



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

**PEDIATRÍA**

**TÍTULO DE LA TESIS**

**“CONCORDANCIA ENTRE LOS RESULTADOS POSITIVOS DE *H. PYLORI* EN LAS PRUEBAS DE CULTIVO, PCR 16 S, PCR UREC Y EXAMEN HISTOPATOLÓGICO EN NIÑOS CON DOLOR ABDOMINAL CON TOMA DE BIOPSIAS POR ENDOSCOPIA EN EL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE EL PERIODO DE ENERO 2017 A ENERO 2023.”**

**PRESENTA:**

**DRA HAIDEÉ DEYANIRA MEDELLÍN LÓPEZ**

**TUTOR DE TESIS:**

**DRA ERICKA MONTIJO BARRIOS**

**ASESORES METODOLÓGICOS:**

**DRA. ISABEL DE JESÚS MEDINA VERA  
DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO**





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.

# INDICE

<b>1. RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>2. MARO TEÓRICO</b>	<b>1</b>
2.1 Introducción	1
2.2 Epidemiología	3
2.3 Fisiopatología	4
2.4 Métodos Diagnosticos	5
2.5 Métodos no invasivos	5
2.6 Métodos invasivos	6
2.7 Métodos moleculares	9
2.8 Tratamiento	10
2.9 Complicaciones	11
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>12</b>
3.1 Pregunta de investigación	12
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>12</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>13</b>
<b>6. MATERIAL Y METODOS</b>	<b>13</b>
<b>7. TAMAÑO DE MUESTRA</b>	<b>15</b>
<b>8. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>15</b>
<b>9. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>16</b>
<b>10. RESULTADOS</b>	<b>16</b>
<b>11. DISCUSIÓN</b>	<b>20</b>
<b>12. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>23</b>
<b>13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>	<b>27</b>

## **DEDICATORIA**

A mi familia que ha sido mi mayor soporte y motivo para poder continuar mi preparación profesional, quienes aun en a distancia han estado presentes y apoyandome en todo momento, sin ustedes no seria posible nada de esto.

A Lilo quien más que una mascota ha sido mi compañera en estos 3 años y me ha brindado su compañía estando lejos de mi hogar.

A mis mejores amigas Mariana Martinez y Lorena Martinez colegas, quienes han sido un pilar importante a lo largo de mi formación academica y parte fundamental en mi vida personal.

## **AGRADECIMIENTOS**

A cada uno de los profesores que a lo largo de estos 3 años me ha inspirado a continuar ejerciendo la bella profesión de la pediatría.

En particular a la Dra. Ericka Montijo Barrios por permitirme trabajar junto a ella en este protocolo y brindarme su amplio conocimiento en la Gastroenterología Pediátrica.

A cada uno de mis asesores metodologicos por apoyarme en la realización de este trabajo.

A las personas que conoci a lo largo de estos 3 años quienes me brindaron su amistad y me dieron una familia estando lejos de la mia.

# INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

## PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

### 1. RESUMEN

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es la infección bacteriana crónica más común a nivel mundial. En Latinoamérica, puede superar el 50% de infectados. En México, la tasa de infección incrementa con la edad, de 24.5% en niños <4 años a 65% en adolescentes.

En la mayoría de los casos, el *H. pylori* se adquiere principalmente antes de los 12 años a través de una ruta de transmisión intrafamiliar. El diagnóstico en niños es difícil de establecer ya que los síntomas como dolor abdominal, náuseas, vómitos y ocasionalmente diarrea, son poco específicos.

El diagnóstico de *H. pylori* es importante debido a las distintas condiciones clínicas y complicaciones asociadas a su presencia. El éxito en el diagnóstico se obtiene a partir de métodos con alta precisión, aquellos cuya sensibilidad y especificidad sea mayor a 90%.

Este artículo plantea evaluar la concordancia entre 4 pruebas diagnósticas con diferentes metodologías, con la finalidad de ampliar el conocimiento sobre las pruebas diagnósticas disponibles y su utilidad en la población pediátrica.

### 2. MARCO TEÓRICO

#### 2.1 INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en Latinoamérica continúa siendo un problema relevante por su prevalencia y el impacto médico y social de sus patologías asociadas. El estudio de esta infección en Latinoamérica ha estado liderado por especialistas de adultos y con un enfoque predominantemente dirigido a las secuelas que produce la infección y particularmente a la prevención de cáncer gástrico, pero escasamente abordan temas propios de la población infantil. <sup>(1)</sup>

La infección por *H. pylori* en niños y adolescentes puede expresarse mediante manifestaciones digestivas y extradigestivas o puede ser, con más frecuencia, silente. <sup>(2)</sup>

La Organización Mundial de la Salud reconoció en 1994 al *H. pylori* como un carcinógeno tipo I con base en una asociación epidemiológica sólida. En la actualidad se considera como el principal factor de riesgo para Adenocarcinoma gástrico y se estima que hasta el 90% de los casos de Adenocarcinoma gástrico distal son atribuibles a esta infección.

Aunque esta enfermedad es multifactorial, es claro que la inflamación crónica asociada a *H. pylori* y la subsecuente progresión a lesiones premalignas (atrofia, metaplasia intestinal y displasia) es fundamental. Se ha descrito que la inflamación producida por el *H. pylori*, además de producir hipoclorhidria, induce inestabilidad genética, activación de protooncogenes y alteraciones en el microbioma gástrico. <sup>(2)</sup>

Tradicionalmente el diagnóstico se ha realizado a partir de la combinación de pruebas, tanto invasivas como no invasivas. Considerando el amplio espectro de métodos diagnósticos, en la práctica clínica bajo ciertas circunstancias se deberían utilizar aquellas pruebas con gran precisión diagnóstica y actualmente, se tiene en cuenta que la sensibilidad y especificidad de estas mismas sean mayores al 90%. La elección del método a utilizar depende de las circunstancias clínicas del paciente a evaluar, la disponibilidad de la prueba, el cociente de probabilidad de resultados positivos y negativos y su costo-efectividad. <sup>(3)</sup>

En el caso de este estudio, se evaluarán 3 pruebas diagnósticas invasivas: el cultivo es considerado el estandar de oro ya que es el método más específico y con múltiples utilidades que incluyen la clasificación genotípica del microorganismo, el diagnóstico microbiológico, la evaluación de su toxicidad y virulencia, la determinación y monitoreo de la resistencia a antibióticos y producción de antígenos, así como poder preservar la cepa para futuros estudios, la PCR que permite la detección de secuencias específicas de DNA bacteriano, logrando la secuenciación de importantes genes bacterianos responsables de la colonización y patogenicidad por *H. pylori*, y por ultimo, el examen histopatológico que es una de las pruebas de mayor utilidad ya que su principal ventaja es permitir observar directamente los cambios patológicos asociados a la infección, la finalidad de el estudio es observar la concordancia entre los resultados positivos entre cada uno de ellos conociendo las ventajas y desventajas de cada uno de ellos, para así tener un mejor panorama sobre estas pruebas diagnosticas.

## 2.2 EPIDEMIOLOGÍA

*Helicobacter pylori* es un bacilo capaz de producir diversos trastornos y especialmente patología digestiva en la población general. La infección por *H. pylori* en los niños puede dar lugar a gastritis crónica y con menos frecuencia a úlcera gástrica y duodenal, aunque en menor proporción que en los adultos.

Es una de las causas más frecuentes de infección bacteriana crónica. Afecta a toda la población mundial y a todas las edades, y su prevalencia aumenta con la edad.

(3)

En países desarrollados la infección es excepcional en el primer año de vida, baja en la infancia y aumenta posteriormente con la edad.

En países en vías de desarrollo la prevalencia ya es alta al final del primer año de vida y puede afectar a la mayor parte de la población al final de la adolescencia. Se ha observado que la colonización por *H. pylori* depende de varios factores relacionados con la virulencia del microorganismo, la susceptibilidad del huésped y condicionantes ambientales, como el nivel socioeconómico.

