



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

**MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA HELICOBACTER PYLORI UTILIZADOS EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO DEL 2015 A MARZO
DEL 2018**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. GEORGINA OSORNO DÍAZ

TUTOR

DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS

COTUTORA

DRA. CAROLINA ROMO GONZÁLEZ

ASESOR METODOLÓGICO

DR. JUAN BURGUEÑO FERREIRA

CIUDAD DE MÉXICO, 2019





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.

**“MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA HELICOBACTER PYLORI UTILIZADOS
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO DEL 2015 A MARZO
DEL 2018”**



DR. JOSE N. REYES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

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



DR JAIME ALFONSO RAMÍREZ MAYANS
TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA



DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS
TUTOR DE TESIS



DRA. CAROLINA ROMO GONZÁLEZ
COTUTOR

ÍNDICE

Contenido	Página
1. ANTECEDENTES.....	4
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
2.1 Pregunta de investigación.....	14
3. JUSTIFICACIÓN.....	14
4. OBJETIVOS.....	15
4.1 Objetivo general.....	15
4.2 Objetivo específico.....	15
5. CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	15
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	15
5.1 Población de estudio.....	15
5.2 Ubicación del estudio.....	16
5.3 Procedimiento.....	16
5.4 Criterios de selección.....	16
5.5 Variables.....	16
5.6 Análisis estadístico.....	16
6. RESULTADOS.....	17
7. DISCUSIÓN.....	21
8. CONCLUSIÓN.....	23
9. BIBLIOGRAFÍA.....	23
10. ANEXOS.....	27

Pregunta de investigación.

¿Cuáles son los métodos diagnósticos para *Helicobacter pylori* utilizados en el Instituto Nacional de Pediatría de enero del 2015 a marzo del 2018?

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

1.1.1 Introducción

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) se descubrió en 1982, es un microorganismo responsable de la infección bacteriana más frecuente y persistente en todo el mundo.(1) Se ha establecido que el ser humano es el único reservorio natural establecido para *H. pylori*, la infección por este organismo se adquiere durante la primera década de la vida, especialmente en menores de 5 años y, a menos que se erradique, causa una infección bacteriana crónica.(1,2)

La adquisición de infección por *H. pylori* en niños varía según la raza o etnia, las condiciones de vida y usualmente asociado con el estatus socioeconómico de la familia y ubicación geográfica. El contacto directo de persona a persona ha sido considerado durante mucho tiempo como un modo importante de transmisión. Rowland *et al.* demostraron que la infección materna era un factor de riesgo independiente para la infección infantil por *H. pylori*. Una vez adquirida, la infección persiste y puede o no producir enfermedad gastroduodenal. La enfermedad con úlcera péptica, gastritis erosiva o duodenitis es asociada a dolor abdominal y dispepsia en niños mientras que en ausencia de estas lesiones en mucosa la asociación es discutible.(3)

1.1.2 Epidemiología

Se sabe que más de la mitad de la población mundial está infectada con *H. pylori*, a nivel mundial se estima una prevalencia hasta del 90%, no obstante en países desarrollados es menor al 40%, excluido Japón. La proporción de infección por *H.*

pylori adquirida por los niños varía de 30 a 50% en los países en vías desarrollo, en comparación con los países desarrollados, con una prevalencia baja del 1-12%.(1,2) Esto puede explicarse por la mala higiene y el saneamiento, el bajo nivel socioeconómico y las condiciones de hacinamiento, que aumentan el riesgo de infección.(4)

En México, la tasa de infección aumenta directamente con la edad, en los niños menores de 4 años se encuentra en un 24,5%, aumentado hasta 65% en los adolescentes.(5) En un estudio realizado en el norte de México, la tasa de infección en población abierta de 15-19 años fue del 50% (6), mientras que en los estados del sur de México donde los índices de pobreza son más altos que en el norte de México, la prevalencia alcanzó hasta el 86.1% (7).

1.1.3 Factores de riesgo para la infección

Además del nivel socioeconómico, la co-infección entre los familiares con quienes convive el paciente, el nivel de educación de los padres y un mayor número de hermanos fueron los principales factores que influyeron en la positividad de H. pylori en los niños.(8)

1.1.4 Fisiopatología

El H. pylori es una bacteria Gram negativa en forma espiral, que mide aproximadamente 3,5 micras de longitud y 0,5 micras de ancho, de crecimiento lento, que coloniza la mucosa gástrica.(9)

El H. pylori después de la ingestión, coloniza la mucosa gástrica, se adhiere e invade las células epiteliales gástricas. El cuerpo humano cuenta con barreras para evitar la colonización, como lo son la acidez gástrica, la motilidad, la disponibilidad de nutrientes y la respuesta inmunitaria del huésped; sin embargo el H. pylori se ha adaptado notablemente a muchas de estas barreras, ya que dentro de las características del microorganismo encontramos la presencia de dos a siete flagelos unipolares que mejoran su movilidad a través de soluciones viscosas, además de

caracterizarse bioquímicamente como catalasa, oxidasa y ureasa positiva. Se sabe que 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.(2)

De acuerdo al sitio de infección puede ocasionar diferentes cuadros, la infección a nivel antral causa hipergastrinemia al reducir la producción de somatostatina de las células D y al aumentar la producción de gastrina de las células G; lo que induce a metaplasia gástrica. La afección predominante en cuerpo o pangastritis se asocia con una reducción de la producción de ácido y predispone a la úlcera gástrica y adenocarcinoma gástrico. El grado de infiltración gástrica por neutrófilos también se correlaciona con desarrollo de ulceraciones gastroduodenales, y esto depende de la liberación de mediadores inflamatorios dañinos que favorece el progreso de atrofia, metaplasia intestinal y eventualmente carcinoma gástrico o rara vez, debido a la estimulación inmune persistente del tejido linfoide gástrico, linfoma.(9)

1.1.3 Cuadro clínico

En los niños, los síntomas clínicos de la infección *Helicobacter* son inespecíficos y poco expresados debido a su corta edad. La mayoría de los síntomas incluyen irritabilidad, dolor abdominal generalizado o dolor abdominal escasamente localizado, ya que los niños pequeños a menudo tienen dificultad para describir sus síntomas.(10) La infección con *H. pylori* se asocia con gastritis crónica tanto en niños como en adultos. La infección por este microorganismo juega un papel causal en el desarrollo de úlceras duodenales y gástricas, y debe ser erradicada cuando se detecta en tales situaciones. La presencia de úlcera péptica es rara en niños.(11)

