013 a 31 de Mayo de 2013. Se considerará tanto de pacientes asintomáticos como de los sintomáticos la edad, sexo, y antecedentes familiares de padres y abuelos (antecedente de gastritis e infección por HP demostrada, cáncer gástrico). A los pacientes sintomáticos que consulten por vómito, náuseas, distensión abdominal, dolor abdominal recurrente, (difuso o peri umbilical, varias veces al día, matutino y en la escuela, de corta duración sin interferencia de apetito o actividad normal), pirosis, ardor gástrico o duodenal, diarrea, hiporexia, anorexia, sangrado de tubo digestivo alto, y pérdida de peso, así como a aquellos pacientes asintomáticos considerados por edades pediátricas, se les solicitará coproparasitoscópico serie de III mediante procedimiento de Stoll, y en una muestra se determinará Coproantígeno para HP, mediante kit (Amplified IDEIATM Hp StAR) (Chislom S of Journal of Medical Microbiolgy 2004). La recolección de muestra fecal 0.1 gramos de la muestra para almacenarse a -70°C, o bien procesada de inmediato; 500 µl de heces homogenizado por 15 segundos en un vortex y centrifugado durante 5 minutos a 2500 rpm y 50 ul del sobrenadante se traslada a la micro celda y se le adicionan control positivo y negativo, y 50 µl de enzima conjugada tras lo que la micro placa se cubre e incuba entre 18 a 27 °C por 1 hora. El reactivo complejo de anticuerpo conjugado determina la presencia de antígenos de HP (complejo de emparedado), después del proceso de lavado automático para remover anticuerpos no adheridos se adicionan 100 µl de sustrato e incubado

a 20 a 30 °C por 10 minutos, se lee en espectrofotómetro a 450nm, y una densidad óptica de ≥ 0.190 es considerada positiva ^{1,9,18-20}. Los pacientes asintomáticos que resulten positivos serán vigilados y en caso de la aparición de síntomas o por antecedentes familiares de cáncer gástrico se revalorarán; a los casos con antecedentes de episodios repetitivos de gastritis o presencia de úlceras gástrica en familiares directos y de acuerdo a criterio clínico podrían recibir tratamiento de erradicación ²¹⁻²⁴.

Por razones éticas aquellos pacientes sintomáticos y con coproantígeno positivo, recibirán tratamiento con esquema de subsalicilato de bismuto, inhibidores de bomba de protones, secnidazol, claritromicina ^{1,17}. Así también los pacientes con sintomatología muy definida para infección por HP que resulten con coproantígeno negativo, serán turnados a una prueba de aire espirado con urea marcada con carbono-13 en los laboratorios del Centro de investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. La prueba de copro-antígeno se repetirá un mes posterior al tratamiento para verificar la erradicación; estos pacientes se integrarán a un grupo especial, que será motivo de otro estudio.

La prueba de la urea marcada (¹³C-UBT) es una prueba no-invasiva que utiliza un isótopo estable (carbono 13 o ¹³C) en donde se toma una muestra basal en ayuno de aire espirado en un exateiner por medio de un popote; se dosifican 50 mg de ¹³C-Urea disueltos en 125 mL de jugo de naranja para posteriormente coleccionar otras dos muestras de aire espirado a los 30 y 45 minutos. Previo a cualquiera de las tomas de muestras de aire espirado, en todos los casos, los voluntarios se cepillan los dientes con agua purificada, para reducir la influencia por HP residente en placa dentobacteriana. El análisis del ¹³CO₂ se llevará a cabo en un espectrómetro de masas de relación isotópica Finigan Breath-Mat. Para el diagnóstico de positividad a H.

pylori se tomará como criterio un aumento mayor o igual a 5 unidades δ -PDB (por encima del nivel basal) en cualquiera de los dos tiempos postdosis (20).