México se considera un país con riesgo intermedio a bajo de Adenocarcinoma gástrico asociado al *H. pylori*. Sin embargo, la relación de la infección por *H. pylori* y el desarrollo de esta enfermedad en México es compleja y es difícil estimar el verdadero nivel de riesgo pues no existe un registro de incidencia nacional y hacen falta estudios considerando las diferencias regionales. Además, existe variabilidad en las cepas reportadas en los diferentes estudios, las condiciones sanitarias y climatológicas son diferentes, e incluso la resistencia a los antibióticos es variable.

(4)

Existe evidencia de que los familiares en primer grado de pacientes con Adenocarcinoma gástrico tienen mayor probabilidad de tener gastritis crónica y lesiones pre malignas asociadas a *H. pylori*. En términos relativos, estos sujetos tienen 7 veces más riesgo de tener gastritis atrófica. Así pues, la susceptibilidad genética influye en la expresión del tipo de gastritis y por ende en el riesgo de lesiones premalignas y malignas asociadas. Los familiares de pacientes con Adenocarcinoma gástrico e infectados por *H. pylori* se consideran un grupo de alto riesgo, por lo cual se le debe de ofrecer tratamiento de erradicación.

## 2.3 FISIOPATOLOGÍA

*Helicobacter pylori* es la única bacteria que infecta la mucosa gástrica, a pesar de ser la más dominante entre las bacterias, no se comporta como un patógeno bacteriano clásico, debido a que el desarrollo de la enfermedad depende de una relación compleja entre patógeno, huésped y factores ambientales. <sup>(4)</sup>

El *H. pylori* es un bacilo gramnegativo, flagelado que es patógeno potencial para el ser humano y que es capaz de producir diversos grados de inflamación en todos los sujetos colonizados.

El proceso inflamatorio gástrico es variable e independiente de la presencia de síntomas. En la actualidad se considera que el *H. pylori* es la principal causa de gastritis crónica. Este proceso inflamatorio crónico se asocia al desarrollo de úlceras, atrofia, metaplasia intestinal, displasia, Adenocarcinoma gástrico y linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT).

- **Las posibles vías de transmisión de *H. pylori* son:**

—**De persona a persona:** hay mayor incidencia de infección por *H. pylori* en niños cuyo padre o madre están infectados

—**Fecal-oral:** los patrones sociales y geográficos demuestran una alta incidencia en poblaciones en vías de desarrollo.

—**Oral-oral:** se ha aislado *H. pylori* de la saliva y de la placa dental, lo que podría sugerir la posibilidad de que la cavidad bucal sea un reservorio natural de la bacteria.

La infección por *H. pylori* representa la principal causa de Enfermedad Ulcero Péptica (EUP). Hasta el 95% de las úlceras duodenales y el 80% de las úlceras gástricas están asociadas a esta infección. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes con infección crónica por *H. pylori* no desarrollan EUP, lo que indica que existe una susceptibilidad variable en cada individuo.

La ureasa es la enzima responsable de la neutralización del ambiente ácido, lo cual es indispensable para la supervivencia de la bacteria, mientras que las adhesinas (BabA y OipA) facilitan la adherencia al epitelio. El 50% de las cepas de *H. pylori* producen la citotoxina formadora de vacuolas, la cual es codificada por el gen vacA, del cual se han descrito variaciones alélicas que se asocian a una mayor respuesta inflamatoria. Las cepas también tienen el gen asociado a la citotoxina cagA, el cual



codifica para una proteína antigénica de elevado peso molecular (CagA), la cual está presente hasta en el 60% de los aislamientos. <sup>(5)</sup>

Entre el 80% y el 100% de los pacientes con úlcera duodenal producen anticuerpos contra CagA, mientras que en las personas con gastritis se detecta en solo el 63%. Adicionalmente, se han asociado algunos polimorfismos genéticos de diversas citocinas como la interleucina 1-beta al desarrollo de EUP.

## 2.4 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de la infección por *H. pylori* en niños puede realizarse por medio de pruebas invasivas y no invasivas. Las pruebas invasivas son aquellas que se realizan por vía endoscópica, permitiendo valorar la presencia de *H. pylori*, determinar el grado de compromiso de la mucosa gástrica y obtener muestras de ella <sup>(15)</sup>, estas incluyen el estudio histopatológico, la prueba rápida de la ureasa y el cultivo <sup>(3)</sup>. Las pruebas no invasivas son aquellas que no implican la necesidad de realizar endoscopia, permiten estimar la ausencia o presencia de infección *H. pylori*, realizándolo de modo directo o por la detección y respuesta de anticuerpos contra la infección que pueden ser sugestivos o no de infección activa, siendo estas la serología, la prueba del aliento a urea y la prueba de antígenos fecales <sup>(5)</sup>.

Por último, se encuentran los métodos moleculares, que permiten detectar al *H. pylori* a partir de muestras biológicas obtenidas de modo invasivo, como una muestra de tejido gástrico, o también de modo no-invasivo como muestras obtenidas de la cavidad oral o de materia fecal y por lo general estas suelen realizarse de forma no-invasiva <sup>(5)</sup>.

Ninguna de las pruebas diagnósticas disponibles tiene una sensibilidad y especificidad del 100%. Y como ya fue mencionado, la elección del método diagnóstico debe seleccionarse tomando en cuenta diversos factores.

## 2.5 METODOS NO INVASIVOS

### 1) Test del aliento con urea marcada:

Este test se basa en la capacidad de la bacteria de producir ureasa, una enzima extremadamente potente que hidroliza la urea administrada, liberando CO<sub>2</sub> marcado que se excreta con la respiración.

Después de al menos 6 horas de ayuno se obtiene una muestra basal de aire espirado, y se administra a continuación una solución de ácido cítrico, que en niños puede ser sustituida por zumo de naranja natural, seguida de la toma de urea C13 a dosis de 1,5 mg/kg de peso corporal (máximo 75 mg). La segunda muestra se

obtiene 30 minutos después de la primera. En niños se consideran positivos los resultados superiores a 4 por mil de exceso de C13 en el aire espirado. <sup>(6)</sup>

La prueba de aliento con urea marcada es una prueba sencilla, relativamente económica y ampliamente disponible. Tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad del 93%. La prueba utiliza un isótopo de <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C; el primero es el más utilizado, ya que el segundo emplea un isótopo radioactivo por lo que no se recomienda en niños o mujeres embarazadas. Esta prueba se utiliza tanto para el diagnóstico como para confirmar la erradicación. <sup>(7)</sup>

## **2) Serología:**

La respuesta inmunológica sistémica generada por *H. pylori* permite su detección mediante diferentes métodos serológicos. Los más empleados son los que utilizan técnicas ELISA-EIA, aunque otras técnicas como el Inmunoblot permiten la identificación de anticuerpos circulantes frente a proteínas cagA y vacA como marcadores de virulencia de las cepas de *H. pylori*.

La detección serológica de anticuerpos se encuentra ampliamente disponible y es de bajo costo. Estas pruebas tienen una sensibilidad aproximada del 95% con especificidad del 90%, pero estos valores pueden variar mucho (57 a 99%) dependiendo de la prueba comercial utilizada. Se recomienda que las pruebas sean validadas localmente. Además, los anticuerpos anti *H. pylori* no discriminan entre infección activa o exposición. <sup>(8)</sup>

## **3) Detección de antígeno en heces:**

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 tratamiento. Sin embargo, en estudios recientes los resultados obtenidos no validan este procedimiento con la misma fiabilidad.

