



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS
MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS INFECTADOS CON *Helicobacter pylori*
CagA POSITIVO Y CagA NEGATIVO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRÍA MÉDICA

P R E S E N T A:

DRA. ENORY ALMANZA MIRANDA



DIRECTOR DE TESIS:

DRA. ALEJANDRA CONSUELO SÁNCHEZ

HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS INFECTADOS CON *Helicobacter pylori* CagA
POSITIVO Y CagA NEGATIVO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:
PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:
DRA. ENORY ALMANZA MIRANDA

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. ALEJANDRA CONSUELO SÁNCHEZ

DEDICATORIAS

A mis padres, por el apoyo incondicional que me han brindado durante 28 años y por sus grandes enseñanzas.

A mis hermanos, con quienes he convivido a lo largo de sus años y de quienes he aprendido que no todo en la vida es medicina.

A José Manuel, que siempre está conmigo en las buenas y en las malas, y que contribuyó a su manera a realizar este trabajo.

A mi abuelita que en paz descansa, a quien siempre recuerdo y de quien aprendí que la vida es corta y hay que aprender a trabajar y a disfrutarla.

A la doctora Alejandra Consuelo Sánchez, por que sin su proyecto de tesis, su guía, sus valiosos conocimientos, y su apoyo al culminar este esfuerzo, este estudio no sería el mismo. Además por las largas horas de su tiempo dedicadas al proyecto.

A la doctora Norma Velázquez Guadarrama quien contribuyó de manera activa e importante en la realización de este estudio y que además me brindó su ayuda en todo momento.

A mis amigos y compañeros, por sus palabras de aliento.

ÍNDICE

	Página
I. Introducción	1
II. Planteamiento del problema	2
III. Marco teórico	3
III. 1 Epidemiología	3
III. 2 Factores de virulencia	4
III. 3 Participación del huésped en el daño a la mucosa gástrica	8
III. 4 Características histopatológicas de la infección por <i>H. pylori</i>	10
III. 5 Manifestaciones clínicas	11
III. 6 Diagnóstico	18
III. 7 Tratamiento	23
IV. Objetivo	25
V. Hipótesis	25
VI. Justificación	25
VII. Diseño de estudio	26
VIII. Resultados	28
IX. Discusión	36
X. Conclusiones	39
XI. Anexos	
XI.1 Hoja de captura de datos	40
XI.2 Glosario de términos	42
XII. Bibliografía	43

I. INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori (*H. pylori*) antes conocido como *Campylobacter pyloridis* y después como *Campylobacter pylori* fue aislado por primera vez por Barry Marshall y Robin Warren en 1982, llevando a una nueva era en la que se encontró que las bacterias pueden ser causa de úlcera péptica. *H. pylori* causa una infección persistente en un alto porcentaje de la población, especialmente en países en desarrollo. Una vez adquirida la infección, ésta persiste en los individuos por años, décadas y en algunos casos, de por vida. La infección causa inflamación de la mucosa gástrica (gastritis crónica superficial) e infiltración polimorfonuclear (gastritis crónica activa). Los síntomas de la infección de cualquier modo varían de individuo a individuo, la mayoría son portadores asintomáticos, pero en otros *H. pylori* desempeña un papel importante en el desarrollo de gastritis, úlcera péptica duodenal (UD), úlcera péptica gástrica (UG), cáncer gástrico (CG) y linfoma de tipo MALT en los adultos. ^(1, 2) El microorganismo está presente aproximadamente en el 95% de los casos de úlcera duodenal y en el 80% de los pacientes portadores de úlcera gástrica en adultos.

El resultado clínico de la infección por *H. pylori* se determina por una interacción entre influencias ambientales y por factores relacionados a la virulencia bacteriana y al huésped. Las cepas bacterianas de *H. pylori* que expresan los genes CagA y VacA (con sus distintas variantes genotípicas) tienen alta patogenicidad y la coexistencia de CagA y VacA con otros factores de virulencia bacteriana empeoran el cuadro clínico. El gen CagA se ha relacionado con un alto grado de actividad inflamatoria, atrofia, presencia de folículos linfoides en la mucosa gástrica, así como una densidad bacteriana alta, úlceras gástricas y duodenales; ^(3,4) por otro lado se ha asociado con un menor grado de erradicación en adultos. El gen VacA s1am1 se ha relacionado con gran actividad citotóxica y desarrollo de úlceras pépticas en adultos. ⁽⁵⁾

Existe poca información de la sintomatología que desarrolla el paciente pediátrico infectado por cepas de *H. pylori* con el gen CagA +, si bien se sabe que la presencia de éste gen se correlaciona a enfermedad péptica ulcerosa ^(6,7) y a algunos datos histopatológicos de gravedad.

En los niños, la infección por *H. pylori* también se manifiesta con síntomas de enfermedad ácido péptica (EAP), como dolor epigástrico, ardoroso, con sensación de vacío, que frecuentemente llega a despertar al paciente por la noche y se asocia a vómito, sin embargo en los niños pequeños, es difícil identificar estos síntomas, generalmente solo se encuentran irritables, con náusea o vómito intermitentes e hiporexia que puede llegar a asociarse a falla en el crecimiento, cuando llegan a manifestar dolor abdominal, éste es mal localizado e inespecífico. Los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) frecuentemente se asocian a los de enfermedad ácido péptica y en los pacientes pediátricos es aún más difícil hacer esta diferenciación, ya que una buena proporción de niños con ERGE tienen síntomas denominados atípicos, que van desde síntomas inespecíficos como irritabilidad, hiporexia y falla para crecer hasta síntomas respiratorios diversos como tos y disfonía crónica, broncoespasmo persistente e infecciones respiratorias de repetición.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se sabe que *H. pylori* posee múltiples factores de virulencia, se ha descrito que la presencia o ausencia de algunos de ellos determinan el grado de patogenicidad, en consecuencia la magnitud de la lesión tisular del estómago y finalmente la expresión clínica de la enfermedad.