Criterios de inclusión

Se incluirán pacientes de las diferentes edades pediátricas a partir del año de edad, asintomáticos y también un grupo paralelo de pacientes que manifiesten vómito, dolor abdominal, timpanismo, dolor abdominal recurrente, (difuso o peri umbilical, varias veces al día, matutino y en la escuela, de corta duración sin interferencia de apetito o actividad normal) pirosis, dolor retro esternal y ardor gástrico.

Criterios de Exclusión

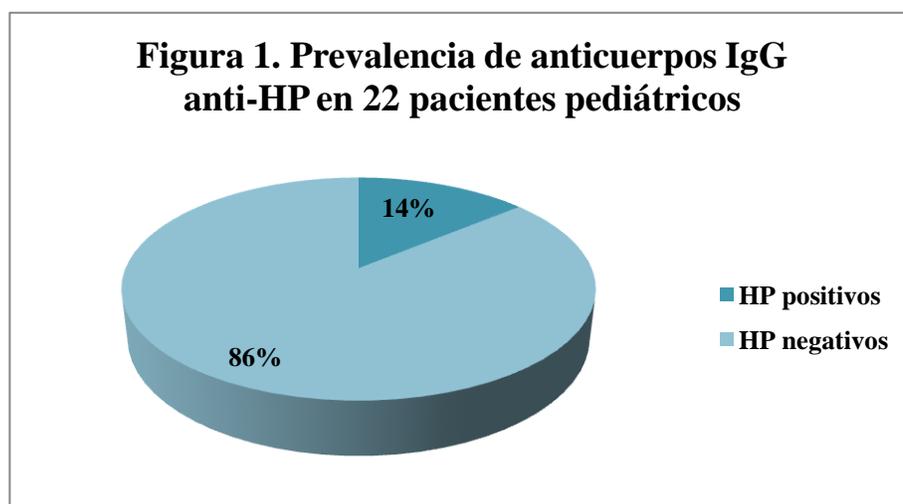
Pacientes con enfermedades crónicas, pacientes con tratamiento esteroideo o con inmunosupresores y pacientes con inmunodeficiencias, y pacientes cuyos familiares no autoricen el estudio.

Cédula de recolección de datos (se adjunta).

Incluirá identificación del paciente, domicilio, teléfono, edad, sexo, escolaridad, antecedentes de gastritis, cáncer gástrico, signos y síntomas, exploración física de los casos positivos, resultado de laboratorio (copro-antígeno), tratamiento y copro-antígeno de control postratamiento.

Resultados.

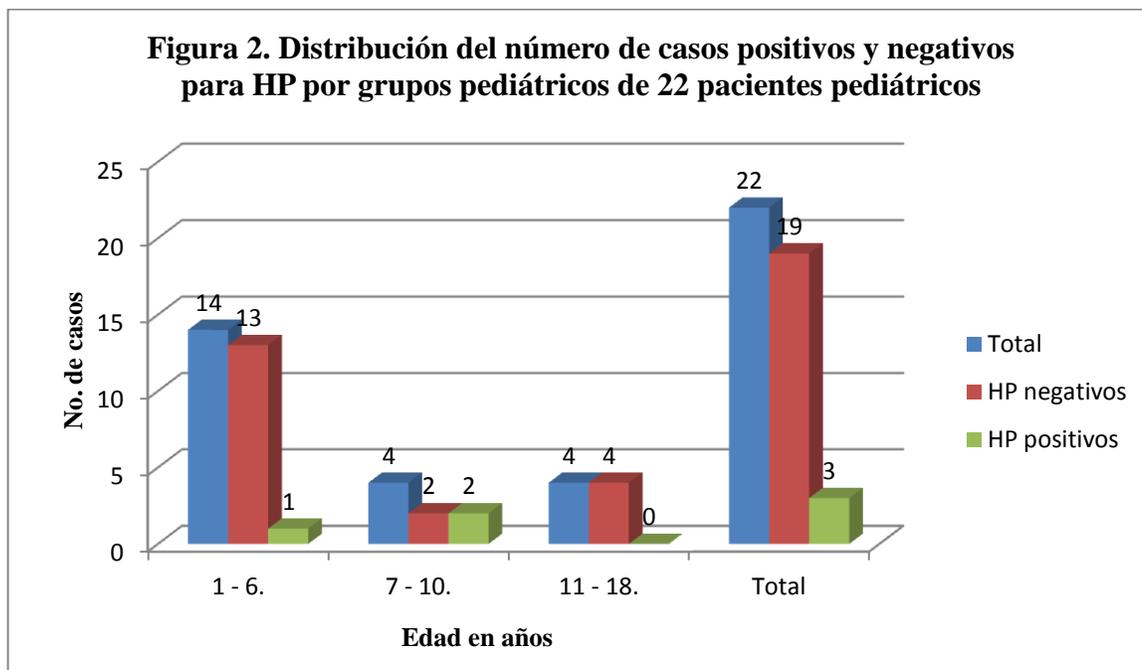
Se estudiaron 22 pacientes de los cuales 11 fueron de sexo femenino 50% y 11 de sexo masculino 50%. Del total, 3 fueron HP positivos representando una prevalencia de 14% (figura1).