Numerosos estudios no han demostrado relación entre los síntomas de reflujo y la infección por *H. pylori*. Se ha reportado manifestaciones extraintestinales entre las

que se menciona la anemia por deficiencia de hierro, por lo que se han propuestos ciertos mecanismos como el sangrado gastrointestinal crónico debido a gastritis, erosiones o ulceración, así como los niveles de acidez gástrica y ácido ascórbico gástrico que junto con la hipoclorhidria podría afectar la biodisponibilidad de hierro.(2)

En un estudio realizado en España de 74 paciente con H. pylori con edades menores de 16 años, el síntoma más frecuente fue el dolor abdominal recurrente en el 84,6%. Entre ellos, el 54.5% eran mujeres y solo cinco niños eran menores de 5 años. Cuatro pacientes tenían anemia por deficiencia de hierro refractaria y ninguno tenía úlcera péptica.(10)

1.1.4 Diagnóstico

Los métodos de diagnóstico para detectar la infección por H. pylori son diversos, y la elección de uno u otro método depende de varios factores, como la disponibilidad de pruebas de diagnóstico, la necesidad de realizar una panendoscopia, el costo, la accesibilidad, las ventajas y desventajas de cada método y la edad de los pacientes. Las pruebas diagnósticas se agrupan como pruebas invasivas y no invasivas. Las pruebas invasivas van a requerir de un tejido obtenido durante la panendoscopia. Estas pruebas son la evaluación histológica, cultivo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la prueba rápida de ureasa. Los métodos no invasivos consisten en la prueba de antígeno de heces, prueba de aliento de urea marcada y análisis de sangre para la detección de antígenos de H. pylori o anticuerpos anti H. pylori.(1,2,12)

Cada método ha sido asociado con ventajas y desventajas. Sin embargo, una sola prueba no lo suficientemente confiable y no proporciona datos precisos como para usarse como estándar de oro para determinar la infección por H. pylori entre los niños. En consecuencia, se sugiere obtener resultados de al menos dos pruebas para determinar la infección por H. pylori en niños.(1,2,13,14)

1.Técnicas invasivas

-Prueba rápida de ureasa

El test de la ureasa es un método cualitativo, simple, barato, disponible y relativamente rápido para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*. Se realiza colocando la pieza de biopsia en un tubo con urea que además contiene un indicador de cambio de pH. Si la muestra presenta actividad ureásica (provocada por la bacteria), se hidroliza la urea y se forman iones de amonio, los cuales aumentan el pH de la solución, produciendo el cambio de color. El tiempo necesario para que la prueba sea positiva depende de la concentración de bacterias y la precisión depende de la densidad de *H. pylori* en la muestra de biopsia, que generalmente es menor en niños que en adolescentes y adultos. La mayoría de las pruebas de ureasa comercialmente disponibles se volverán positivas dentro de las 2-3 h, pero es mejor mantener las que parecen negativas durante 24 h, independientemente de la edad.(2,10,15)

Se ha informado que el test de ureasa tiene poca sensibilidad, especialmente cuando la densidad de la bacteria es baja, cuando hay ingesta reciente de antibiótico, inhibidor de bomba de protones (IBP) ó en pacientes con aclorhidria, provocando un falso-negativo.(9,16) Las pruebas comerciales tienen especificidades superiores al 95% al 100%, pero su sensibilidad es ligeramente menor (aproximadamente del 85% al 95%).(17)

-Histología

La histología se ha propuesto como el método estándar para el diagnóstico, ya que proporciona información crítica relacionada con la mucosa, además de diagnosticar la infección, muestra las lesiones asociadas (por ejemplo, presencia y gravedad de inflamación, metaplasia intestinal, atrofia glandular, displasia y neoplasia). (1,18) Varios estudios han recomendado recolectar biopsias tanto del antro como del cuerpo, sin embargo se conoce que el estándar de oro para la recolección de las biopsias gástricas es el sistema de clasificación de Sydney actualizado, el cual

indica la toma en 5 sitios diferentes (pared anterior del cuerpo, pared posterior del cuerpo, incisura angularis, curvatura mayor y curvatura menor distal al antero).(19)
El análisis de menos muestras de biopsia que las recomendadas puede llevar a una subestimación de la presencia de H. pylori, error de muestreo y falsos negativos.(13)

La precisión del diagnóstico histológico de la infección por H. pylori se puede mejorar utilizando tinciones especiales o tinciones inmunes específicas. Una tinción de hematoxilina y eosina (H & E) de rutina detecta H. pylori e inflamación (gastritis). Cuando esta tinción ha producido resultados no concluyentes se puede contar con tinciones especiales como las tinciones de Warthin-Starry, Giemsa, azul de toluidina, naranja de acridina, McMullen, Genta, Dieterle y Romanouski, o métodos inmunoquímicos (1,15). Las pautas actuales sugieren que se utilicen al menos 2 técnicas de tinción diferentes en el tejido biopsiado: H & E para evaluar las células inflamatorias y tinción de Giemsa o Genta para detectar H. pylori.(20)

Un estudio que incluyó un análisis de lesiones histopatológicas en 96 niños brasileños con infección por H. pylori mostró que la infección se identificó en el 51.8% de los niños. Dentro de los hallazgos que encontraron fue gastritis activa crónica moderada a severa en el antro (70.5%) y en el cuerpo (45.2%), observándose una gastritis más severa en el antro que en el cuerpo($P < 0.05$). (21)

La sensibilidad y la especificidad de la histología para el diagnóstico de la infección por H. pylori varían de 53% a 90%, dependiendo de la experiencia del patólogo y la densidad de la colonización. La sensibilidad de la histología puede disminuir en pacientes con hemorragia por úlcera péptica aguda, algunos medicamentos como los antibióticos, el bismuto y en pacientes en tratamiento con IBP debido a la migración proximal de H. pylori del cuerpo al antro. Incluso en ausencia de uso de IBP, la densidad de H. pylori puede variar en diferentes sitios y la interpretación, el costo de las tinciones especiales es bastante alto, además de requerir personal capacitado para la interpretación de las biopsias.(2,22)

-Cultivo

El cultivo bacteriano hasta el momento es considerado el estándar de oro y el método más específico para diagnosticar *H. pylori*.(9) Típicamente tiene una sensibilidad superior al 90% y una especificidad del 100% cuando se realiza en condiciones óptimas.(23)