Se ha observado que los pacientes adultos infectados con cepas de *H. pylori* CagA positivas presentan un daño mayor en la mucosa gástrica en comparación con aquellos infectados con cepas CagA negativas, e incluso son los que presentan la expresión más intensa de los síntomas de enfermedad ácido péptica. En los pacientes pediátricos las manifestaciones clínicas de la EAP no son siempre características y frecuentemente se confunden o bien se asocian con síntomas de ERGE. Hasta ahora no se ha descrito si el tipo de cepa de *H. pylori* participa en la expresión clínica de la enfermedad.

Por lo anterior, se ha planteado la siguiente pregunta de investigación:

¿Existirán diferencias entre las manifestaciones clínicas de los pacientes pediátricos infectados con *H. pylori* CagA positivo y CagA negativo?

III. MARCO TEÓRICO

Helicobacter pylori fue aislado por primera vez por Barry Marshall y Robin Warren en 1982 se trata de un bacilo curvo, en forma de espiral, flagelado, muy móvil, gram negativo. Una variedad de microorganismos relacionados colonizan y causan inflamación en el estómago de ferrets (*H. mustelae*), perros, gatos (*H. felis*), chitas (*H. acinonyx*) y macacos (*H. nemestrinae*).

III.1 EPIDEMIOLOGIA

Estudios epidemiológicos han mostrado que la infección por *H. pylori* es un fenómeno mundial, de cualquier manera los rangos de infección entre países desarrollados y países en desarrollo difieren significativamente. En Estados Unidos la incidencia anual de infección se encuentra entre 0.5%-1% en niños por debajo de 10 años de edad. En adultos alrededor de los 60 años de edad se ha reportado que la frecuencia de infección aumenta hasta el 50%. De manera interesante se encontró en la encuesta de salud nacional y estado nutricional de Estados Unidos de Norteamérica (National Health and Nutrition Examination Survey) que para 1990 la prevalencia de infección por *H. pylori* fue del 17% en blancos no hispanicos, 40% en negros no hispanicos y de 42% en mexicanos-americanos (58% en aquéllos no nacidos en Estados Unidos o Canadá).⁽⁸⁾ Se estima que en los países en desarrollo la mayoría de las personas, 50% aproximadamente, se infectan con *H. pylori* a una edad promedio de 10 años.⁽⁹⁾

En México, en un estudio sero-epidemiológico realizado en 1997, se trabajó con sueros representativos de la población de todos los estados de la república mexicana procedentes de personas cuya edad fluctuó entre 1 y 90 años. Los resultados mostraron que el 20% de los niños de 1 año de edad presentaban anticuerpos contra *H. pylori* y que la seropositividad aumentó hasta un 50% en los niños de 10 años de edad, lo que indicaba que la infección por el microorganismo en nuestro país se adquiere a edades tempranas. En este estudio más del 80% de los adultos estaban infectados a los 25 años de edad y la seroprevalencia permaneció sin cambios para otras edades. Al igual que en otros países en desarrollo en México el riesgo de volverse seropositivo a *H. pylori* aumenta significativamente con la edad.⁽⁹⁾

Al momento no existe información que indique la existencia de un reservorio no humano lo cual sugiere que la infección es específica de los humanos. Los mecanismos de transmisión permanecen desconocidos, en general se considera que la infección se expande de individuo a individuo a través la transmisión por vía oral-oral, fecal-oral o gastro-oral. Los estudios empleando técnicas de biología molecular y de reacción en cadena de polimerasa (PCR) han aclarado algunos puntos polémicos en esta área. A favor de la transmisión oral-oral sabemos que la mucosa gástrica descama continuamente, siendo este microorganismo fácilmente aislado en el jugo gástrico. El reflujo del contenido gástrico en la cavidad oral podría permitir la invasión de la boca, siendo la saliva el medio de transmisión. A

pesar del aislamiento en el jugo gástrico, el cultivo de *H. pylori* en la cavidad oral ha sido cuestionado, ya que ni la mayoría de técnicas de biología molecular es suficiente para asegurar que se trata realmente de *H. pylori* y no de otros microorganismos existentes en la cavidad oral. Por otro lado, a favor de la vía fecal-oral, sabemos que el *H. pylori* aislado en el jugo gástrico es continuamente eliminado en los intestinos y en las heces. Los estudios que emplean PCR identifican microorganismos viables en las heces siendo eliminados en el medio ambiente y cualquier cosa que sea contaminada sería el medio de transmisión. Recientemente, se ha sugerido que la transmisión pueda darse por vía gastro-oral, especialmente en la infancia. Los niños infectados por *H. pylori* y que vomitan, frecuentemente pueden propagar el microorganismo a través del jugo gástrico en el medio ambiente, contaminando a otros niños, especialmente en lugares donde existe sobrepoblación, tales como guarderías, casa-cuna, y escuelas. Otros autores sugieren otras formas de transmisión, tales como la infección a través de fomites como los equipos de endoscopia, o por vectores domésticos, tales como gatos, cerdos, moscas y garrapatas. ^(10,11,12)

Otros medios se han sospechado y se ha sugerido la posible transmisión intrafamiliar de padres a hijos. ^(13,14) Algunos datos sugieren que el agua es un posible vector. Una correlación entre las fuentes de agua y la prevalencia de *H. pylori* fue descrita en Perú, señalando a las fuentes municipales de agua como un vector para *H. pylori*, además se han identificado ciertos factores socioeconómicos asociados, como condiciones sanitarias pobres, falta de drenaje en casa, hacinamiento y nivel de educación materna. ^(15,16) En Colombia además del agua por sí, se encontró a los vegetales, especialmente la lechuga, que se riegan con agua de reciclaje una fuente potencial de infección. ⁽¹⁷⁾ Un estudio en Suecia detectó que la presencia de bacterias en el agua fue marcadamente elevada y no esperada, ya que existen efectivas plantas de tratamiento en éste país. ⁽¹⁸⁾ En la ciudad de México el gen 16S rRNA de *H. pylori* se detectó en cinco sistemas de agua. ⁽¹⁹⁾ En tres de éstos sistemas, muestras microbiológicas aislaron además *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas caviae*, *Aeromonas veronii* y *Vibrio fluvialis* y se demostró que el nivel residual de cloro se encontraba por debajo de la dosis de inactivación bacteriana. ⁽²⁰⁾ En otro estudio representativo del área metropolitana de la Ciudad de México se demostró la presencia de *H. pylori* en el agua mediante la identificación por PCR del gen *cagA*. ⁽²¹⁾ La viabilidad de *H. pylori* tanto en agua como en verduras necesita ser confirmada, así como la relación entre cepas humanas y cepas del medio ambiente.