Los pacientes de 1 a 6 años de edad presentaron una prevalencia de 7%, aumentó a 50% en los de 7 a 10 años, y 0% en los de 11 a 18 años (tabla 1, Gráfica 1).

Tabla 1. Distribución de la prevalencia de HP de acuerdo a grupos de edades en 22 pacientes pediátricos.

Edad (años)	No. de casos	HP positivos	Prevalencia (%)
1 – 6	14	1	7%
7 – 10	4	2	50%
11 – 18	4	0	0%
Total	22	3	13%



Se registraron síntomas en 3 pacientes con HP y en 8 sin anticuerpos (Tabla 2). La presencia de síntomas fue mayor en los pacientes sin anticuerpos anti-HP que en aquellos con infección documentada. Los síntomas gastrointestinales y su frecuencia de aparición se encuentran registrados en la Tabla 3.

Tabla 2. Síntomas digestivos y presencia de HP

Presencia de HP	Síntomas gastrointestinales		
	Total	Sí	No
Positivo	3	3	0
Negativo	19	8	11

Tabla 3. Manifestaciones gastrointestinales recurrentes en 22 pacientes pediátricos y su frecuencia de aparición.

Manifestaciones gastrointestinales	Frecuencia (%)
Dolor abdominal epigástrico	91%
Dolor abdominal periumbilical	73%
Distensión abdominal	45%
Diarrea	36%
Estreñimiento	36%
Pirosis	27%
Náuseas	27%
Vómito	27%
Hiporexia	9%
Pérdida de peso	9%
Anorexia	9%
Sangrado de tubo digestivo alto	9%

Discusión.

Aunque aún existe mucho por estudiar y aclarar acerca de la infección por HP, tenemos conceptos claros acerca de la epidemiología de este microorganismo; probablemente el más importante, es que su prevalencia depende de factores sociales, económicos y culturales de cada grupo poblacional. Los países en desarrollo presentan mayores focos de pobreza en los que existen hábitos de higiene deficientes. Ingerir alimentos sin lavarlos, el hacinamiento, y probablemente la presencia de mascotas dentro del hogar, han sido identificados como factores de riesgo para infección con HP. Moreira y col.³⁰, sugirieron que estos factores son consecuencia de una deficiente educación y dos estudios lo corroboran: en uno se evaluaron personas de bajo nivel socioeconómico con personas de nivel más alto dentro de una misma población y la prevalencia fue mayor en aquellos de bajo nivel, y en el otro se evaluaron personas de una población de baja prevalencia de HP con orígenes en un país endémico y su prevalencia fue menor que aquellos en su país de origen.^{31,32}

Por otro lado en relación a los signos y síntomas relacionados con HP, se ha identificado a este agente como una causa importante de dolor abdominal en niños de otros países⁴⁴⁻⁴⁷. En esta pequeña muestra de pacientes, hubo diferencia significativa al determinar la relación entre HP y sintomatología gastrointestinal recurrente, pero el dolor abdominal no fue la manifestación más reportada.