La determinación de anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos del *H. Pylori* en las heces mediante ELISA es una excelente alternativa de diagnóstico que es comparable a la prueba de aliento en cuanto a sensibilidad y especificidad. <sup>(9)</sup>

## **2.6 METODOS INVASIVOS**

### **1) Endoscopia digestiva alta (EDA):**

El objetivo de la investigación invasiva basada en endoscopia digestiva alta y biopsias es detectar la causa de los síntomas y no sólo la presencia de *H. pylori*, dado que la evidencia en niños indica que la infección por *H. pylori*.

Según un informe del National Institute for Health Research de 2017, la sensibilidad y especificidad para la histología es del 66%-86% y >98%, respectivamente. <sup>(10)</sup>

La exploración endoscópica es el método más sensible y específico para el diagnóstico de infección por *H. pylori*. Esta técnica permite visualizar la mucosa gástrica, cuyo aspecto puede variar desde leve eritema a una nodularidad intensa, característica de infección por *H. pylori*, mucho más frecuente en niños que en adultos, y, además, hace posible la toma de muestras de biopsia para diferentes estudios. <sup>(11)</sup>

La identificación del bacilo se obtiene mediante la tinción de Giemsa.

Además, en la endoscopia se pueden obtener muestras para cultivo microbiológico con la posibilidad de investigar resistencias microbianas y de detectar factores de patogenicidad como *cagA* y *vacA*.

Eventualmente se puede realizar en la misma sala de endoscopia el test de ureasa que permite un diagnóstico rápido de presencia de *H. pylori* en una muestra de mucosa gástrica obtenida durante la exploración.

La decisión de realizar una endoscopia depende de la evaluación integral de cada paciente.

Las indicaciones para realización de Endoscopia incluyen:

- Pacientes con signos de alarma: anemia, pérdida de peso, disfagia, hemorragia digestiva.
- Falta de respuesta a tratamiento empírico.

La búsqueda del *H. pylori* por sí sola no es una indicación válida para realizar una endoscopia.

Se recomienda seguir el protocolo de Sídney actualizado para un muestreo reciente que incluye toma de 5 biopsias: de curvatura mayor (2) y menor (2) a nivel de cuerpo gástrico y antro a 3 cm del píloro, además de una biopsia de incisura (1), esta última con el fin de maximizar la identificación de lesiones premalignas. <sup>(12)</sup>

La endoscopia además hace posible la toma de muestras de biopsia para diferentes estudios:

#### – **Prueba de ureasa rápida (PRU):**

La PRU es una prueba directa de infección activa por *H. pylori*. Depende de la presencia de la enzima ureasa, producida por la bacteria, que hidroliza la urea para producir amonio y CO<sub>2</sub>. Esta prueba tiene una sensibilidad y especificidad del 90-99% y del 97-99%, respectivamente.

Una muestra de antro y una de cuerpo gástrico son suficientes para maximizar el rendimiento diagnóstico. La rapidez del resultado depende de la densidad bacteriana, y esta prueba puede requerir hasta 24 horas. Las principales causas de

falsos negativos incluyen el uso de IBP, antibióticos, gastritis atrófica, metaplasia intestinal y hemorragia digestiva reciente. Menos frecuentemente los falsos positivos pueden deberse a la presencia de otras bacterias productoras de ureasa, como *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *Staphylococcus aureus*. (12)

– **Examen histológico:**

El examen histopatológico es una de las pruebas de mayor utilidad para la detección de *H. pylori*, su principal ventaja es permitir observar directamente los cambios patológicos asociados a la infección, que en caso de no poder detectarse al germen, estos cambios representarían marcadores de infección por *H. pylori*. Sus resultados dependen entonces de la calidad, el número de biopsias obtenidas en mucosa y la distribución de *H. pylori*. Junto a lo anterior, la necesidad de personal entrenado en endoscopia digestiva y los costos de ejecución de la prueba son sus principales limitaciones. La distribución de *H. pylori* en un mismo individuo y a nivel gástrico puede variar debido a su capacidad de migrar dentro del estómago y adaptarse a cambios bioquímicos, influenciada por numerosos factores, entre ellos el uso de medicamentos moduladores de la bioquímica gástrica, principalmente los IBP (inhibidores de bomba de protones), por lo cual se recomienda discontinuarlos dos semanas antes de realizar endoscopia y tomar biopsia tanto de antro como cuerpo gástrico.

En la mayoría de los casos, revela la existencia de una gastritis antral superficial, con menos intensidad en la respuesta de neutrófilos como marcador de actividad y mayor proporción de gastritis linfocítica en comparación con los adultos; la identificación del bacilo se consigue mediante la tinción de Giemsa.

– **Cultivo microbiológico:**

El cultivo es considerado el método más específico y con múltiples utilidades que incluyen la clasificación genotípica del microorganismo, el diagnóstico microbiológico, la evaluación de su toxicidad y virulencia, la determinación y monitoreo de la resistencia a antibióticos y producción de antígenos, así como poder preservar la cepa para futuros estudios.

Este método permite la identificación de las diferentes cepas y la posibilidad de investigar resistencias microbianas y detectar factores de patogenicidad como *cagA* y *vacA*.

La sensibilidad y especificidad del cultivo es 60% y 99%, respectivamente. (12)

Sin embargo, el cultivo a partir de biopsias gástricas se asocia a mayores costos, consumo de tiempo, requiere de personal con experiencia, además, para poder

aislar la bacteria hay una serie de factores que deben tomarse en cuenta, como la calidad de la muestra, la presencia de flora comensal, el tiempo que puede transcurrir hasta el cultivo y el transporte.

Cabe resaltar que es una prueba de gran valor diagnóstico en aquellos pacientes con falla terapéutica al manejo antibiótico inicial para *H. pylori*, ya que al basarse en sus resultados permite plantear ajustes terapéuticos.

## 2.7 METODOS MOLECULARES

### 1) Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

La PCR permite la detección de secuencias específicas de DNA bacteriano, logrando la secuenciación de importantes genes bacterianos responsables de la colonización y patogenicidad por *H. pylori*. Existen varias modalidades para realizar la prueba, las más importantes dentro del contexto de detección de *H. pylori* son la PCR convencional y la PCR en tiempo real. Estas técnicas pueden ser automatizadas, permitiendo obtener resultados en cualquier momento. <sup>(13)</sup>

Entre las dos modalidades anteriormente mencionadas, la PCR en tiempo real ha demostrado mayor sensibilidad frente a la PCR convencional.

La PCR en tiempo real también puede tener gran aplicación en estudios de reservorios ambientales. La cuantificación bacteriana también puede ser de importancia en el manejo clínico de la infección, por ejemplo, para el seguimiento del tratamiento instaurado en condiciones clínicas particulares, como en la hemorragia de vías digestivas altas.

En un estudio realizado por Lo *et al*, que incluyó 60 pacientes que presentaron úlcera gastroduodenal sangrante entre abril y septiembre de 2002, se comparó la sensibilidad y especificidad de la PCR convencional frente a otros métodos diagnósticos como la prueba rápida de la ureasa, estudio histopatológico, cultivo, prueba del aliento a urea y las pruebas serológicas para la detección de *H. pylori*, llegándose a establecer sensibilidad del 91% y especificidad del 99% para la PCR convencional, siendo de mayor precisión diagnóstica frente a las otras pruebas comparadas.

Las desventajas de los métodos moleculares consisten en su limitada disponibilidad, mayores costos de realización implicados y la necesidad de materiales especiales elaborados por laboratorios específicos. <sup>(13)</sup> Se debe mencionar que no permiten determinar la viabilidad biológica de la bacteria, razón por lo cual no son utilizadas en la práctica de rutina. A medida que haya más conocimiento a nivel molecular sobre *H. pylori* se podrán desarrollar nuevas

estrategias para tratamiento y prevención, así como mejores métodos diagnósticos moleculares para detectar infección por *H. pylori*. <sup>(14)</sup>

## 2.9 TRATAMIENTO

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 elevadas, superiores al 90%, con la menor duración posible para asegurar el cumplimiento y con mínimos efectos secundarios.