H. pylori es muy delicado y necesita ser cultivado tan pronto como sea posible después del muestreo(1). La identificación positiva de *H. pylori* se basa en características morfológicas y reacciones positivas de catalasa, oxidasa y ureasa (24). La cantidad de la biopsia necesaria para diagnosticar la infección por *H. pylori* es motivo de controversia. Una sola muestra de biopsia tomada del antro (a 2 cm del píloro) proporciona buena sensibilidad, pero no la suficiente para un diagnóstico confiable, esto es condicionado a que *H. pylori* puede tener una distribución irregular, y cuanto más muestras de biopsia se analizan, incrementa la posibilidad de detección. La recomendación es, por lo tanto, tomar dos muestras de biopsia del antro, así como dos muestras de cuerpo anterior y posterior. El tejido debe colocarse en un recipiente con algunas gotas de solución salina, esta preparación permitirá pruebas de cultivo y sensibilidad a los antibióticos. Si bien el cultivo bacteriano tiene una alta especificidad, tiene desventajas ya que el *H. pylori* es difícil de cultivar y los resultados dependen de la experiencia del microbiólogo, la calidad del espécimen y el uso de medios de transporte.(25,26) Además, el cultivo es relativamente difícil de realizar, costoso, consume mucho tiempo y necesita medios especiales.(9)

Generalmente no se considera un método de diagnóstico de rutina y no está disponible en la mayoría de las instituciones médicas en todo el mundo. Sin embargo, dado el aumento en las tasas de resistencia a los antibióticos, especialmente a la claritromicina y el metronidazol, sería deseable que más laboratorios pudieran realizar el cultivo y la prueba de susceptibilidad antes de que ocurran 2 fallas de tratamiento.(1)

- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Esta prueba permite identificar *H. pylori* en muestras pequeñas que tienen pocas bacterias presentes. No requiere ningún suministro especial de procesamiento o transporte, se puede realizar en muestras obtenidas por métodos invasivos (biopsias) y no invasivos (como jugos gástricos, contenido gástrico, saliva, heces, etc.).(2)

Se utiliza para identificar diferentes genotipos bacterianos. Es útil utilizarlo en las muestras que ya no se pueden cultivar con éxito debido al transporte prolongado o en los casos en que el aislamiento de *H. pylori* no es factible como resultado de la contaminación.(1)

Un inconveniente considerable de la PCR es que puede detectar segmentos de ADN de bacterias muertas en la mucosa gástrica de los pacientes después del tratamiento; en consecuencia, puede producir resultados falsos positivos.(12)

2. Técnicas no invasivas

-Prueba del aliento

La prueba del aliento es una técnica confiable y ampliamente utilizada para confirmar o monitorear la terapia de erradicación.(2) Se basa también en la actividad de la ureasa de *H. pylori*, pero en este caso con urea marcada. Como resultado de la ingestión de una suspensión de urea marcada con C13 o C14, ocurre la hidrólisis de la urea y se forma anhídrido carbónico que se absorbe en los tejidos, se difunde a la sangre, es transportado a los pulmones y de allí es exhalado a través del aliento.(29) La cantidad de CO₂ marcado que se exhala está en relación directa con la intensidad de la hidrólisis de la ureasa del microorganismo y, por tanto, con la presencia de *H. pylori*.(30)

La prueba del aliento cuenta con sensibilidad y especificidad alta, tanto en pacientes que no han sido tratados previamente, como en aquellos que sí han recibido un

tratamiento erradicador.(31) Sin embargo, tiene menos precisión para la detección de la infección por H. pylori en bebés y niños.(1,5) Se considera la mejor prueba de detección en niños de 5 años en adelante y puede ser aceptado como un "estándar de oro", si la endoscopia no se realiza de forma rutinaria. Pueden aparecer resultados falsos negativos en pacientes que recientemente han recibido compuestos de bismuto, agentes antibióticos, agentes antisecretores de ácido gástrico o atrofia gástrica.(32)

-Serología

Las pruebas serológicas son cualitativas, comúnmente usadas para detectar anticuerpos IgG, IgA o IgM contra la infección por H. pylori, y se aceptan como métodos de diagnóstico no invasivo de primera línea en adultos con sospecha de infección por H. pylori en Europa.(33) Sin embargo, la serología no indica si la infección está activa o no.(33) En general, no se pueden utilizar ensayos serológicos por sí solos en adolescentes y niños para diagnosticar la infección por H. pylori. No se pueden usar para observar el éxito de la terapia de erradicación ya que la sensibilidad y especificidad para la determinación de anticuerpos (IgG o IgA) para H. pylori en niños difieren comúnmente.(34) Una prueba de IgG positiva puede resultar varios meses o incluso años después de la infección y no es confiable para el diagnóstico o los resultados del tratamiento.(2)

-Detección de antígenos en heces fecales

La detección de antígenos de H. pylori en heces fecales, mediante técnicas inmunoenzimáticas, se ha empleado para el diagnóstico inicial de la bacteria y para confirmar la erradicación de la misma después del tratamiento.

Su sensibilidad y especificidad dependen de los tipos de prueba comercial utilizada, el estado del tratamiento, el valor de corte y la interpretación de resultados débilmente positivos.(35)

1.1.5 Tratamiento

La infección por *H. pylori* es una enfermedad tratable. La erradicación de la infección previene la recurrencia de la úlcera. Si se visualizan erosiones, úlceras o cicatrices durante la endoscopia superior, se deben tomar biopsias para identificar la presencia de infección por *H. pylori*.(12)

La controversia se encuentra en si se debe tratar o no tratar a pacientes con infección por HP, debido a la alta prevalencia de esta infección en niños sanos.(36)

Montes *et al.* mostraron la remisión de los síntomas con la erradicación de HP y que esta mejora se mantuvo durante al menos 3-6 meses (aproximadamente el 60% de estos pacientes se pudo volver a evaluar a los 12 o más meses y la remisión de los síntomas persistió en todos).(10)

Buonavolonta *et al.* observaron que no hubo auto-erradicación de HP en niños infectados y que la inflamación crónica aumentó en aquellos con gastritis asociada con HP no tratada. Por lo antes mencionado, se recomiendan que dichos niños sean tratados para prevenir el linfoma MALT, el cáncer gástrico y otras enfermedades asociadas con HP en la edad adulta.(37). Sin embargo las pautas de ESPGHAN / NASPGHAN establecen que cuando la infección de HP se detecta mediante métodos basados en la biopsia en ausencia de enfermedad de úlcera péptica, puede no darse tratamiento, por las altas tasa de resistencia a antibióticos que se está observando(12). Un informe reciente describió las tasas de resistencia a antibióticos en una población pediátrica de niños y adolescentes brasileños. Este estudio analizó 77 aislamientos clínicos de *H. pylori* obtenidos de pacientes sin tratamiento de erradicación previo para la infección por *H. pylori* y 6 cepas de pacientes en los que el tratamiento de erradicación anterior había fallado. El estudio informó una tasa de resistencia global del 49,3%, con un 40% de cepas resistentes al metronidazol y un 19,5% a claritromicina. Dadas estas tasas de resistencia, es aconsejable el uso de antibiogramas para guiar el tratamiento.