Un punto controversial es; si el HP debe ser investigado y erradicado de manera rutinaria, aún en pacientes asintomáticos, esto es debido a su estrecha relación con patologías gastrointestinales benignas y malignas tanto en adultos como en niños. Mientras que en Canadá y Estados Unidos se considera poco beneficioso el tamizaje^{33,34}, en la población pediátrica latinoamericana, incluyendo la mexicana, el HP es una importante fuente de

morbilidad. Su prevalencia se encuentra entre el 10 al 80% y está relacionada con cuadros de gastritis crónica y úlcera péptica^{35,36}. En el consenso latinoamericano de la infección por HP se concluyó que es recomendable la realización de estudios de prevalencia y factores asociados en cada grupo poblacional, y que el HP en Latinoamérica es un problema de salud pública que requiere planes de acción.³⁷

La utilidad de la prueba serológica en niños no está completamente definida, y a que aún existen opiniones opuestas³⁸⁻⁴². Pero existe la necesidad de una prueba diagnóstica de bajo costo y fácil realización para la investigación rutinaria de HP. La prueba serológica cumple con los requisitos, pero previo a su implementación es necesario determinar el punto de cohorte, más adecuado en cada población, para definir los resultados como positivos; además esta prueba tiene el inconveniente de su invasividad⁴³.

La prueba utilizada en este estudio inicial para la detección de HP, aunque el número de pacientes colectados es bajo, permite apreciar las bondades de su aplicación y la conveniencia de que no es invasiva, habrá que ver en lo sucesivo cuantos pacientes asintomáticos son registrados positivos, en los dos grupos, con y sin síntomas; por otro lado como parte del proyecto, se ha solicitado la prueba de la ureasa, en aquellos pacientes sintomáticos positivos, sin embargo por ahora no disponemos del resultado correspondiente. Desde luego que con la muestra estudiada, no es posible por ahora hacer inferencias respecto al comportamiento de este padecimiento, esto podrá ser permisible al tener un mayor número de pacientes, siendo este el propósito de la continuidad este trabajo.

Frente al problema de la infección por HP, es necesario ofrecer a las autoridades de salud, evidencias científicas, para la implementación de programas de estudio accesibles, para la replicación en la población general, para que se establezcan las medidas de control y las

acciones sanitarias prudentes. De esta manera se podría mejorar la calidad de vida de los niños de estratos socioeconómicos bajos.

Conclusiones.

1. La prevalencia de la infección de HP, en esta muestra, estudiada mediante coproantígeno en pacientes pediátricos que acuden a la consulta ambulatoria del Hospital Infantil del Estado de Sonora, es del 14%. Aunque se pretende reunir un mayor número de casos para corroborar esta conclusión.
2. La frecuencia de manifestaciones gastrointestinales se observó que fue mayor el dolor abdominal, siendo el dolor epigástrico el más frecuente con 91%, seguido del dolor periumbilical con 73%. Otras manifestaciones encontradas en pacientes sintomáticos fueron distensión abdominal en 45% de los pacientes, diarrea y estreñimiento en 36%, pirosis, náuseas y vómito en 27%, siendo la hiporexia, pérdida de peso, anorexia y sangrado de tubo digestivo alto, las menos frecuentes con 9%.

Anexo 1.