III. 2 FACTORES DE VIRULENCIA

- Adherencia

H. pylori, es productor de diversas enzimas dentro de las que destaca la ureasa cuya síntesis es controlada por 7 grupos de genes contiguos (urea ABIEFGH). Este es un factor de virulencia esencial, debido a que permite al *H. pylori* sobrevivir en un ambiente altamente ácido y hostil como es el estómago, a

través de la hidrólisis de la urea y consecuente producción de amonio, el cual funciona como amortiguador del ácido gástrico. Además éste funciona como factor quimiotático de leucocitos polimorfonucleares y monocitos, produciéndose consecuentemente liberación de citocinas proinflamatorias, factores que contribuyen en forma primordial al daño de la mucosa gástrica.

La unión de *H. pylori* a las células epiteliales gástricas es un factor importante de virulencia para la colonización gástrica, el microorganismo se adhiere por medio de adhesinas. Estas son proteínas bacterianas, glucoconjugados o lípidos bacterianos involucrados en las fases iniciales de la colonización al mediar interacciones entre la bacteria y receptores sobre la superficie de las células epiteliales. *H. pylori* se adhiere a la capa epitelial usando adhesinas conocidas como BabA, SabA, AlpA, AlpB, HopsZ, HpA, OipA entre otras. La adhesina BabA facilita la unión entre *H. pylori* y el antígeno de grupo histo-sanguíneo Lewis b fucosilado el cual está presente en la superficie de las células gástricas epiteliales. Recientemente se ha mostrado que *H. pylori* expresa una segunda adhesina, SabA, la cual se une a los glucoconjugados fucosilados y dializados como Lewis x-sialil-dimérico. Estos derivados aumentan en el epitelio gástrico como consecuencia de la inflamación, indicando que la inflamación provocada por *H. pylori* promueve la colonización a través de una gran regulación de sitios de adhesión en el tejido huésped. Las receptinas son proteínas bacterianas con propiedades agregantes hacia proteínas mamíferas. Se relacionan con las etapas tardías de adherencia que permiten la persistencia de un proceso infeccioso prolongado a través de la unión hacia una proteína sérica soluble (inmunoglobulinas y albúmina) o a través de proteínas de la matriz extracelular (heparina, sulfato-heparina, fibronectina, fibrinógeno, colágeno, laminina, plasminógeno, plasmina y vitronectina), de las cuales muchas también se encuentran presentes en suero. Estas moléculas pueden resultar expuestas después de daño tisular ya sea de origen mecánico, químico o infeccioso.

Otro factor de virulencia es el lipopolisacárido de *H. pylori* que expresa el antígeno Lewis "x" y/o Lewis "y" carbohidrato en su antígeno "O". Los antígenos Lewis de *H. pylori* muestran una participación dual en la patogénesis: inducción de mimetismo molecular, posiblemente ayudando a evadir la respuesta inmune inicial posterior a la colonización y así favorecer la permanencia de *H. pylori* por un tiempo prolongado en su nicho gástrico. ⁽²²⁾

- Motilidad

La motilidad es también un factor esencial de colonización por *H. pylori*, puesto que permite a la bacteria distribuirse libremente a través de la capa de moco para alcanzar la mucosa gástrica. *H. pylori* normalmente posee de 2 a 6 flagelos, que son contiguos con su membrana externa. Los flagelos se componen de 2 subunidades de flagelina producido por los genes flaA y flaB. Las subunidades de flagelina comparten 50% de identidad en términos de aminoácidos. ⁽²²⁾

- Producción de citotoxinas

CagA

Otro factor de virulencia es la proteína citotoxina-asociada (CagA), que fue identificado como un antígeno dominante inmune localizado en la superficie bacteriana. Se encuentra presente en aproximadamente 60% de las cepas de *H. pylori*. La proteína CagA frecuentemente se coexpresa con otra proteína llamada citotoxina vacuolizante VacA. De cualquier manera estos genes se separan por 300kb y la expresión del gen *vacA* es independiente de la presencia del gen *cagA*.⁽²³⁾ La presencia del gen *cagA* en cepas de *H. pylori* está altamente asociada a mayor daño tisular, desarrollo de úlcera péptica y linfoma tipo MALT en adultos.⁽²⁴⁾ Existe un trabajo en la población pediátrica en donde se observó que existía una asociación entre la presencia de CagA+ evaluada a través de serología y un mayor daño en la mucosa gástrica, encontrando incluso una mayor frecuencia de úlcera duodenal (38% CagA+ Vs 7% CagA -) y solo se refiere en este estudio que los pacientes CagA + tuvieron persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento de erradicación en comparación con el grupo CagA - .⁽²⁵⁾ En otro estudio también se observó que los pacientes infectados con cepas CagA+ presentaban un mayor grado de inflamación antral y una alta densidad en la colonización, en comparación con aquellos infectados con cepas CagA - .⁽²⁶⁾

Censini y colaboradores, analizaron las regiones de DNA alrededor del gen CagA, encontrando una región de 40kb a la que se designó isla de patogenicidad Cag (IP - Cag). El CagA es un marcador de la presencia de la IP - Cag. La IP - Cag es un locus de 40kb dentro del gen glutamato racemasa (*glr*). El orden de los genes en la isla de patogenicidad se conserva entre las distintas cepas de *H. pylori*. Los estudios demuestran que la isla de patogenicidad puede estar presente como una unidad continua o dividida en dos regiones (*cag I* y *cag II*) y además puede existir una pérdida parcial de la isla de patogenicidad. Esta variación estructural de IP-cag explica la existencia de cepas IP-cag negativas y positivas.⁽²⁷⁾