La combinación de un IBP junto con claritromicina y amoxicilina se consideraba el tratamiento de primera elección. Actualmente, el tratamiento para mejorar la eficacia debe combinar tratamientos cuádruples y una extensión de la duración hasta los 14 días en todos los tratamientos empíricos de primera línea y rescate. (38)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por *H. pylori* tiene una alta prevalencia en países subdesarrollados, en nuestro país los estudios en población pediátrica refieren un incremento en prevalencia en comparación a países desarrollados^{5,6,7}. Para su diagnóstico se han utilizado pruebas no invasivas (prueba de antígeno de heces, prueba de aliento de urea y prueba de sangre) e invasivas (histología, prueba de ureasa rápida, cultivo microbiológico y PCR). Sin embargo, se ha comprobado que una sola prueba no es lo suficientemente confiable y no proporciona datos precisos para determinar la infección por *H. pylori* entre los niños. En nuestro hospital no se hacen de rutina pruebas directas o invasivas en búsqueda de *H. pylori*, por lo que suponemos que un número importante de pacientes pueden subdiagnosticarse. Por lo anterior el Servicio de Gastroenterología y Nutrición ha decidido trabajar con el laboratorio de bacteriología experimental para realizar cultivo y PCR de *H. pylori*. Hasta el momento se han estudiado 112 pacientes, pero no se han reportado los hallazgos hasta el momento. Por lo anterior consideramos de suma importancia describir de forma retrospectiva dichos resultados.

2.1 Pregunta de investigación

¿Cuáles son los métodos diagnósticos para *Helicobacter pylori* utilizados en el Instituto Nacional de Pediatría de enero del 2015 a marzo del 2018?

3. JUSTIFICACIÓN

Hoy en día en nuestro país no existe evidencia sobre una guía de auxiliares diagnósticos, que nos indique qué prueba se debe realizar en cada paciente, por lo que este estudio propone describir cuales son los métodos diagnósticos para

Helicobacter pylori utilizados en el Instituto Nacional de Pediatría de enero del 2015 a marzo del 2018, con el fin de realizar en un futuro un estudio prospectivo que nos indique cuál es la mejor prueba diagnóstica.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Primario

- Describir los métodos diagnósticos para Helicobacter pylori utilizados en el Instituto Nacional de Pediatría de enero del 2015 a marzo del 2018.

4.2. Objetivos Secundarios

-Describir los resultados positivos para Helicobacter pylori obtenidos en el estudio anatomopatológico así como por cultivo y PCR.

-Describir los resultados positivos para Helicobacter pylori por test de ureasa y prueba de aliento

5. CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Diseño del estudio:

Por su finalidad es un estudio descriptivo.

Por su secuencia temporal es un estudio transversal.

Por su control de asignación es un estudio observacional.

Por su inicio en relación a la cronología de los hechos es un estudio retrospectivo.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1. Población de estudio

Pacientes pediátricos con síntomas gastrointestinales que fueron sometidos a panendoscopia en búsqueda de infección por Helicobacter pylori con edades de 0 a 18 años de edad, en el Instituto Nacional de Pediatría.

6.2 Ubicación del estudio

Instituto Nacional de Pediatría, Unidad Diagnóstica en Gastroenterología Pediátrica Integral del Servicio de Gastroenterología y laboratorio de bacteriología experimental.

6.3 Procedimiento

Para el desarrollo del proyecto se diseñó la siguiente estrategia:

Se diseñó una hoja de recolección de datos, se utilizó el programa SPSS versión 21. Los pacientes se recopilaron de la base de datos de endoscopia, tomando aquellos niños que fueron sometidos a panendoscopia en búsqueda de infección por *Helicobacter pylori*, los expedientes, se revisaron, obteniendo las definiciones operacionales por los recolectores de datos.

6.4 Criterios de selección

Inclusión:

- a) Pacientes de cualquier género de 0 a 18 años de edad.
- b) Pacientes que fueron sometidos a panendoscopia en búsqueda de infección por *Helicobacter pylori*.
- c) Pacientes que recibieron atención médica en el Instituto Nacional de Pediatría y que cuenten con un expediente clínico completo.

Exclusión:

- a) Pacientes que por alguna razón no pudieron realizarse los estudios de cultivo y PCR para *H. Pylori*

6.5 Variables de estudio

Se especifica en Tabla 1: Variables (Anexo 1).

6.6 Análisis estadístico e interpretación de los datos

Se realizó análisis descriptivo, reportando media y DE para variables cuantitativas, y porcentajes para las variables cuantitativas. Los resultados se presentarán en tablas y gráficas.

7. RESULTADOS

En el Instituto Nacional de Pediatría durante el período mencionado se realizó abordaje a 108 pacientes en búsqueda de infección por *H. pylori* por la presencia de síntomas gastrointestinales, a todos los pacientes se les realizó panendoscopia con toma de biopsia, cultivo para *H. pylori* y muestras de PCR.

De los pacientes estudiados 52 (48%) corresponden al sexo masculino y 56 (52%) al sexo femenino. La edad de los pacientes se reportó con un media de 10.5 +4.6 años. (Figura 1)

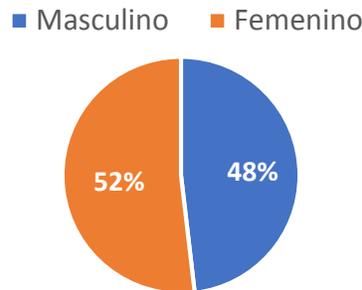


Figura 1

Los síntomas gastrointestinales predominantes fueron epigastralgia y dolor abdominal generalizado presentándose en 57 pacientes (52%) en ambos casos, seguidos de distensión abdominal en 39 pacientes (36.1%), reflujo gastroesofágico en 38 (35.1%) y vómitos en 23 (21.2%). Dentro los síntomas extraintestinales encontramos anemia en 14 pacientes (13%). (Figura 2)