La tasa de erradicación del tratamiento de primera línea en niños es inferior a la reportada en adultos y fluctúa entre 64% a 77%. <sup>(15)</sup> A esto se suma, que el repertorio de antibióticos que es posible administrar en niños es más reducido que a edades posteriores, por motivos de seguridad, lo que reafirma la necesidad de contar con un estudio de susceptibilidad antimicrobiana en casos de falla del tratamiento de primera línea, de manera de poder escoger el esquema antibiótico más adecuado. <sup>(16)</sup>

En un estudio de la ciudad de México se revisó la susceptibilidad a 3 antibióticos en 195 cepas de *H. pylori* aisladas del mismo número de pacientes; el 80% de las cepas fue resistente a metronidazol, el 24% fue resistente a claritromicina y el 18% mostró resistencia transitoria a la amoxicilina; además, la resistencia a 2 o más antibióticos aumentó de manera significativa a partir del año 1995 a 1997, siendo más notable para la claritromicina, que se incrementó de un 10% en 1995 a un 27% en 1997. En un metaanálisis del año 2010 se reportaron tasas de erradicación de tan solo un 22% con presencia de cepas de *H. pylori* resistentes a claritromicina, lo que contrasta notablemente con una tasa de éxito del 90% con cepas sensibles a la claritromicina. Por lo tanto, en la actualidad si la resistencia a claritromicina es superior al 15%, la primera línea con amoxicilina y claritromicina no debería utilizarse más. Si bien en algunos sitios la tasa de erradicación con terapia triple con claritromicina pudiera estar por arriba del 80%, la recomendación de utilizar este esquema queda a juicio del médico tratante considerando lo antes expuesto. <sup>(17)</sup>

Estudios realizados en los últimos 10 años demuestran un aumento de hasta el 30% de resistencias a claritromicina en los niños, lo que condiciona en gran medida la eficacia del tratamiento cuando la pauta administrada incluye este antibiótico.

Debido a las resistencias bacterianas a claritromicina, se recomienda la pauta con amoxicilina, metronidazol y bismuto en niños menores de 12 años, y la terapia con amoxicilina, claritromicina y omeprazol en mayores de 12 años, dado que la resistencia es menor a partir de esas edades. En caso de fracaso terapéutico con una o ambas pautas, está indicado hacer estudio de resistencias e instaurar tratamiento según antibiograma. <sup>(18)</sup>

## 2.9 COMPLICACIONES

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 casos.

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. <sup>(19)</sup>

- **Riesgo de recurrencia:**

Se recomienda la realización de pruebas no invasivas (aliento o antígenos en heces) al menos 4 semanas después de haber terminado el esquema antibiótico y al menos 2 semanas de haber suspendido el uso de IBP, para confirmar la erradicación del *H. pylori*. La endoscopia no está indicada para confirmar la erradicación.

No obstante, de que se confirme la erradicación con un primer esquema antibiótico, debe considerarse que siempre existe el riesgo de recurrencia, siendo este mayor en regiones con alta prevalencia de la infección como nuestro país. <sup>(20)</sup>

La recurrencia el primer año en México varía entre el 11.7 y 18.8%.

Esta puede atribuirse a una de las siguientes causas:

a) **Recrudescencia de la infección** (desaparición temporal de la evidencia de la infección con aparición posterior de la misma cepa);

b) **Reinfección** (nueva infección causada por otra cepa de *H. pylori*). La diferenciación entre ambas requiere análisis molecular de la cepa. Por lo tanto, se recomienda corroborar que el paciente está sin recurrencia posterior al primer tratamiento, utilizando las pruebas no invasivas. El tiempo para la realización de esto es variable (6 a 12 meses), y la evidencia en nuestro país es limitada. <sup>(21)</sup>

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por *H. pylori* continúa siendo un problema relevante debido a su alta prevalencia y al impacto médico y social tanto de la enfermedad como de sus complicaciones asociadas.

En nuestro país la infección es un problema de salud relevante y de alta prevalencia, desafortunadamente el estudio de esta infección ha estado liderado por especialistas de la población adulta, con un enfoque predominantemente dirigido a las secuelas que produce la infección y particularmente a la prevención de cáncer gástrico, pero escasamente abordado en temas propios de la población infantil.

A pesar de todos los avances obtenidos y las contribuciones recientes de todos los métodos diagnósticos, aun no existe una forma rápida y segura para el diagnóstico de *H. pylori* en la población general, aunque el estudio de patología es lo más práctico y fácil de obtener aún sigue siendo controversia si debe tratarse un paciente con la sola visualización del microorganismo a través de estudio de patología.

En adultos se han hecho más estudios en donde se comparan los principales métodos invasivos de diagnóstico, sin embargo en niños esto aún no ha sido estudiado a nivel mundial ni en el país.

Este estudio busca encontrar la concordancia de los métodos diagnósticos invasivos que tenemos en el Instituto Nacional de Pediatría, comparando entre estos el cultivo considerado como el estándar de referencia, PCR y el estudio de biopsia por patología, con lo que podremos observar la relación de la positividad entre estos métodos diagnósticos con la finalidad de ampliar el conocimiento en el diagnóstico de *H. pylori* a través de estas pruebas.

#### 3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la concordancia entre los resultados positivos de *H. pylori* en las pruebas de Cultivo, PCR 16 S, PCR UreC y examen histopatológico en niños con dolor abdominal con toma de biopsias por endoscopia en el servicio de Gastroenterología y Nutrición en el Instituto Nacional de Pediatría de enero 2017 a enero 2023?

### 4. JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico de *H. pylori* no es fácil de lograr debido a las dificultades en acceder a su nicho ecológico y la fragilidad de su naturaleza. Poder lograrlo implica del conocimiento combinado, esfuerzos e investigación por parte de un grupo multidisciplinario que incluye tanto al personal médico como al personal de laboratorio, microbiólogos y patólogos.



En cuanto a las pruebas diagnosticas disponibles y estudiadas actualmente se sabe que cada una de ellas cumple con diversas características y se adaptan de mejor forma a ciertos escenarios clinicos, por lo que corresponde al clínico tomar la decisión del método o métodos a realizar de acuerdo al contexto específico en que se vaya a evaluar la presencia de *H. pylori*.

Por lo que es importante conocer y estudiar más a detalle los diversos métodos diagnósticos y las características de cada uno de ellos con la finalidad de llegar a la mejor elección de método diagnóstico para cada escenario clínico. Debido a lo anterior, este estudio busca estudiar los tres métodos diagnósticos invasivos mencionados previamente, con la finalidad de determinar si existe una relación entre los resultados positivos de cada uno de ellos, considerando las ventajas y desventajas de cada uno de ellos y ampliar el conocimiento sobre su utilidad.

## 5. OBJETIVOS

### Objetivo general:

Determinar la concordancia entre el resultado positivo de *H. pylori* en las pruebas invasivas: Cultivo, PCR 16 S, PCR UreC y examen histopatológico en niños con dolor abdominal.

### Objetivos específicos:

- Describir por grupo etario y sexo a la población en estudio.
- Describir la concordancia entre las pruebas:
  - Cultivo versus PCR 16 S
  - Cultivo versus PCR UreC
  - Cultivo versus examen histopatológico
  - PCR 16 S versus PCR UreC
  - PCR 16 S versus examen histopatológico
  - PCR UreC versus examen histopatológico
- Estratificar por grupo etario y sexo la prevalencia de prueba positiva de cada una de las 3 pruebas.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

### Clasificación de la investigación:

- Se propone un diseño de tipo: Observacional, retrospectivo, transversal y analítico.

### Universo de estudio:

- Expedientes de pacientes que acuden a endoscopia al servicio de Gastroenterología y Nutrición por dolor abdominal.

### Criterios de inclusión:

- Expedientes de los pacientes de ambos sexos menores a 18 años de edad que se hayan sometido a endoscopia digestiva alta para el diagnóstico de *H. pylori* mediante las pruebas de Cultivo, PCR y examen histopatológico a través de biopsia.