La unión de *H. pylori* IP - Cag positivo a las células gástricas activa la secreción de interleucina 8, un mediador de la inflamación. Además provoca el desprendimiento de las microvellosidades en el sitio de unión, rearreglo del citoesqueleto, seguido de la formación de un pedestal justo por debajo de la bacteria, debido a la fosforilación de tirosina de la proteína CagA. Además activa la transcripción de el factor AP-1 y la cascada de cinasa ERK/MAP, llevando a la expresión de los proto-oncogenes *c-fos* y *c-jun*. Esto resulta en la fosforilación de ELK-1 y un aumento en la transcripción de *c-fos*.⁽²⁸⁾ Se sabe que *H. pylori* con mutaciones en el gen Cag no induce lo antes mencionado. Además se ha postulado que la proteína CagA fosforilada se une y activa a la fosfatasa SHP2 que actúa como una oncoproteína humana, transmitiendo señales positivas para el crecimiento celular, importante mecanismo por el cual las cepas de *H. pylori* CagA positivas promueven el cáncer gástrico.^(29,30)

Hay otros factores de virulencia codificados en la región, como el CagE y genes implicados en la colonización y generación de la respuesta inmunológica del hospedero. ⁽³¹⁾

Vac-A

La producción de citotoxina vacuolizante VacA es un importante factor de virulencia de *H. pylori*. El factor de virulencia VacA es responsable de la formación in vivo de vacuolas en las células epiteliales gástricas. En presencia de cloruro de amonio, producto de degradación de la urea, la citotoxina vacuolizante es altamente activa, lo que demuestra la sinergia existente entre ureasa y citotoxina vacuolizante para provocar el daño celular.

La citotoxina vacuolizante se codifica por el gen VacA localizado en una sola copia dentro del cromosoma de *H. pylori*. En 1995, una región de 0.73kb se analizó en 10 cepas de *H. pylori*, esta posición correspondía a la región media del gen VacA. La región mostraba una identidad de nucleótidos del 70.4% entre cepas tox + y tox - y una identidad de aminoácidos del 58.7% entre las cepas mencionadas. Basándose en estas secuencias las cepas VacA se clasificaron en familias de alelos: alelos tipo m1 (para cepas de *H. pylori* con actividad citotóxica) y alelos del tipo m2 (para cepas de *H. pylori* sin actividad citotóxica). Se analizó otra secuencia de 0.5kb que correspondía a una región del gen VacA con importantes diferencias entre las cepas tox+ y tox -. Las cepas se clasifican entonces en 3 familias de alelos más: tipo s1a, tipo s1b y tipo de alelos s2. ⁽²²⁾

En un estudio llevado a cabo por Atherton en adultos para la caracterización del gen VacA en pacientes con úlcera péptica, gastritis y en pacientes asintomáticos, ⁽⁵⁾ se encontró que las cepas con el genotipo s1a/m1 presentaban la máxima actividad citotóxica, ya que estos pacientes tuvieron úlcera péptica, mientras que los pacientes con genotipos s1b/m1, s1a/m2 y s1b/m2 presentaban solamente gastritis, por lo que se asumió que la actividad citotóxica de estos genotipos era moderada y por último observaron, que aquellos pacientes que estaban infectados con cepas genotipos s2/m2 no tenían actividad inflamatoria en el tejido gástrico y se encontraban asintomáticos.

En un estudio descriptivo llevado a cabo en la ciudad de México en 1999 Morales y colaboradores mostraron que la diversidad de VacA era mayor que la descrita en otra población y que la co-infección con cepas de *H. pylori* con distintos genotipos de VacA es común, igualmente en este estudio se encontró un genotipo previamente no descrito el VacA s2/m1. La diversidad de los genotipos de VacA se encontró tanto en población adulta como pediátrica y no se identificó asociación alguna con las manifestaciones clínicas. ⁽³²⁾