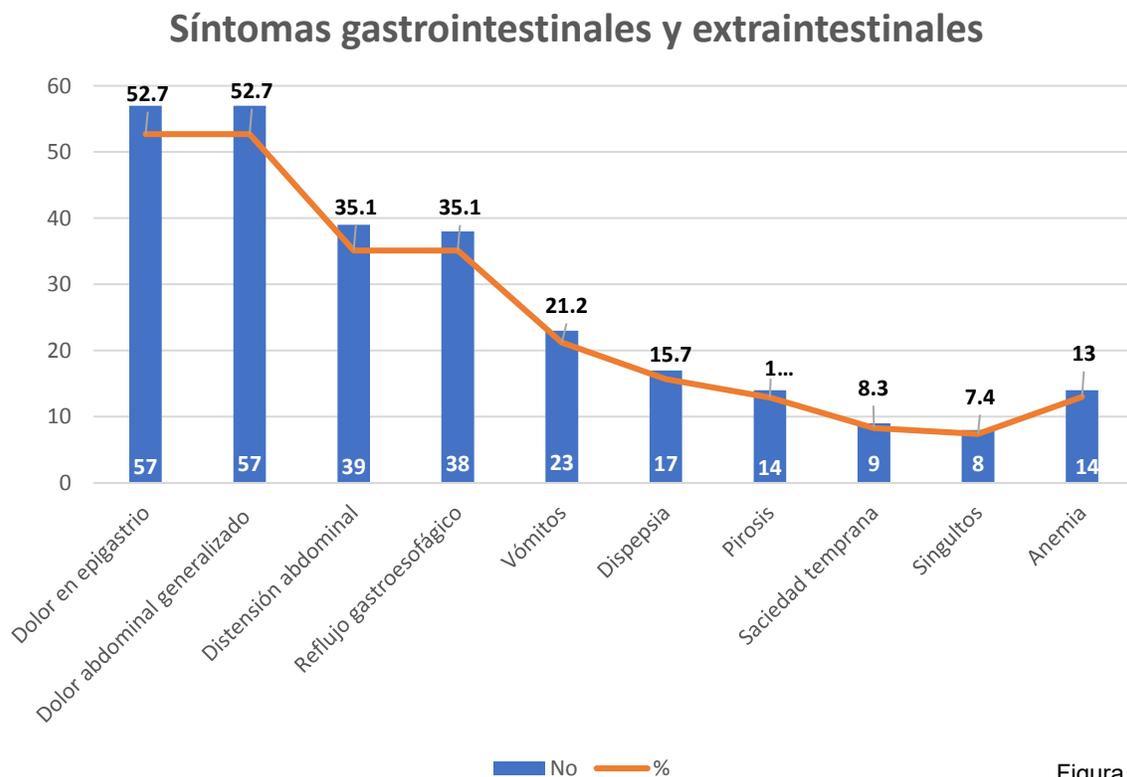


Figura 2

Se realizó prueba de ureasa rápida en 81 pacientes, con resultado positivo en 24 pacientes (29.6%), correlacionando con el cultivo y PCR en un 66.66% y con el estudio histopatológico en un 45.83%, cabe aclarar que estos últimos pacientes también contaban con resultado positivo para cultivo y PCR. De los pacientes con resultado positivo, 7 presentaban sólo la prueba de ureasa rápida positiva (29.16%) (Figura 3). La prueba de aliento de urea marcada solo se realizó en 6 pacientes (5.5%), con resultado positivo en 5 pacientes (83.3%).

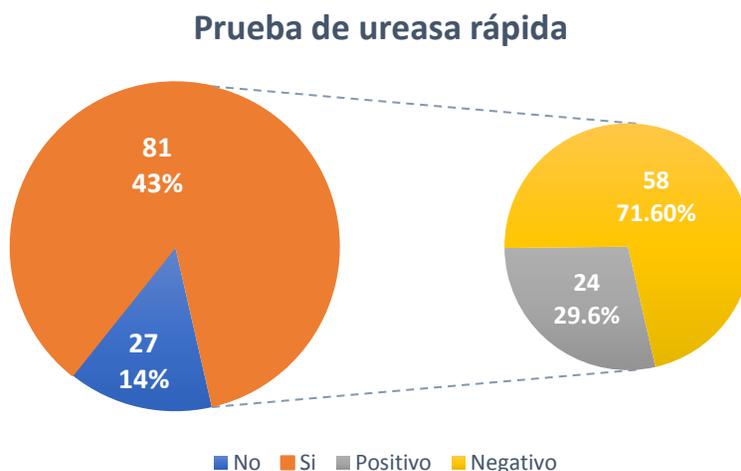


Figura 3

Se realizó el cultivo encontrándose positivo en 18 pacientes (16.66%), con la siguientes distribución topográfica: cuerpo gástrico en 10 pacientes (9.25%), antro e incisura angularis en 12 pacientes en cada región (66.66%). (Figura 4)

Cultivo para H. pylori

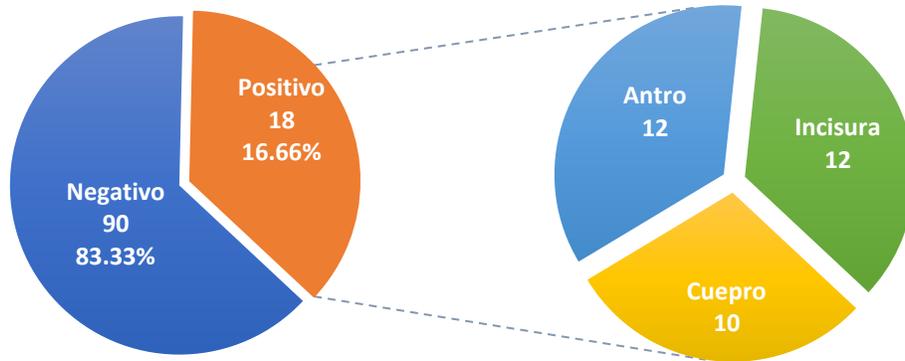


Figura 4

Se realizó PCR para gen ureC con resultado positivo en 39 pacientes (36.11%), la distribución fue en cuerpo gástrico en 23 pacientes (58.97%), en antro en 31 (79.48%) y en incisura angularis en 23 (58.97%) (Figura 5).