### Criterios de exclusión:

- Expedientes de pacientes en los cuales se hayan sometido a endoscopia digestiva alta pero que no se hayan realizado los estudio histopatológico, PCR y Cultivo o que los resultados de alguno de ellos no fueron concluyentes.

### Población elegible:

- Expedientes de pacientes que se sometieron a endoscopia digestiva alta por dolor abdominal que acuden al servicio de Gastroenterología durante el periodo de enero de 2017 a enero de 2023.

### Variables:

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición
Fecha de nacimiento	Fecha registrada en el acta de nacimiento	Cuantitativa	Día/mes/año
Edad al diagnóstico de <i>H. pylori</i>	Edad a la fecha del diagnóstico	Cuantitativa	Día/mes/año
Grupo Etario	Etapas del desarrollo a la fecha del diagnóstico	Ordinal	1. Lactantes (<2 años) 2. Preescolares (2 a 5 años) 3. Escolares (6-11 años) 4. Adolescentes (12-18 años)
Sexo	De acuerdo con los genitales externos	Nominal Dicotómica	1. Masculino 2. Femenino

<b>Diagnóstico por Cultivo</b>	Crecimiento de <i>H. pylori</i> en cultivo microbiológico	Nominal Dicotómica	0. Negativo 1. Positivo
<b>Diagnóstico por PCR 16 S</b>	Detección de secuencias específicas de DNA de <i>H. Pylori</i> a través de PCR 16 S	Nominal Dicotómica	0. Negativo 1. Positivo
<b>Diagnóstico por PCR UreC</b>	Detección de secuencias específicas de DNA de <i>H. Pylori</i> a través UreC	Nominal Dicotómica	0. Negativo 1. Positivo
<b>Diagnóstico Histopatológico</b>	Visualización histopatológica del bacilo de <i>H. Pylori</i> en muestras obtenidas a través de biopsias intestinales	Nominal Dicotómica	0. Negativo 1. Positivo

## 7. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizará un muestreo por conveniencia en el cual se incluyen a todos los pacientes menores de 18 años, de ambos sexos que se someten a endoscopia por dolor abdominal, en los cuales se hace diagnóstico por medio de Histopatología, PCR 16 S, PCR UreC y Cultivo realizada por el servicio de Gastroenterología y Nutrición durante el periodo de enero 2017 y enero 2023.

## 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se elaborará una base de datos en el programa Excel que incluya todas las variables del estudio, la cual se exportará al paquete estadístico SPSS (versión 25 Inc, Chicago, IL), con el cual se realizará el análisis estadístico:

1. En una primera fase se realizara la estadística descriptiva de cada una de las variables, para el caso específico de las variables nominales los resultados se presentaran mediante tablas de frecuencias y porcentajes, para la edad se calculará el promedio, la mediana, desviación estándar y valores intercuartilares.
2. Se calculará el estadístico de kappa de Cohen con IC95% y el porcentaje de concordancia para evaluar la concordancia entre los resultados positivos de

las diferentes metodologías diagnósticas, sin suponer que una de estas metodologías es estándar de referencia. Las categorías de acuerdo serán las siguientes:  $k < 0$  = pobre,  $k 0-0.2$  = ligera,  $k 0.21-0.4$  = regular,  $k 0.41-0.6$  = moderada,  $k 0.61-0.8$  = sustancial y  $k 0.81-1$  = casi perfecta <sup>22</sup>.

3. En la tercera fase se utilizarán tablas cruzadas 2x2 entre grupo etario y positividad en cada una de las muestras para valorar su prevalencia y observar si hay alguna edad con mayor prevalencia.

Todos los resultados se presentarán mediante tablas y gráficos. Se considerará significativo un valor de  $p \leq 0,05$ . Los análisis estadísticos se realizarán con el software SPSS (versión 25 Inc, Chicago, IL) y los gráficos se realizarán con el software GraphPad Prism (versión 7.0, GraphPad Software, Inc San Diego CA).

## 9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo de investigación se llevará a cabo con la revisión de expedientes clínicos electrónicos lo que lo califica de riesgo menor al mínimo, ya que no se realiza ningún procedimiento que ponga en riesgo la integridad del paciente y solo se analiza la información plasmada en los expedientes.

Lo estudiado y descrito se ajusta a las normas éticas institucionales y de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, además respeta las declaraciones y consejos mundiales planteados en la declaración de Helsinki vigente.

Los investigadores de este trabajo declaran mantener confidencialidad de la información recabada de los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en este estudio. Para resguardar dicha confidencialidad, se omiten datos de carácter personal que permitan identificarlos y ningún nombre individual fue incluido en el reporte de este estudio.

## 10. RESULTADOS

Durante el periodo estudiado se incluyeron 228 expedientes, 128 fueron mujeres (56.1%) y 100 varones (43.9%). La mediana de edad fue de 12 años con una edad mínima de 3 meses y una máxima de 18 años.

La distribución por grupo etario se presentó de la siguiente manera: Lactantes 10 (4.4%), preescolares 22 (9.6%), escolares 73 (32%) y adolescentes 123 (53.9%),

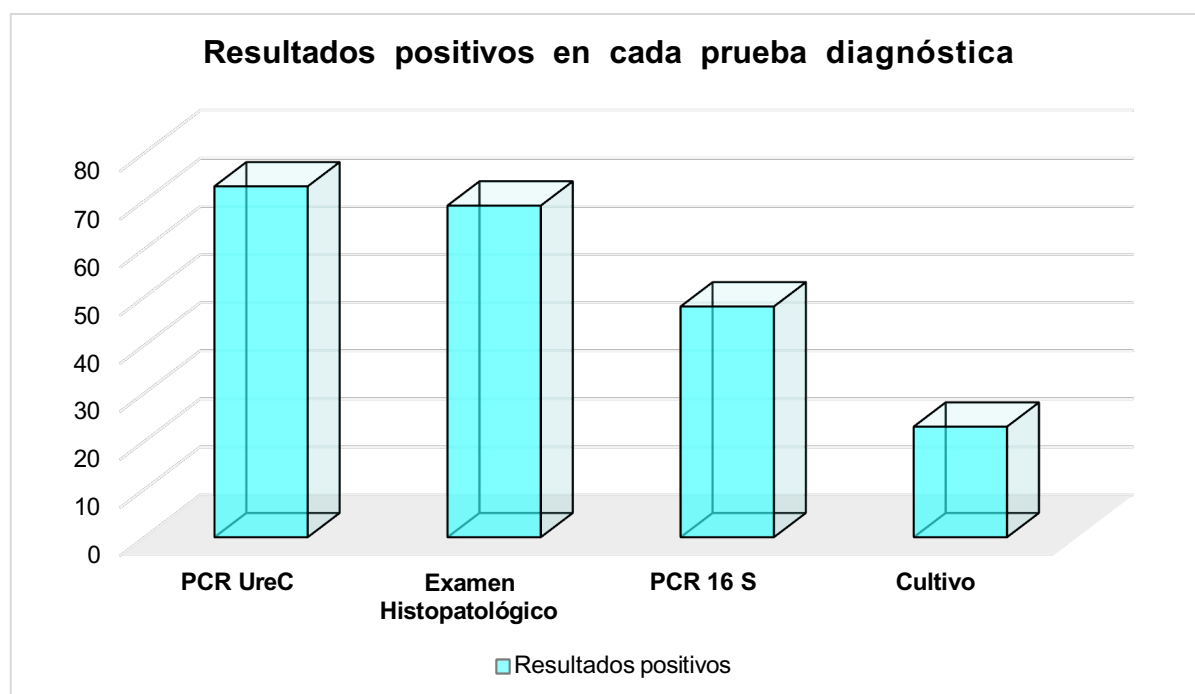
donde se evidencia que el diagnóstico tiene mayor prevalencia en los escolares y adolescentes. La tabla 1 muestra las variables demográficas.