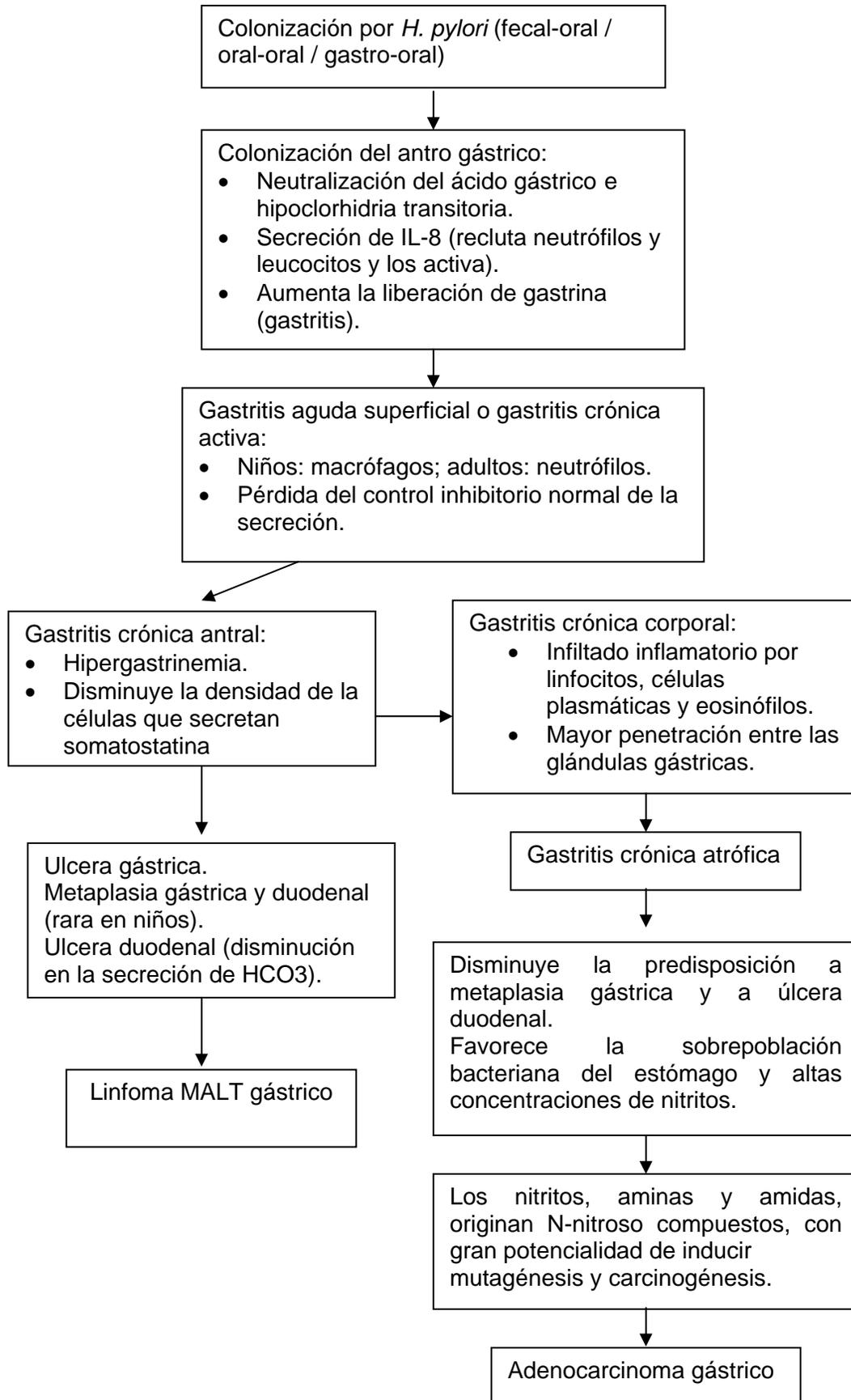
III. 3 PARTICIPACIÓN DEL HUESPED EN EL DAÑO A LA MUCOSA GÁSTRICA

La respuesta inflamatoria inicial que produce el huésped ante la presencia del *H. pylori*, se caracteriza por una vigorosa respuesta inmunitaria general y local, la ureasa es un factor quimiotáctico para leucocitos polimorfonucleares y monocitos, quienes a su vez median la secreción de interleucinas y activan la respuesta inmunológica, por su parte los neutrófilos, pueden generar metabolitos oxidantes que facilitan el daño de la mucosa gástrica.

Hablando a nivel molecular y en relación a la producción de interleucinas, se sabe que la activación de las células inflamatorias puede inducirse directamente por factores bacterianos o indirectamente mediante el estímulo o liberación de mediadores de la inflamación por las células epiteliales. Las células de la mucosa gástrica infectadas inducen "*in vitro*" la producción de IL-1 β , la cual induce a su vez la producción de Interferon γ por activación de los linfocitos T. ⁽³³⁾ En la mucosa infectada hay aumento de los niveles de citocinas pro-inflamatorias como IL -1, IL -6, IL -8, TNF α e IFN γ . La fase inicial de la secreción del ácido gástrico es mediada a través del nervio vago, una vez que la comida entra al estómago se estimula la producción de gastrina de las células G de la mucosa gástrica y ésta a su vez, estimula a las células parietales del cuerpo del estómago para secretar el ácido. La regulación de la síntesis y liberación de gastrina por las células G está dada por la somatostatina, que es producida por las células D del antro y que se produce, un vez que se eleva la concentración del ácido gástrico. El *H. pylori* bloquea esta regulación al disminuir la cantidad la acidez gástrica a través de la producción de urea y amonio, por lo que durante la infección existe un incremento en las concentraciones de gastrina sérica lo que ocasiona un aumento en el número y masa de células parietales. La erradicación de la infección produce una remisión completa de la hipergastrinemia.

En los adultos, la respuesta inicial a la infección por *H. pylori* se caracteriza por un periodo transitorio de aclorhidria, la fase crónica se acompaña de un aumento o disminución en la producción de ácido, según sea la porción gástrica afectada. Las personas con gastritis intensa del cuerpo gástrico desarrollan hipoclorhidria y atrofia gástrica. Los estudios muestran que la infección por *H. pylori* en niños es predominantemente antral y por tanto se favorece un aumento en la producción del ácido, lo cual provoca un desequilibrio en la barrera de defensa de la mucosa gástrica con lesión secundaria de la misma.

El esquema que muestra la evolución natural de la infección por *H. pylori* se muestra a continuación.



III. 4 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE LA INFECCIÓN POR *H. pylori*

El daño de la mucosa gástrica condicionado por la infección por *H. pylori* inicia con inflamación difusa (gastritis) y puede progresar hacia erosiones leves y finalmente ulceraciones (enfermedad ulcerosa – péptica).

Se desconoce por que la infección del antro es crucial para el desarrollo de úlceras duodenales o por qué solo la minoría de los pacientes infectados con *H. pylori* desarrollan úlceras. Se especula que la infección del antro por *H. pylori* en los niños y la metaplasia gástrica del duodeno son factores de riesgo para el desarrollo de úlcera duodenal. ⁽³⁴⁾

En los niños con infección por *H. pylori*, el proceso inflamatorio crónico es mediado por células plasmáticas y linfocitos, predominando éste sobre la actividad, la cual se media a través de neutrófilos. El infiltrado inflamatorio es habitualmente superficial en localización, estando presente la afección panmucosa en pocos casos. En los adultos infectados por *H. pylori* el infiltrado a base de monocitos y neutrófilos es constante, y se ha correlacionado la densidad de neutrófilos intraepiteliales con el grado de extensión del daño a la mucosa gástrica.