PCR para gen ureC

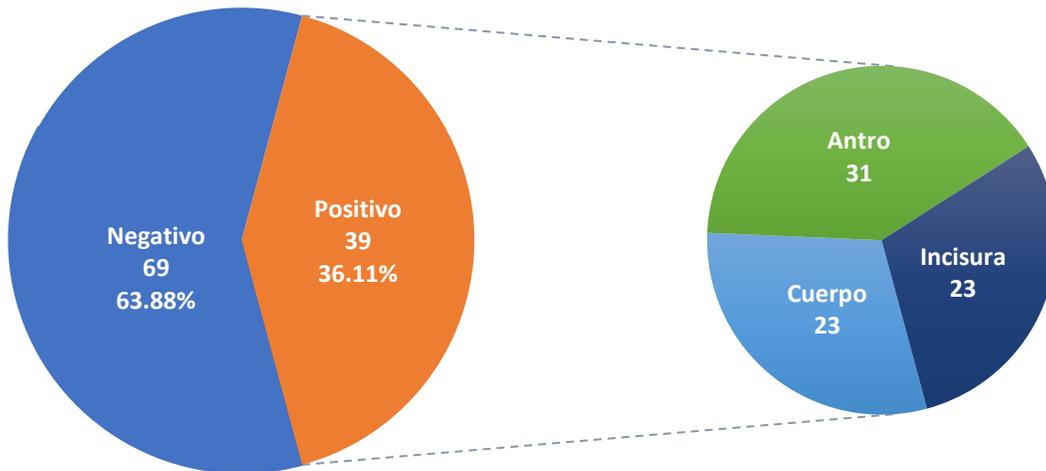


Figura 5

La PCR 16s-RNA se encontró positiva en 29 pacientes (26.8%) en cuerpo gástrico en 20 (68.96%), en antro en 24(82.7%) y en incisura en 19(65.51%) (Figura 6).

PCR para 16s-RNA

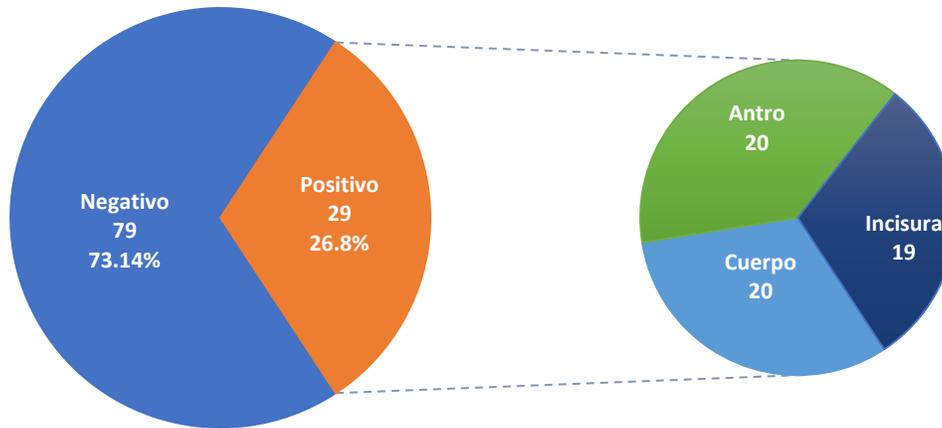


Figura 6

Los cultivos microbianos y la prueba de PCR se relacionaron cuando se usó la prueba exacta de Fisher ($p < 0,0001$). En nuestro estudio se encontró que la edad no es un factor que afecte el resultado en las pruebas de PCR y cultivo.

El estudio histopatológico se encontró gastritis folicular en el 75% de las biopsias de antro y el 70% de las biopsias de cuerpo gástrico; duodenitis crónica no específica en el 24,1% de los casos. En 41 pacientes (37.9%) se describió la presencia de bacilos de *Helicobacter*, el sitio de mayor frecuencia fue antro en 28 pacientes 68.29%, seguido de incisura angularis en 20 (48.78%) y cuerpo gástrico en un 19 (46.34%) (Figura 7).

De los 41 pacientes que tuvieron la presencia de bacilos reportados como *Helicobacter* en las biopsias, 13 pacientes tienen resultados negativos en las pruebas de PCR y cultivo, por lo que se considera que se trata de un *Helicobacter* no *pylori*. De los pacientes 46 pacientes (42%) que presentaron PCR y/o cultivo positivo, 21 pacientes no cuentan con la presencia de *Helicobacter* en el estudio histopatológico.

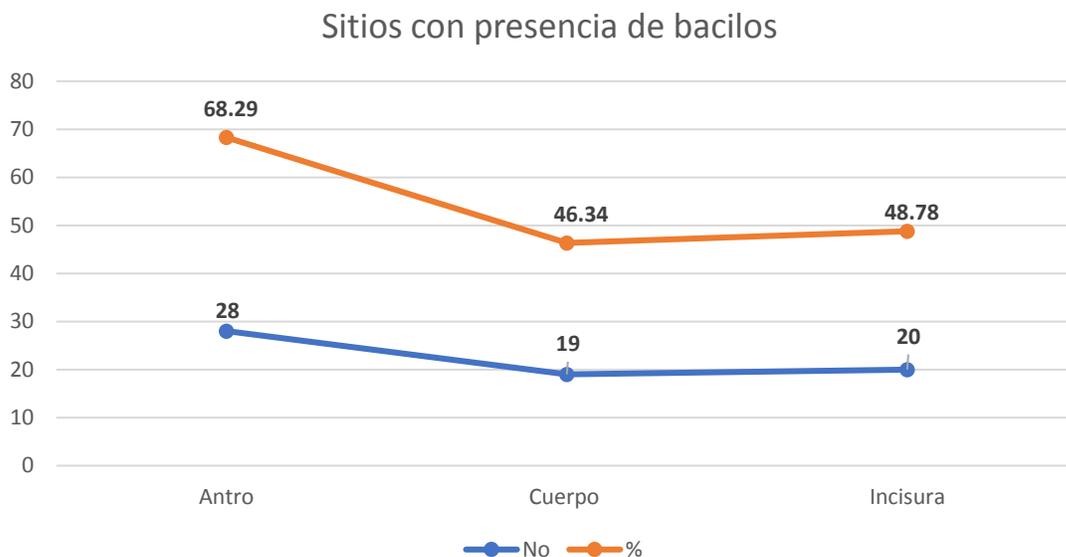


Figura 7

8. DISCUSIÓN

En el presente trabajo describimos las pruebas diagnósticas que se realizaron en 108 pacientes para búsqueda de *H. pylori* en el Instituto Nacional de Pediatría.