<b>Tabla 1. Distribución demográfica</b>	
<b>Sexo</b>	
Varón, n (%)	100 (43.9)
Mujer, n (%)	128 (56.1)
<b>Grupo etario</b>	
Lactantes, n (%)	10 (4.4)
Prescolares, n (%)	22 (9.6)
Escolares, n (%)	73 (32)
Adolescentes, n (%)	123 (53.9)

Del total de expedientes evaluados, se presentaron un total de 101 (78.9%) con al menos 1 prueba positiva, de los cuales 59 (58.4%) fueron mujeres y 42 (41.5%) fueron varones. En 17 casos (16.8%) se presentaron las 4 pruebas con resultados positivos.

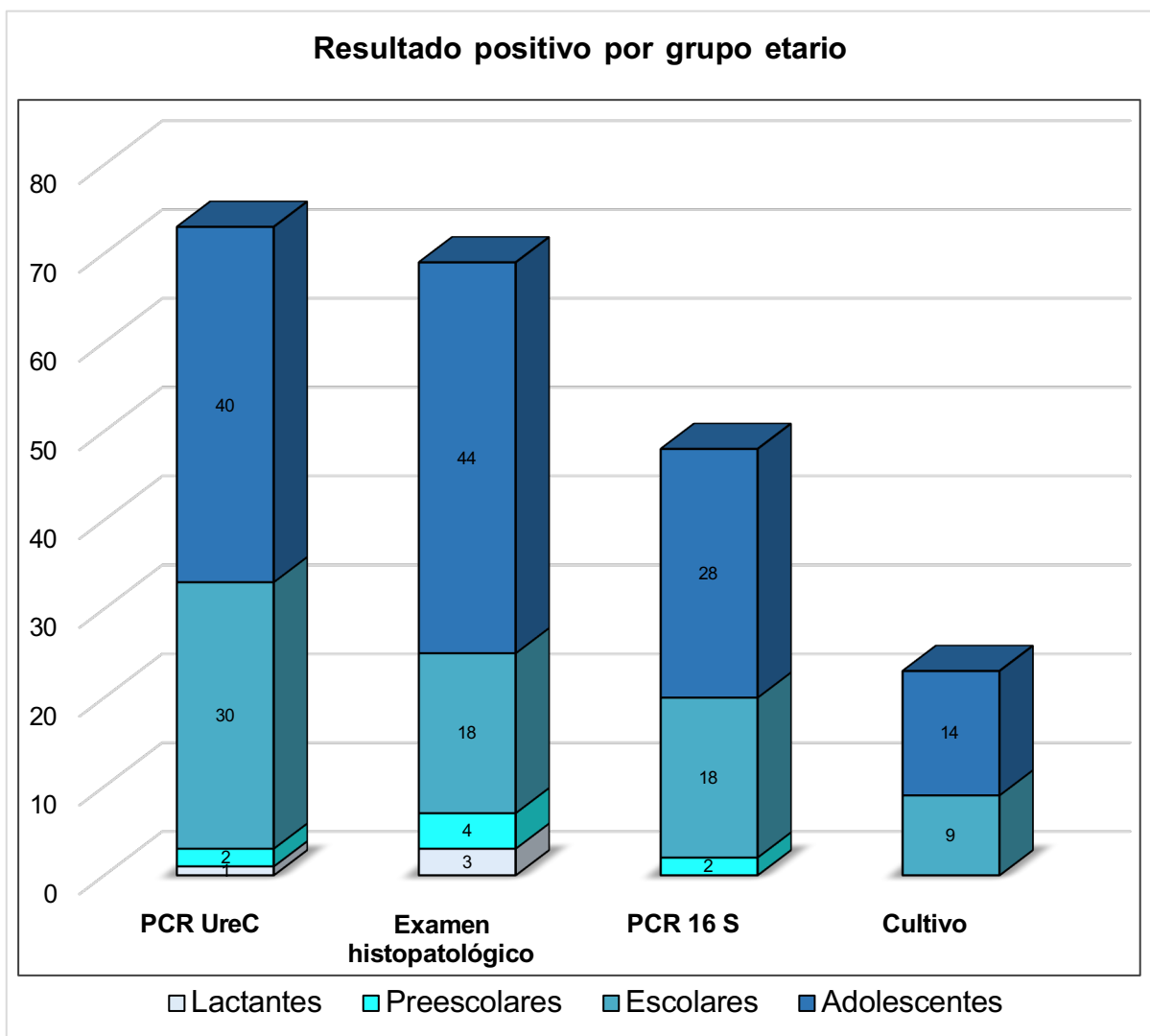
Dentro de las pruebas diagnósticas evaluadas se presentaron con resultado positivo en la siguiente frecuencia: PCR UreC 73 (34.2%), examen histopatológico 69 (32.3%), PCR 16 S 48 (22.5%) y Cultivo 23 (10.7%) (figura 1).

**Figura 1.** Resultados positivos de cada metodología.



Posteriormente se analizo la distribución en cada grupo etario de los resultados positivos de cada prueba, en donde de los 73 resultados positivos para la PCR UreC 1 (1.7%) se encontraba en el grupo etario de lactantes, 2 (2.7%) preescolares, 30 (41%) escolares y 40 adolescentes (54.7%); en el examen histopatológico de los 69 resultados positivos 3 (4.3%) fueron lactantes, 4 (5.7%) preescolares, 18 (26%) escolares y 43 adolescentes (62.3%); en la PCR 16 S de los 48 resultados positivos no se encontro ninguno positivo en el grupo de los lactantes, 2 (4.1%) fueron preescolares, 18 (37.5%) escolares y 28 adolescentes (58.3%); por ultimo en el Cultivo de los 23 resultados positivos no se encontro ninguno positivo en el grupo de los lactantes ni de los preescolares, 9 (39.1%) fueron escolares y 14 adolescentes (60.9%).

**Figura 2.** Agrupación de resultado positivos en cada metodología por grupo etario.



Se realizaron los grupos etarios en Lactantes y preescolares; escolares y adolescentes, para posteriormente observar la proporción de la positividad de las pruebas en estos grupos, en los lactantes y preescolares el cultivo estuvo positivo 0 veces, PCR 16 S 1 vez (0.4%), PCR UreC 3 veces (1.3%) y examen histopatológico 7 veces (3.1%), en cambio en el grupo etario de escolares y adolescentes el cultivo estuvo positivo 23 veces (10.1%), PCR 16 S 47 veces (20.6%), PCR UreC 70 veces (10.1%) y examen histopatológico 62 veces (27.2%) (tabla 2).

**Tabla 2. Comparación de proporciones de grupo etario entre pruebas**

Positividad de las pruebas	Lactantes y preescolares n= 32	Escolares y adolescentes n= 196	Valor de p
<b>Cultivo</b> , n (%)	0 (0)	23 (10.1)	0.025*
<b>PCR 16 S</b> , n (%)	1 (0.4)	47 (20.6)	0.003*
<b>PCR UreC</b> , n (%)	3 (1.3)	70 (10.1)	0.002*
<b>Examen Histopatológico</b> , n (%)	7 (3.1)	62 (27.2)	0.265