Atrofia

La atrofia es un hallazgo histopatológico frecuentemente reportado en la población adulta. En niños, tradicionalmente se refería como un cambio morfológico raro, pero en una reciente revisión se mencionan frecuencias variables de ésta en distintas series pediátricas oscilando entre el 0% hasta el 72%. ⁽³⁵⁾ Por lo que en la actualidad se reconoce que dentro de las causas de gastritis atrófica en niños, el papel que *H. pylori* desempeña, es indiscutible. Existe un reporte especificando que en el antro, la atrofia se correlaciona significativamente con la actividad inflamatoria mientras que, la atrofia en el cuerpo gástrico se correlaciona con la densidad de colonización del *H. pylori*, inflamación y actividad. ⁽³⁶⁾ Se especula que el mayor número de linfocitos B y la apoptosis en la superficie epitelial, podrían tener relación con el desarrollo de la atrofia gástrica. ⁽³⁷⁾

Metaplasia intestinal y folículos linfoides

La metaplasia intestinal es común en adultos con gastritis crónica de cualquier causa y frecuentemente encontrada en los pacientes infectados con *H. pylori*. El aumento en la frecuencia de ésta es directamente proporcional con la duración de la enfermedad. En niños se presenta en forma muy esporádica, ⁽³⁷⁾ al igual que la atrofia gástrica se ha considerado como una lesión histopatológica premaligna, por lo que es común que ambas entidades coexistan.

Los folículos linfoides con centros germinales son muy sugestivos de infección por *H. pylori* en adultos y en niños, sin embargo deben tomarse especímenes de biopsia suficientes. Al buscarse intencionadamente, éstos se encuentran en el 100% de los pacientes adultos con infección por *H. pylori*, incluso se ha correlacionado la presencia de los folículos linfoides con la magnitud de la gastritis. Algunos autores han considerado que la presencia de folículos linfoides e inflamación en la mucosa gástrica, es suficiente para asumir la presencia de la infección por *H. pylori*, aún ante la imposibilidad para visualizarlo en la biopsia. (38,39)

III. 5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR *H. pylori*

Aunque se sabe que hasta el 50% de la población mundial se encuentra infectada por *H. pylori*, la mayoría no desarrolla síntomas o signos de enfermedad ácido péptica en la primeros días o semanas posteriores a la infección, (40) incluso se ha llegado a sugerir que en la población pediátrica llegan a existir periodos de erradicación espontánea y reinfección. (35) Se sabe que aproximadamente el 20% de las personas infectadas desarrollará enfermedad péptica ulcerosa, siendo más frecuente la úlcera duodenal que la gástrica y una mínima proporción (1%) desarrollará cáncer gástrico. (41)

Desde el descubrimiento de *H. pylori* en 1982, se hizo evidente que esta bacteria tiene participación activa en el desarrollo de gastritis y de enfermedad péptica ulcerosa, posteriormente se documentó su participación ya sea en forma directa o indirecta en otras enfermedades y desde entonces, han surgido un sinnúmero de investigaciones encaminadas a establecer la relación entre esta bacteria con otras enfermedades tanto de índole gastrointestinal como extraintestinal.

A continuación se detalla de manera clara la relación causal de *H. pylori* con las patologías más importantes desde el punto de vista pediátrico, cabe mencionar que las investigaciones realizadas en adultos son las que han dado el marco para investigar la enfermedad en los niños, teniendo presente que no siempre se pueden realizar las mismas conclusiones que en los adultos.

Enfermedad Acido Péptica

La enfermedad ácido péptica (EAP) puede ser clasificada como primaria o secundaria de acuerdo a su etiología. La historia natural de la inflamación o ulceración gastroduodenal primaria es diferente de aquellas causas secundarias. Los pacientes con EAP primaria frecuentemente tienen una historia familiar positiva. Anteriormente se creía que había alguna predisposición genética y ahora se sabe que se debe a transmisión intrafamiliar de la infección ya que se ha demostrado que más de un miembro de la familia se encuentra infectado por el *H. pylori*. (13,14)

La EAP puede evolucionar hasta enfermedad péptica ulcerosa. El papel de *H. pylori* en la enfermedad ulcerosa está bien establecido, incluso se ha reportado como causa del 90% al 100% de los casos de úlcera duodenal tanto en adultos como en niños y del 70% al 90% de los de úlcera gástrica en adultos. En la población pediátrica las úlceras son excepcionales antes de los diez años de edad y las gástricas son raras, generalmente se desarrollan como consecuencia del uso de antiinflamatorios no esteroideos. Se ha estimado que un 10%-15% de los individuos infectados con *H. pylori* desarrollarán úlcera en los siguientes 10 a 20 años. ^(41,42)

Las manifestaciones clínicas de la EAP son muy diversas y van desde síntomas de dispepsia leve como dolor abdominal epigástrico, asociado a náusea o vómito desencadenado por la ingesta de algún irritante hasta síntomas de enfermedad ulcerosa caracterizados por dolor epigástrico intenso, que puede ocasionar síntomas vagales como diaforesis, taquicardia, náusea y vómito, los cuales se presentan con mayor frecuencia cuando el estómago se encuentra vacío o durante el periodo de mayor producción de ácido gástrico en las primeras horas del día, cuando se ha complicado con enfermedad ulcerosa todos estos síntomas pueden presentarse junto con hemorragia del tubo digestivo alto (melena o hematemesis). En menores de cuatro años los síntomas de EAP son inespecíficos, ya que estos niños rara vez refieren dolor abdominal y cuando lo hacen, éste tiene características muy inespecíficas. En general solo se encuentran irritables, con rechazo al alimento o saciedad temprana. Estos síntomas ocasionan retraso en el crecimiento ponderal, llevando al niño en ocasiones, hasta la desnutrición. Cuando se complica con enfermedad ulcerosa, en los niños el primer dato clínico puede ser la hemorragia de tubo digestivo alto. En algunas ocasiones incluso, solo presentan síntomas inespecíficos pero asociados a anemia con pérdida de sangre oculta y el diagnóstico de la enfermedad ulcerosa se hace hasta que se realiza la endoscopia del tubo digestivo alto. ⁽⁴³⁾