FORMATOS SIGNOS Y SINTOMAS

Helicobacter Pylori Signos y Síntomas

1. **Dolor abdominal recurrente** (3 episodios afectan actividad rutinaria 3 meses previos) SI_____ NO_____
2. **Dolor abdominal periumbilical, dolor epigástrico, dolor abdominal bajo que altera el patrón de defecación** SI_____ NO_____
3. **Dolor Abdominal nocturno y vómitos** SI_____ NO_____
4. **Dolor epigástrico** SI_____ NO_____
5. **Distensión abdominal, Flatulencia posprandial** SI_____ NO_____
6. **Eructos frecuentes, ardor retro esternal** SI_____ NO_____
7. **Ardor en epigastrio** SI_____ NO_____
8. **Dolor al comer** SI_____ NO_____
9. **Reflujo Gastroesofagico entre el año y 3 años** SI_____ NO_____
10. **Palidez SI__NO__ Hiporexia SI__NO__ Sangrado digestivo alto SI__NO__**

Antecedentes heredofamiliares

Abuelo Paterno

Cáncer gástrico SI__ NO__
Úlcera Gastroduodenal SI__ NO__
Gastritis SI__ NO__

Abuela Paterna

Cáncer gástrico SI__ NO__
Úlcera Gastroduodenal SI__ NO__
Gastritis SI__ NO__

Abuelo Materno

Cáncer gástrico SI__ NO__
Úlcera Gastroduodenal SI__ NO__
Gastritis SI__ NO__

Abuela Materna

Cáncer gástrico SI__ NO__
Úlcera Gastroduodenal SI__ NO__
Gastritis SI__ NO__

Padre

Cáncer gástrico SI__ NO__
Úlcera Gastroduodenal SI__ NO__
Gastritis SI__ NO__

Madre

Cáncer gástrico SI__ NO__
Úlcera Gastroduodenal SI__ NO__
Gastritis SI__ NO__

Anexo 2.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hermosillo, Sonora a _____ de _____ 2012

Por medio de la presente Sr.(a) _____
Tutor legal de _____
de _____ años y número de expediente _____
domicilio _____ teléfono _____

Declaro que el médico adscrito a la consulta ambulatoria del Hospital Infantil del Estado de Sonora, me proporcionó información, acerca de los problemas de salud y **sobre los efectos nocivos** que puede presentar mi hijo (a) cuando adquiere una infección por la bacteria *Helicobacter Pylori*; me ha comunicado que puede manifestar dolor al alimentarlo, regurgitaciones, vómito, reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, gastritis y además desarrollar úlceras en estómago y la primera porción del intestino delgado; también me informó, que en el Hospital Infantil, en conjunto con la Universidad de Sonora, y el Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD), han iniciado un estudio de investigación en el que con una muestra simple de excremento, se detecta la bacteria y sirve para conocer cuántos de los niños que asisten al hospital se encuentran infectados y diagnosticar oportunamente la enfermedad. Una vez que se me ha explicado lo anterior, he decidido voluntariamente que mi hijo(a) participe en este estudio y continuar en el mismo. En el entendido de que puedo también retirarlo en cualquier momento sin ninguna explicación.

En vista de que la bacteria ha sido detectada en _____ que es mi hijo(a), me han explicado la necesidad de tomar muestras de excremento para análisis, por lo menos en dos ocasiones distintas; y de ser necesario se hará también una prueba de urea en aliento, para esta se dará una solución especial de 50 mg de ¹³C-Urea disueltos en 125 ml de jugo de naranja natural y se administran por vía bucal, para posteriormente coleccionar otras dos muestras de aire en el aliento a los 30 y 45 minutos. La urea utilizada tiene una marcación que será absorbida por la bacteria y si es positiva eliminará bióxido de carbono (CO₂) que detectaremos en el aliento del niño(a). Este método está aprobado y es de uso común en los laboratorios y sirve para identificar la bacteria en estómago. Por el tipo de estudios que se realizarán se me ha informado también que no existen riesgos para mi hijo(a) y que la detección oportuna de una infección de este tipo evita las complicaciones como reflujo, gastritis y úlceras en el estómago y en la primera porción del intestino delgado; por otro lado los exámenes especiales no tendrán costo para mí y la información que se obtenga de este estudio será confidencial. Así mismo, me será proporcionada una copia de este consentimiento y estaré en contacto con el investigador para cualquier duda o aclaración. Por lo tanto:

Autorizo a la **Dra. Verónica Castillo**, quien interviene como investigadora en este estudio titulado: **Detección y seguimiento en pacientes pediátricos sintomáticos y asintomáticos portadores de *Helicobacter pylori* mediante copro-antígeno monoclonal** para que realice los estudios de laboratorio de excremento y en el aliento, y de sangre si fuera necesario en _____ quien es menor de edad, en el entendido de que se tiene como finalidad identificar alteraciones o complicaciones relacionadas con esta bacteria que infecta el estómago, .

Se me ha informado también que los resultados que se obtengan me serán comunicados en el curso de los controles siguientes en la consulta externa del Hospital Infantil del Estado; Así mismo, autorizo a que le administre el tratamiento indicado de acuerdo a los resultados obtenidos, siendo éste el aceptado y quedo enterado(a) de que **no se le aplicará ningún medicamento experimental de ninguna clase.**

Firma del tutor

Testigo _____

Testigo _____

Dra. Verónica Castillo Montoya

Anexo 3.

**Protocolo Helicobacter pylori
Cédula de Recolección de Datos**

Nombre: _____ Edad: _____

Sexo: Masculino Femenino

Domicilio: _____ Tel: _____

Escolaridad: Kinder Primaria Secundaria

Antecedentes familiares de gastritis: _____

Antecedentes familiares de cáncer gástrico: _____

Signos y Síntomas: _____

Exploración Física (casos positivos): _____

Resultados de laboratorio: _____

Tratamiento: _____

Resultados de laboratorio post-tratamiento: _____

Referencias.

1. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranet S, et al. Evidence-based Guidelines from ESPAGHAN and NASAPGHAN for Helicobacter Pylori infection in children. *JPGN* 2011; 53(2):230-243
2. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. Helicobacter pylori infection in children: consensus statement. European Paediatric Task Force on helicobacter Pylori. *JPGN* 2000;30(2) 207-213
3. Azevedo NF, Huntington J, Goodman KJ. The epidemiology of helicobacter Pylori and public health implications. *Helicobacter* 2009;14,Suppl 1: 1-7
4. Smith SI, Oyedeji KS, Goodluck HA, Fowora MA, Anomneze E, Lesi OA. The use of Helicobacter pylori Stool antigen for the diagnosis of Helicobacter pylori in Lagos, Nigeria. *West Indian Med J* 2011; 60(1) 33-35
5. Pourakbari B, Mirsalehian A, Maleknjad P, Mamishi S, Azhdarkoshh, Daryani NE. Evaluation of a new antigen for diagnosis of helicobacter pylori infection in stool of adult and children. *Helicobacter* 2011; 16: 42-46
6. Selgrad M, Kandulski A, Malfertheiner. Helicobacter pylori: diagnosis and treatment. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 549-556
7. McNulty C A, Lehours P, Megraud F. diagnosis of helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2011; 16(Suppl.1): 10-18
8. Leal- Herrera Y, Cedillo- Rivera R, Simón A, Velazquez JR, Flores LL, Torres J. Utility of stool antigen-based test for the diagnosis of helicobacter pylori infection in children *JPGN* 2011;52(6):718-728.