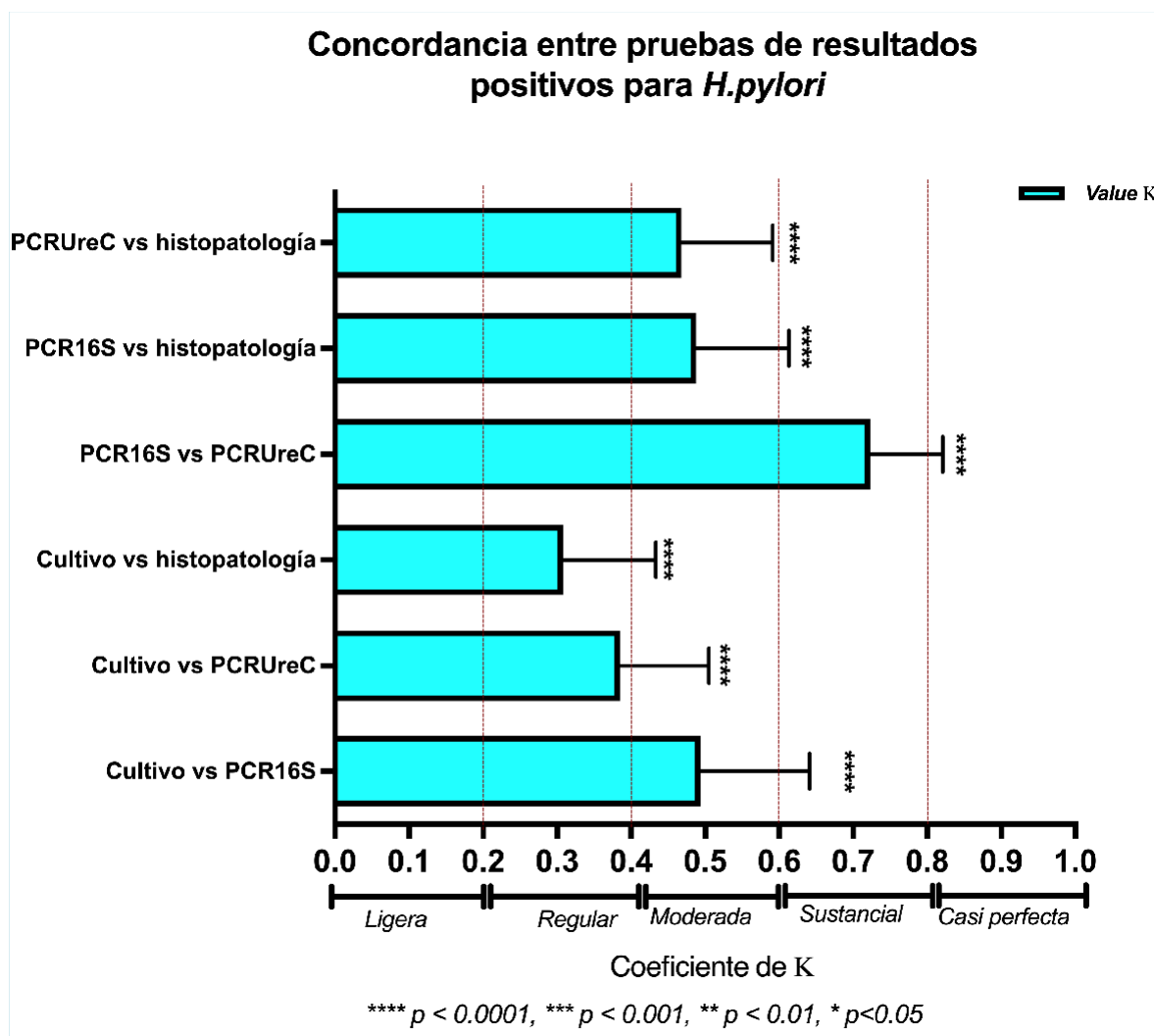
*Análisis estadístico Chi<sup>2</sup>, \*prueba exacta de Fisher*

Se analizó el acuerdo de positividad para *H. Pylori* entre metodologías con el índice de concordancia de kappa de Cohen con IC 95%, encontrando una mayor concordancia entre PCR 16 S y PCR UreC con un índice de kappa de 0.723 (IC 95% 0.625-0.821) que indica un nivel de concordancia sustancial, seguido en frecuencia por Cultivo vs PCR 16 S, PCR 16 S vs examen histopatológico y vs PCR UreC con índices de kappa de 0.494 (IC 95% 0.347-0.641), 0.488 (IC 95% 0.363-0.613) y 0.468 (IC 95% 0.345-0.591) respectivamente, los cuales indican un nivel de concordancia moderado, por último el Cultivo vs PCR UreC y Cultivo vs examen histopatológico con índices de kappa de 0.385 (IC 95% 0.265-0.505) y 0.308 (IC 95% 0.183-0.433) respectivamente los cuales indican un nivel de concordancia regular. Lo anterior se ejemplifica en la tabla 3 y en la figura 2.

**Tabla 3. Concordancia entre pruebas**

Pruebas	Índice Kappa	IC 95%		Valor de p
Cultivo vs PCR 16 S	0.494	0.641	0.347	<0.0001
Cultivo vs PCR UreC	0.385	0.505	0.265	<0.0001
Cultivo vs histopatología	0.308	0.433	0.183	<0.0001
PCR16 S vs PCR UreC	0.723	0.821	0.625	<0.0001
PCR16 S vs histopatología	0.488	0.613	0.363	<0.0001
PCR UreC vs histopatología	0.468	0.591	0.345	<0.0001

**Figura 3.** Análisis de concordancia de positividad entre metodologías.



## 11. DISCUSIÓN

La infección por *H. pylori* continua siendo una causa frecuente de dolor abdominal crónico lo que conlleva a la búsqueda de atención de los pediatras, siendo además una de las principales indicaciones para realizar estudio endoscópico diagnóstico; sin embargo, hay pocas publicaciones al respecto en especial de la población pediátrica no solo en nuestro país si no también a nivel mundial.

En nuestro estudio analizamos datos recolectados de expedientes de pacientes que se presentaban con dolor abdominal crónico que consultaron con el servicio de Gastroenterología y Nutrición del Instituto Nacional de Pediatría que requirieron endoscopia diagnóstica durante el periodo descrito previamente, encontrando 228 casos, de los cuales 101 (78.9%) fueron positivos a al menos 1 prueba para *H.*



*pylori*, 59 (58.4%) fueron mujeres y 42 (41.5%) fueron varones, lo que difiere de lo reportado en la literatura en donde predomina el sexo masculino, siendo considerado incluso el genero masculino como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. En cuanto a la edad la mayoría de pacientes se encontraron en el intervalo de edad de 12 a 18 años lo que concuerda con lo reportado en la literatura.<sup>(23)</sup>

En cuanto al diagnostico de *H. pylori* sabemos que no es fácil de lograr debido a las dificultades en acceder a su nicho ecológico y la fragilidad de la naturaleza de la bacteria, por lo que este estudio evaluo la positividad de 4 pruebas diagnosticas invasivas con distintas metologias, observando el resultado positivo de cada una para posteriormente considerar las ventajas y desventajas de cada una de ellas, lo que ayudaria a considerar su utilidad.

Dentro de las pruebas diagnosticas evaluadas se presento con mayor numero de positivos la PCR *UreC* en 73 casos (34.2%), lo cual correlaciona con lo descrito en la bibliografía ya que se considera que la PCR cuenta con una sensibilidad y especificidad cercanos a 97-100%,<sup>(24)</sup> posteriormente el examen histopatológico con 69 casos positivos (32.3%), hay que considerar que esta prueba tiene la ventaja de que permite, además de evidenciar la presencia de *H. pylori*, evaluar el estado de la mucosa gástrica y detectar si hay atrofia gástrica o metaplasia intestinal,<sup>(26)</sup> en ultimo lugar de resultados positivos se encontro el Cultivo positivo en 23 casos (10.7%), sabemos que el cultivo se considera el estándar de referencia para el diagnóstico ya que cuenta con una especificidad de hasta el 100%, pero este cuenta con factores que pueden influir en un cultivo exitoso como lo son la calidad de la muestra, la presencia de flora comensal y las condiciones de tiempo y transporte en las que se realiza, por lo anterior su sensibilidad oscila entre 45-75%.<sup>(27)</sup>

Por último, se analizó la concordancia entre las distintas pruebas diagnósticas, en donde se observó una mayor concordancia entre las dos pruebas de PCR (16 S y *UreC*) con un nivel de concordancia sustancial lo cual se justifica ya que son pruebas que utilizan la misma metodología y como se expuso previamente se sabe que estas pruebas tienen una sensibilidad y especificidad cercana al 97-100%, otra cuestión a destacar fue la concordancia moderada encontrada entre el examen histopatológico y los dos tipos de PCR lo cual pone en evidencia que estas pruebas aunque cuentan con distintas metodologías sus resultados positivos tienen una concordancia moderada y pudieran utilizarse a la par al momento del diagnóstico considerando las ventajas de cada una de ellas como lo es la sensibilidad de la PCR y el poder observar las características de la histología intestinal al momento de realizar el examen histopatológico lo cual brinda otros datos indirectos de la infección.