No observamos predominio de género en los pacientes estudiados. Se encontró infección por *H. pylori* en 46 pacientes lo que corresponde al 42% de la población estudiado, esto se correlaciona con la prevalencia referida en la literatura en niños en los países en vías desarrollo que corresponde del 30 al 40%.(1,2)

En la bibliografía se refiere que los síntomas clínicos de la infección *Helicobacter* son inespecíficos sobre todo en el niño, en nuestro estudio los síntomas gastrointestinales que se encontraron con mayor frecuencia fueron la epigastralgia y dolor abdominal generalizado (52.7%), seguido de distensión abdominal, reflujo gastroesofágico y vómitos. En un estudio realizado en España de 74 pacientes con *H. pylori* con edades menores de 16 años, el síntoma más frecuente fue el dolor abdominal recurrente en el 84,6%. Cuatro pacientes (5.4%) tenían anemia por deficiencia de hierro refractaria, en el presente estudio se encontró anemia por

deficiencia de hierro en 14 pacientes (13%) por lo que la prevalencia fue mayor.(10,11)

Se realizó prueba de ureasa rápida en 81 pacientes, con resultado positivo en 24 pacientes (29.6%), correlacionando con el cultivo y/o PCR en un 66.66% y con el estudio histopatológico en un 45.83%, cabe aclarar que estos últimos pacientes también contaban con resultado positivo para cultivo y/o PCR. Lo que no correlaciona con la literatura ya que reportan que las pruebas comerciales de ureasa rápida tienen especificidades superiores al 95% al 100%, con sensibilidad del 85% al 95%). (9,16,17)

El cultivo bacteriano hasta el momento es considerado el estándar de oro y el método más específico para diagnosticar *H. pylori* (9). En este estudio se realizó a todos los pacientes, encontrándose positiva en 18 pacientes (16.66%). La cantidad de la biopsia y el sitio de la toma es motivo de controversia, en nuestro estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la toma de cuerpo gástrico, antro e incisura, por lo que se pueden seguir las recomendaciones a nivel mundial de tomar dos muestras de biopsia del antro, así como dos muestras de cuerpo anterior y posterior.(9,11)

Se realizó PCR para gen *ureC* con resultado positivo en 39 pacientes (36.11%) y PCR 16s-RNA positiva en 29 pacientes (26.8%), se encontraron más estudios positivos comparados con el cultivo, esto se podría explicar por qué el aislamiento en cultivos es difícil de obtener, por lo tanto en la literatura refieren que es válido utilizar la PCR de *ureC* o 16sRNA para diagnosticar e iniciar la terapia respectiva, ya que cuenta con una sensibilidad y especificidad de 95 % y su principal ventaja es que se puede detectar el microorganismo sin importar la viabilidad de la bacteria en las muestras. (1,2,39)

En cuanto al estudio de las biopsias en nuestro estudio se encontró bacilos en 41 pacientes (37.9%), comparándolo con un estudio realizado en 96 niños brasileños

se identificó en el 51.8% de los niños. El hallazgo histológico más frecuente encontrado fue en antro y cuerpo gastritis folicular crónica en el 75% y 70% respectivamente, lo que correlacionan con el estudio brasileño en donde encontraron gastritis folicular crónica moderada a severa en el antro (70.5%), observándose una gastritis más severa en el antro que en el cuerpo ($P < 0.05$). (21,22)

De los 41 pacientes que tuvieron la presencia de bacilos reportados como *Helicobacter* en las biopsias, 13 pacientes tienen resultados negativos en las pruebas de PCR y cultivo, por lo que se considera que se trata de un *Helicobacter* no *pylori*. De los pacientes 46 pacientes (42%) que presentaron PCR y/o cultivo positivo, 21 pacientes no cuentan con la presencia de *Helicobacter* en el estudio histopatológico. En la literatura mundial se reporta una sensibilidad y la especificidad de la histología para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* que varía desde el 53% al 90%, dependiendo de la experiencia del patólogo, la densidad de la colonización y el uso de tinciones especiales. (13,21)

9. CONCLUSIÓN

La infección por *H. pylori* es un problema de salud pública mundial, se considera una de las infecciones bacterianas más frecuentes y persistentes en todo el mundo. La prevalencia en la población estudiada es similar a la encontrada en la literatura. La manifestación clínica más frecuente es epigastralgia y dolor abdominal difuso. Dentro de los estudios realizados, se concluyó que el cultivo y la prueba de PCR se relacionaron cuando se usó la prueba exacta de Fisher ($p < 0,0001$), pudiendo en un futuro utilizar solo una de estas pruebas. Dentro de los 46 pacientes que presentaron PCR y/o cultivo positivo, 21 pacientes no cuentan con la presencia de *Helicobacter* en el estudio histopatológico, por lo que se recomienda realizar cultivo y/o PCR para el diagnóstico de *H. pylori*.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Garza-González E, et al. A review of helicobacter pylori diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World j gastroenterol* 2014 feb;20(6):1438

2. Ozbey G, Hana ah A. Epidemiology, Diagnosis, and Risk Factors of Helicobacter pylori Infection in Children. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol* 2017;7(1):34-39.
3. Hunt H, et al. "Helicobacter pylori in developing countries. World gastroenterology organisation global guideline." *J gastrointestin liver dis* 20.3 (2011): 299-304.
4. ChengH,HuF,ZhangL,YangG,MaJ,HuJ,WangW,GaoW, Dong X. Prevalence of Helicobacter pylori infection and iden- ti cation of risk factors in rural and urban Beijing, China. *Helicobacter* 2009 Apr;14(2):128-133.
5. Torres J, et al. A community-based seroepidemiologic study of Helicobacter pylori infection in México. *J infect dis* 1998;178:1089–94.
6. Bosques Padilla, et al. Comparison of helicobacter pylori prevalence in symptomatic patients in northeastern México with the rest of the country: its association with gastrointestinal disease. *Arch med res* 2003;34:60–3.
7. 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
8. Chi H, Bair MJ, Wu MS, Chiu NC, Hsiao YC, Chang KY. Prevalence of Helicobacter pylori infection in high-school students on Lanyu island, Taiwan: risk factor analysis and effect on growth. *J Formos Med Assoc* 2009 Dec;108(12): 929-936.
9. Tonkic A, Tonkic M. Epidemiology and diagnosis of helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2012 sep;17(suppl 1):1-8.
10. Milagrosa Montes, et al. Helicobacter pylori Infection in Children. Antimicrobial Resistance and Treatment Response. *Helicobacter*, 2014, 1523-5378.
11. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:230–43.