9. Raguza D, Machado RS, Ogata KS, Granato CF, Patricio FRS, Kawakami E. Validation a monoclonal stool antigen test for diagnosing Helicobacter Pylori Infection in young children. *JPGN*. 2010;50(4):400-403.
10. Calva-Rodriguez R. Helicobacter Pylori y su importancia en pediatría. En *PAC-Pediatría V. Editorial Intersistemas México* 2007;3:133-171.
11. Santos SI, Boccio J, Davidsson L, Hernandez- Triana M, Huanaca- Sardina E, et al. Helicobacter pylori is not associated with anaemia in Latin America: results from Argentina, Brazil, Bolivia, Cuba, México and Venezuela. *Public Health Nutr* 2009;12(10):1862-1870.
12. Leal-Herrera Y, Torres J, Pérez- Pérez G, Gómez A, Monath T, Tapia- Conyer R, Muñoz O. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60(4): 587-592.
13. Bosques- Padilla FJ, Tijerina- Menchaca R, Perez- Perez GI, Flores- Gutierrez JP, Garza- Gonzalez E. Comparison of helicobacter pylori prevalence symptomatic patients in Northeastern Mexico with the rest of the country: Its association with gastrointestinal disease. *Arch Med Res* 2003; 34:60-63.
14. Sykora J, Rowland M. Helicobacter pylori in pediatrics. *2011;16(Suppl.1):59-64*.
15. Córdova-Espinoza MA, González- Vázquez R, Morales- Méndez I, Ruelas- Vargas C, Giono- Cerezo S. Detecxtion of glmM Gene in helicobacter pylori isolates with a novel primer by PCR. *J Clin Microbiol* 2011;49(4):1650-1652.
16. Fernandez- Tilapa G, Axinecuilteco-Hilera J, Giono-Cerezo S, Martínez- Carrillo DN, Illades-Aguiar B, Román –Román R. vacA genotypes in oral cavity and helicobacter pylori seropositivity among adults without dispepsia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16(2): 75-80.

17. Sotelo-Cruz N, Beltrán-Chávez O. Problemas clínicos. El intrincado diagnóstico etiológico de gastritis en niños. *Rev MexPediatr* 2010;77(5):194-198.
18. Chilsom SA, Watson CL, Teare LE, Saverymuttu S, Owen R. Non- invasive diagnoses of *Helicobacter pylori* infection in adult dyspeptic patients by stool antigen detection: does the rapid immunochromatography test provide a reliable alternative to conventional ELISA Kits. *J med Microbiol* 2004;53:623-627.
19. You JHS, Lee KKC, Ho SSS, Sung JJY, Kung NSS, Yung M, et al. Economics analysis of four triple regimens for the treatment of *Helicobacter pylori*-related peptic ulcer disease in-patient and out-patient settings in Hong Kong. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;15:1009-1015.
20. Barrado A, Preston T, Slater C, Zubilliaga M, Miranda-da-Cruz B, Mokhtar N, Zednik M, Valencia ME, y Boccio J. The Usefulness of stable isotopes in nutrition and human health: the application of mass spectrometry and ¹³C-breath tests to detect *Helicobacter pylori* infection. *Arch Lat Nutr* 2004; 54 (Supl 2): 27-42.
21. Cervantes DT, Fisbach LA, Goodman KJ, Phillips CV, Cheen S, Brousard SC. Exposure to *Helicobacter pylori*-positive siblings and persistence of *Helicobacter pylori* infection in early childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:481-485.
22. Cohen D, Shoham O, Orr n, Muhsen K. An inverse and independent association between *Helicobacter pylori* infection and incidence of shigellosis and other diarrheal disease, *Clinical Infectious Disease* 2012;54: e35-42.
23. Azevedo NF, Huntington J, Goodman KJ, The epidemiology of *Helicobacter pylori* and public health, *Helicobacter* 2009;14 (Suppl.1):1-7.