La relación de CagA con la producción de enfermedad péptica ulcerosa es incuestionable en los adultos, sin embargo existen resultados variables en cuanto su asociación con síntomas de dispepsia, algunos estudios apoyan que los pacientes que muestran cepas con CagA+ tienen manifestaciones clínicas más intensas de EAP, mientras que otros han postulado que no existe una clara relación entre el tipo de cepa y la magnitud de los síntomas. ⁽⁴⁴⁾ En los niños, un estudio mostró que la prevalencia de los anticuerpos anti-CagA son más altos en grupos con enfermedad péptica ulcerosa que en los grupos de EAP (100% vs. 56.3%). ⁽⁴⁵⁾

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)

Se define el reflujo gastroesofágico como el paso de contenido gástrico al esófago. Por definición el niño que regurgita, esta evidenciando reflujo gastroesofágico. La distinción entre el fenómeno fisiológico, benigno y la enfermedad por reflujo es importante, pues esto determina el abordaje diagnóstico y por tanto el tratamiento en estos niños. La ERGE se caracteriza por las

manifestaciones clínicas asociadas, que generalmente son consecuencia de la lesión producida por el material refluido, principalmente ácido gástrico, en la mucosa esofágica

La ERGE se presenta con una gran diversidad de síntomas, los cuales para su estudio y comprensión se han clasificado como típicos o esofágicos como son regurgitación, hipo, eructos, vómito, o pirosis y atípicos o extraesofágicos que incluyen desde síntomas inespecíficos como irritabilidad, hiporexia, falla en el crecimiento que puede llevar hasta la desnutrición, síntomas respiratorios dentro de los que destacan la tos y disfonía crónicas, broncoespasmo persistente o de difícil control, asma y por último infecciones respiratorias de repetición. Como se observa muchas de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad pueden confundirse con las de la EAP, sin dejar de mencionar que estas dos entidades pueden coexistir en un mismo paciente.

Desde principios de 1990, se ha cuestionado la relación entre la infección por *H. pylori* y ERGE para entonces, algunas investigaciones en adultos, habían demostrado la presencia de *H. pylori* en la mucosa del antro en pacientes con esofagitis endoscópica⁽⁴⁶⁾ inclusive llegando a observar la presencia de esta bacteria en el esófago,^(47,48) lo cual ocasionó que algunos autores implicaran al *H. pylori* como causa etiológica en la ERGE. Sin embargo hay que tomar en cuenta que estos estudios contaban con pocos pacientes y carecían de controles apropiados, por lo que bajo estos argumentos la causalidad del *H. pylori* se torna cuestionable.

En esta misma línea se ha postulado que tanto la infección por *H. pylori*, como la ERGE son una causa importante de carditis, incluso se ha documentado que los pacientes infectados con *H. pylori* pueden tener gran actividad inflamatoria en la mucosa del cardias, tengan o no ERGE, además de que se ha logrado identificar a la bacteria en este sitio^(49,50).

Se cree que la presencia de carditis favorece la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior, fenómeno fisiopatogénico primordial de la ERGE y de su principal complicación, la esofagitis.⁽⁵¹⁾ Por otro lado también se ha demostrado que la inflamación del antro gástrico puede favorecer trastornos en la motilidad antroduodenal, particularmente retardo en el vaciamiento gástrico, lo cual también participa en el desarrollo de la ERGE.⁽⁵²⁾

No todas las hipótesis apoyan el papel positivo de *H. pylori* en el desarrollo de ERGE, sino que también existen teorías a favor de un papel protector de esta bacteria sobre el desarrollo de esta enfermedad, postulando que la producción de amonio puede contribuir a la neutralización del ácido a nivel de la unión gastroesofágica, y que la producción incrementada de gastrina aumenta la presión del EEI, pero éstas, son solo teorías.

La distribución de *H. pylori* en la mucosa gástrica, puede relacionarse al riesgo de desarrollar ERGE. La gastritis antral se asocia a un aumento en la

producción de ácido, mientras que la gastritis en el cuerpo con la consecuente presencia de atrofia, se asocian a una disminución en la producción de ácido. Teniendo estas consideraciones una de las teorías a favor del efecto agravante de la infección por *H. pylori* sobre la ERGE consiste en que los pacientes con gastritis antral que cursan con sobreproducción de ácido gástrico tienen un riesgo mayor de desarrollar esofagitis por lesión directa del ácido refluído.⁽⁵³⁾ Al erradicar *H. pylori* en este tipo de pacientes, teóricamente se disminuiría la producción de ácido y el reflujo puede de hecho mejorar. De manera contraria, los pacientes con gastritis atrófica tienen un riesgo menor de desarrollar ERGE y se cree que al erradicar esta bacteria, se reestablecería la producción de ácido, llevando a un riesgo elevado de desarrollar reflujo y esofagitis.⁽⁵⁴⁾ Se ha sugerido también que la presencia de gastritis inducida por *H. pylori* aumenta la sensibilidad esofágica al reflujo ácido, aunque el mecanismo por el cual se puede afectar la sensibilidad visceral se desconoce.⁽⁵³⁾

En la población pediátrica, se ha postulado que la infección por *H. pylori* es un factor de riesgo para el desarrollo tanto de enfermedad gástrica como esofágica, si bien esto se ha determinado más bien al analizar el grado de lesión histopatológica. Y se ha visto que la presencia de estas enfermedades ocurre más frecuentemente en niños infectados con el gen CagA positivo y que la erradicación de *H. pylori* resulta en la resolución o mejora de ambas afecciones.⁽⁵⁵⁾

En los niños existen reportes contradictorios en cuanto a la aprobación de éstas teorías. En general se sugiere que la erradicación del *H. pylori* no se asocia con incremento de los síntomas de la ERGE o incluso con el desarrollo de la ERGE.^(56,57)

Así que, por el momento, es necesaria la realización de más estudios multicéntricos, controlados y aleatorizados para evaluar el efecto de la erradicación de *H. pylori* sobre la ERGE, además los estudios idealmente deben incluir la genotipificación de la cepa bacteriana, pH-metría de 24 horas para documentar la acidez antes y después del régimen de erradicación y los pacientes deben tener un seguimiento mínimo ideal de 6 meses, verificando además el estado de erradicación con un seguimiento estrecho del estado clínico en relación a los síntomas de ERGE y de enfermedad gastroduodenal.