Este estudio es un aporte a la escasa bibliografía actual en nuestro país y Latinoamérica acerca de las distintas pruebas diagnósticas para *H. pylori*, ya que se analizó la población de un hospital de tercer nivel de atención en donde se tiene al alcance pruebas diagnósticas invasivas obtenidas a través de endoscopia digestiva, lo cual no se cuenta en todos los centros de atención pediátrica. Con los resultados obtenidos logramos obtener los porcentajes de positividad de cada una de las pruebas y además la concordancia entre ellas, lo cual nos ayuda a considerar las ventajas y desventajas de cada una de ellas, así como la relación entre cada una de ellas, lo que podría ayudar a la toma de decisiones de que tipo de prueba o combinación de estas solicitar a la hora del diagnóstico de *H. pylori*.

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Harris PR, Calderón-Guerrero OG, Vera-Chamorro JF, Lucero Y, Vasquez M, Ogata SK, et al. Adaptación a la realidad de Latinoamérica de la Guía Clínica NASPGHAN/ESPGHAN 2016 sobre Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de Infección por *Helicobacter pylori* en Pediatría. *Andes Pediatr* [Internet]. 2020 [citado el 5 de julio de 2023];91(5):809. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1144282>
2. Pacifico L, Osborn JF, Tromba V, Romaggioli S, Bascetta S, Chiesa C. *Helicobacter pylori* infection and extragastric disorders in children: a critical update. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [citado el 5 de julio de 2023];20(6):1379–401. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24587617/>
3. Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection - recent developments in diagnosis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [citado el 5 de julio de 2023];20(28):9299–313. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9299>
4. Wang XI, Zhang S, Abreo F, Thomas J. The role of routine immunohistochemistry for *Helicobacter pylori* in gastric biopsy. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2010 [citado el 5 de julio de 2023];14(4):256–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20637430/>
5. Smith SB, Snow AN, Perry RL, Qasem SA. *Helicobacter pylori*: to stain or not to stain? *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2012 [citado el 5 de julio de 2023];137(5):733–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22523211/>
6. Perdomo y Ma José Martínez M. Infección por *Helicobacter pylori* en niños [Internet]. *Aeped.es*. [citado el 5 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/14-hpylori.pdf>
7. Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, González-Huezo MS, Pérez-Pérez G, Torres-López J, Abdo-Francis JM, et al. IV consenso mexicano sobre *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2018 [citado el 5 de julio de 2023];83(3):325–41. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-iv-consenso-mexicano-sobre-helicobacter-articulo-S0375090618301307>
8. Dorer MS, Talarico S, Salama NR. *Helicobacter pylori*'s unconventional role in health and disease. *PLoS Pathog* [Internet]. 2009 [citado el 5 de julio de 2023];5(10):e1000544. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19855816/>

9. Cervantes E, Helicobacter pylori: mecanismos de patogenicidad. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab 2016; 63 (2): 100-109
10. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut [Internet]. 2012 [citado el 5 de julio de 2023];61(5):646–64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22491499/>
11. Hutton ML, Kaparakis-Liaskos M, Ferrero RL. The use of AlbuMAX II(®) as a blood or serum alternative for the culture of Helicobacter pylori: Growth of H. pylori in AlbuMAX II(®). Helicobacter [Internet]. 2012 [citado el 5 de julio de 2023];17(1):68–76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22221619/>
12. Asaka M, Kato M, Takahashi S-I, Fukuda Y, Sugiyama T, Ota H, et al. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Japan: 2009 revised edition. Helicobacter [Internet]. 2010 [citado el 5 de julio de 2023];15(1):1–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20302585/>
13. De Korwin J-D. Advantages and limitations of diagnostic methods for H. pylori infection. Gastroenterol Clin Biol [Internet]. 2003 [citado el 5 de julio de 2023];27(3 Pt 2):380–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12700494/>
14. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, Selladurai A, Gandhi A, Low B, et al. Non-invasive diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018 [citado el 5 de julio de 2023];3(3):CD012080. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543326/>
15. Frías Ordoñez JS, Otero Regino W. Aspectos prácticos en métodos diagnósticos para la infección por Helicobacter pylori: una revisión narrativa. Rev Gastroenterol Peru [Internet]. 2017 [citado el 5 de julio de 2023];37(3):246–53. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292017000300009](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292017000300009)
16. Coca DS, Santos CM, de Oliveira OSG, Pereira DA, Kiyoshi Furuya C Jr, Artifon ELA. Upper gastrointestinal endoscopy applied in pediatrics: endoscopic and histological findings, including Helicobacter pylori. Rev Gastroenterol Peru [Internet]. 2018 [citado el 5 de julio de 2023];38(1):40–3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29791420/>

17. Hays C, Delerue T, Lamarque D, Burucoa C, Collobert G, Billöet A, et al. Molecular diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsies: Evaluation of the Amplidiag® *H. pylori* + ClariR assay. *Helicobacter* [Internet]. 2019 [citado el 5 de julio de 2023];24(2):e12560. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30548730/>
18. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2012 [citado el 5 de julio de 2023];36(6):534–41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22827718/>
19. Huang C-C, Tsai K-W, Tsai T-J, Hsu P-I. Update on the first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection - a continuing challenge from an old enemy. *Biomark Res* [Internet]. 2017;5(1):23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40364-017-0103-x>
20. Hu Y, Wan J-H, Li X-Y, Zhu Y, Graham DY, Lu N-H. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2017 [citado el 6 de julio de 2023];46(9):773–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28892184/>
21. Morgan DR, Torres J, Sexton R, Herrero R, Salazar-Martínez E, Greenberg ER, et al. Risk of recurrent *Helicobacter pylori* infection 1 year after initial eradication therapy in 7 Latin American communities. *JAMA* [Internet]. 2013 [citado el 6 de julio de 2023];309(6):578. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23403682/>
22. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-174.
23. Borka Balas R, Meliț LE, Mărginean CO. Worldwide prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in children. *Children (Basel)* [Internet]. 2022;9(9):1359. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/children9091359>
24. Bénéjat L, Ducournau A, Lehours P, Mégraud F. Real-time PCR for *Helicobacter pylori* diagnosis. The best tools available. *Helicobacter*. 2018;23(5):e12512.
25. Lage AP, Godfroid E, Fauconnier A, Burette A, Butzler J-P, Bollen A, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by PCR: Comparison with other invasive techniques and detection of *cagA* gene in gastric biopsy specimens [Internet]. *Nih.gov*. 1995 [citado el 25 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC228568/pdf/332752.pdf>.

26. Lee JY, Kim N. Diagnosis of Helicobacter pylori by invasive test: histology. Ann Transl Med. 2015;3(1):10.

27. Chahuan J, Pizarro M, Riquelme A. Métodos diagnósticos para la detección de infección por Helicobacter pylori. ¿Cuál y cuándo deben solicitarse? Acta Gastroenterol Latinoam [Internet]. 2022;52(1). Disponible en: <https://actagastro.org/numeros-anteriores/2022/Vol-52-N1/Vol52N1-PDF0>