12. Nicola L. Jones, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *JPGN* Volume 64, Number 6, June 2017
13. Prieto G , et al. *Helicobacter pylori* infection in children: clinical, endoscopic, and histologic correlations. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr* . 1992 ; 14 : 420 – 25
14. Guarner J, Kalach N, Koletzko S. *Helicobacter pylori* diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. *Eur j pediatr* 2010 jan;169(1):15-25.
15. Seo Ji, et al. Limitations of urease test in diagnosis of pediatric *Helicobacter pylori* infection. *World J Clin Pediatr*. 2015 Nov 8; 4(4): 143–147.
16. Lewis JD, Kroser J, Bevan J, Furth EE, Metz DC. Urease- based tests for *Helicobacter pylori* gastritis. Accurate for diagnosis but poor correlation with disease severity. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 415-420 [PMID: 9412940]
17. Tseng CA, Wang WM, Wu DC. Comparison of the clinical feasibility of three rapid urease tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 449-452 [PMID: 15810624]
18. Rajindrajith S, Devanarayana N. *Helicobacter pylori* infection in children. *Saudi j gastroenterol* 2009 apr;15(2):86-94
19. Lan HC, Chen TS, Li AF, Chang FY, Lin HC. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 182 Eshun JK, Black DD, Casteel HB, Horn H, Beavers-May T, Jetton CA, Parham DM. Comparison of immunohistochemistry and silver stain for the diagnosis of pediatric *Helicobacter pylori* infection in urease-negative gastric biopsies. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 82-88
20. Carvalho MA, Machado NC, Ortolan EV, Rodrigues MA. Upper gastrointestinal histopathological findings in children and adolescents with nonulcer dyspepsia with *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 523-529

21. Genta, Robert M.; Graham, David Y. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointestinal endoscopy*, 1994, vol. 40, no 3, p. 342-345.
22. Ramis IB, de Moraes EP, Fernandes MS, Mendoza-Sassi R, Rodrigues O, Juliano CR, Scaini CJ, da Silva PE. Evaluation of diagnostic methods for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens of dyspeptic patients. *Braz J Microbiol* 2012; 43: 903-908
23. Choi YJ, Kim N, Lim J, Jo SY, Shin CM, Lee HS, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Lee DH, Jung HC. Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer bleeding. *Helicobacter* 2014; 17: 77-85
24. Sudraba A, Daugule I, Rudzite D, Funka K, Tolmanis I, Engstrand L, Janciauskas D, Jonaitis L, Kiudelis G, Kupcinskis L, Ivanauskas A, Leja M. Performance of routine *Helicobacter pylori* tests in patients with atrophic gastritis. *J Gastrointest Liver Dis* 2014; 20: 349-354
25. Mégraud, Francis; Lehours, Philippe. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clinical microbiology reviews*, 2007, vol. 20, no 2, p. 280-322.
26. Du, I, Dobosz T, Manzin A, Loi G, Serra C, Radwan-Oczko M. Role of PCR in *Helicobacter pylori* diagnostics and research--new approaches for study of coccoid and spiral forms of the bacteria. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2013; 67: 261-268
27. Rimbara E, Sasatsu M, Graham DY. PCR detection of *Helicobacter pylori* in clinical samples. *Methods Mol Biol* 2013; 943: 279-287
28. Logan R. Urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;5:S46-S49.
29. Schuman R, Rigas B, Prada A, Minoli G. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by the Lara system towards a simplified breath test. *Gastroenterology*. 1995;108:A921.

30. Vaira D, Gatta L, Ricci C, Miglioli M. Review article: diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16 Suppl 1:16-23.
31. Rowland, M.; Bourke, B.; Drumm, B. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider, BL, Sanderson IR, editors. *Pediatric gastrointestinal disease.* Ontario: BC Decker; 2004. p. 491-512.
32. Czinn SJ. *Helicobacter pylori* infection: detection, investigation, and management. *J Pediatr* 2005 Mar;146(Suppl 3):S21-S26.
33. Guarner J, Kalach N, Elitsur Y, Koletzko S. *Helicobacter pylori* diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. *Eur J Pediatr* 2010 Jan;169(1):15-25.
34. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, Chong S, Colletti RB, Casswall T, Elitsur Y, et al. H. *pylori* Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN: evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASP- GHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 Aug;53(2):230-243.
35. Calvet X, Ramirez L, Azaro MJ, Lehours P, Megraud F. Diagnosis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2013;18(Suppl 1):5-11.
36. Cosme A, Montes M, Martos M, et al. Usefulness of antimicrobial susceptibility in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:379-83.
37. Ogata SK, Godoy AP, da Silva Patricio FR, Kawakami E. High *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 645-648 [PMID: 23403439]
38. Molina Infante J, et al. Avances recientes en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2017;47:75-85

39.Premoli G. Diagnóstico de Helicobacter pylori mediante la reacción en cadena de la polimerasa. Rev Cubana Med Trop. 2004;56(2):85-90

ANEXOS

Anexo1: Operacionalización de las variables de estudio

Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran a continuación:

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Genero	Del latín genus / generis, agrupación de los seres vivos, según características que comparten entre ellos.	Cualitativa nominal dicotómica	1. Positivo 2. Negativo
Edad	Edad en meses que se encuentra en la parte superior de cada hoja generada por el expediente electrónico	Cuantitativa de escala continua	Meses
Prueba rápida de ureasa	Método sencillo y económico de comprobar la existencia de una infección de la bacteria <i>Helicobacter Pylori</i> en el estómago.	Nominal	1. Positivo 2. Negativo
Cultivo para <i>Helicobacter pylori</i>	Método para la multiplicación de microorganismos, tales como lo son bacterias en el que se prepara un medio óptimo para favorecer el proceso deseado.	Nominal	1. Positivo 2. Negativo
Biopsias gástricas	Extracción de tejido del estómago para su análisis	Cualitativa	Se asignara de acuerdo a los reportado en los expedientes
PCR	Técnica biotecnológica que tiene como fin el amplificar o reproducir in vitro un número de copias de una región específica de ADN, con la finalidad de reproducir cantidad suficiente de un fragmento para su evaluación	Nominal	1. Positivo 2. Negativo
Test de aliento urea marcada	Técnica confiable para diagnóstico de <i>H. pylori</i> , se basa también en la actividad de la ureasa de <i>H. pylori</i> , pero en este caso con urea marcada.	Nominal	1. Positivo 2. Negativo