24. Torres J, Leal Y, Perez G, Gomez A, et al. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in México. *J Infect Dis* 1998;178:1089-1094.
25. Nomura A, Stemmerman GN, Chyou PH, Kato I, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991;325:1132-1136.
26. Parsonett J, Friedman GD, Vandersteen DP. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-1131.
27. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991;302:1302-1305.
28. *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of twelve case-control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;49:347-353.
29. International Agency of Research on Cancer, editor. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*, Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans, Lyon, Intern Agency Res Cancer. 1994:84-88.
30. Moreira Ed Jr, Santos RS, Nassri VB, et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children: is education a main determinant? *Epidemiol Infect* 2004;132(2):327-35.
31. Bener A, Uduman SA, Ameen A, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among low socioeconomic workers. *J Commun Dis* 2002;34(3):179-84.

32. Fishbacher CM, Blackwell CC, Bhopal R, et al. Serological evidence of *Helicobacter pylori* infection in UK South Asian and European populations: implications for gastric cancer and coronary heart disease. *J Infect* 2004;48(2):168-74.
33. Sherman P, Hassal E, Hunt RH, et al. Canadian *Helicobacter* Study Group consensus conference on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Can J Gastroenterol* 1999;13:553-9.
34. Imrie C, Rowlan M, Bourke B, Drumm B. Is *Helicobacter pylori* infection in childhood a risk factor for gastric cancer? *Pediatrics* 2001;107(2):373-80.
35. Torres J. Epidemiologic and clinical aspects of *Helicobacter pylori* infection in children. *Rev Gastroenterol Mex* 2000;65(Suppl 2):13-9.
36. Gómez NA, Arriaga W, Camacho F, et al. *Helicobacter pylori* en pacientes con gastritis y úlcera gástrica. *Acta Gastroenterol Latinoamer* 1995;25:91-6.
37. Corti RE. Recomendaciones y conclusiones del consenso latinoamericano de la infección por *Helicobacter pylori*. III° Simposio Internacional de Patología Gastroduodenal - Neuquén, Abril del 2000
38. http://www.caded.org/helicobacter_pylori.htm#recomendacioneshp.
39. Roggero P, Bonfiglio A, Luzzani S, et al. *Helicobacter pylori* stool antigen test: A method to confirm eradication in children. *J Pediatr* 2002;140:775-7.
40. Braden B, Posselt HG, Ahrens P, et al. New Immunoassay in Stool Provides an Accurate Noninvasive Diagnostic Method for *Helicobacter pylori* Screening in Children. *Pediatrics* 2000; 106(1): 115-117

41. Steinberg EB, Mendoza CE, Glass R, et al. Prevalence of infection with waterborne pathogens: a seroepidemiologic study in children 6-36 months old in San Juan Sacatepequez, Guatemala. *Am J Trop Med Hyg.* 2004 ;70(1):83-8.
42. Goel N, Sherwal BL, Patwari AK, et al. Evaluation of invasive non-invasive diagnostic modalities for helicobacter pylori infection in children. *Indian Pediatr* 2003;40(2):141-6.
43. Gómez NA, Rojas JE, Arévalo CA. Importancia de los anticuerpos IgG como indicadores de prevalencia del Helicobacter pylori en población de alto riesgo. *GEN* 1997;51(3):215-8
44. Bow, Marshall BJ. Accurate Diagnosis of Helicobacter pylori: Serologic Testing. *Gastroenterol Clin* 2000; 29(4): 853-862.
45. Ramírez JA, Zamora E, Cervantes R, et al. Eliminación de Helicobacter pylori en pacientes con dolor abdominal recurrente con la administración simultánea de ranitidina, subsalicilato de bismuto y claritromicina. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1996;26:281-3.
46. Vithayasain. Childhood Helicobacter pylori infection, clinical presentations, endoscopic, histologic features and results of treatment. *J Med Assoc Thai* 2003;86 (Suppl 3):S600-4.
47. Nijevitch AA, Shcherbakov PL. Helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms in school children in Russia. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(5):490-6.
48. Ukarapol N, Lertprasertsuk N, Wongsawasdi L. Recurrent abdominal pain in children: the utility of upper endoscopy and histopathology. *Singapore Med J* 2004;45(3):121-4.