Dolor Abdominal Crónico Recurrente (DACR)

El dolor abdominal, es una causa importante de consulta pediátrica, de manera que no es de extrañar que el DACR fuera descrito hace 40 años por Apley como una entidad de tipo funcional,⁽⁵⁸⁾ típicamente definido como la presencia de al menos 3 episodios de dolor durante un periodo de tres meses lo suficientemente importantes como para interferir con las actividades habituales. El DACR afecta alrededor del 10% de los niños entre los 5 y los 14 años de edad y en el 90%-95% no se demuestra una causa orgánica, por lo que termina identificándose como algún trastorno funcional.

El DACR puede ser visto dentro de un contexto que incluye distintos patrones de dolor abdominal, es decir, el tipo de dolor puede referirse como cólico o mal especificado, de localización epigástrica o periumbilical, no incapacitante, sin evidencia de alteración en el patrón de crecimiento, puede acompañarse de alteración en el patrón de evacuaciones y también puede tener un patrón cíclico, frecuentemente se refiere intenso pero de corta duración, persistente o recurrente, raramente interfiere con el apetito o la actividad, raramente despierta al paciente en la noche. Algunos datos que sugieren causa orgánica son la presencia de dolor nocturno, vómito recurrente, retraso en el crecimiento y falla en responder a los abordajes iniciales.

Se han reportado en distintos estudios frecuencias variables de infección por *H. pylori* en niños con DACR que van desde el 0% hasta el 80%. Hasta ahora no ha podido establecerse claramente el papel causal de la infección por *H. pylori* en el DACR. ^(59, 60,61) En las series en donde se ha considerado como agente etiológico del DACR en niños, ^(62,63) ha coincidido con que la prevalencia en dichas poblaciones es alta ⁽⁶⁴⁾ lo cual hace cuestionable su papel causal. Aún más contrario a lo esperado para demostrar el papel etiológico del *H. pylori*, no ha podido demostrarse que la erradicación de la infección haya modificado el comportamiento del dolor abdominal ^(65,66). En consecuencia hasta hoy, no existe recomendación alguna para dar un tratamiento de erradicación para la infección por *H. pylori* en un paciente con DACR. ⁽⁶⁵⁾

Desnutrición y talla baja

El término falla para medrar se ha utilizado por más de 50 años para describir al niño cuyo crecimiento se encuentra sustancialmente por debajo de sus percentilas. Actualmente éste término se usa para describir una falla en el crecimiento del niño resultante de la deprivación calórica, materna o ambas.

Se define desnutrición como una entidad clínica, resultado de un balance proteínico energético negativo condicionado por un aporte proteínico energético insuficiente, un aumento en las necesidades proteínico-energéticas, o por una absorción / deficiente metabolismo de nutrimentos.

Ramos Galván define este estado como patológico, inespecífico, sistémico, potencialmente reversible, que se origina como resultado de la deficiente utilización por parte de las células del organismo de los nutrimentos esenciales, que se acompaña de variadas manifestaciones clínicas de acuerdo a factores ecológicos y que reviste diversos grados de intensidad.

Se clasifica de acuerdo a parámetros o índices antropométricos, donde según la clasificación de Federico Gómez se toma en cuenta el indicador peso para la edad. Esta clasificación no permite hacer la diferencia entre un evento agudo y uno crónico y además su confiabilidad no es la misma para niños mayores de 5 años. La clasificación de Waterlow permite determinar la cronología de la desnutrición, se basa en los índices de peso para talla y talla para edad,

estos indicadores al combinarlos permiten clasificar al niño en estado nutricional normal (P/T normal y T/E normal), desnutrición aguda (P/T bajo y T/E normal), desnutrición crónica-armónica (P/T normal y T/E bajo) y desnutrición crónica agudizada (P/T y T/E bajos).

Los signos y síntomas se agrupan en: signos universales, signos circunstanciales y signos agregados. Se pueden distinguir dos tipos de desnutrición, la primaria, resultado de un aporte de nutrientes deficiente y la secundaria debido a estados patológicos que aumentan las necesidades nutricionales y / o producen una deficiente ingesta, absorción o metabolismo de los nutrientes.

La infección por *H. pylori*, también se ha implicado como causa acompañante o desencadenante de la presencia de desnutrición, talla baja, o baja velocidad de crecimiento.

Como se sabe, la prevalencia de infección de infección por *H. pylori*, varía dependiendo de la edad, grupo étnico y condiciones socioeconómicas, pero estos mismos factores pueden en conjunto, influir en el estado final de crecimiento que presenta un niño. Diversos estudios han sugerido que la infección por *H. pylori* puede ser una de las causas que afectan el crecimiento, sin embargo otros estudios no han podido confirmar esta relación. ^(67,68,69,70,71)

Se ha reportado una mayor frecuencia de infección por *H. pylori* en adolescentes con retraso en el desarrollo puberal, en comparación con adolescentes sanos, 66.6% vs. 37.5%. ⁽⁷²⁾ En Colombia, en una zona con una elevada incidencia de cáncer gástrico, se llevó a cabo un estudio en 685 niños de esa población, tratando de describir la relación entre *H. pylori* y los factores nutricionales, mostrando que una mayor ingesta de leche, frutas, verduras vitamina C y B caroteno tienen una asociación inversa a la infección por *H. pylori*, demostrando en estos agentes un factor protector para adquirir la infección. ⁽⁷³⁾

Otros estudios han propuesto que la hipoclorhidria transitoria en la infección aguda por *H. pylori* lleva a pérdida de la barrera gástrica, propiciando eventos infecciosos por bacterias o parásitos y creando entonces un círculo vicioso de infección, diarrea, mal nutrición, infección ^(67,74) Esto no se ha podido demostrar en toda las poblaciones estudiadas. ⁽⁶⁹⁾

Otro estudio en Colombia en 347 lactantes que al momento de entrar al estudio no tenían infección por *H. pylori*, se demostró que 105 lactantes y preescolares presentaron una significativa disminución en la velocidad de crecimiento. ⁽⁷⁵⁾

Al tratar de explicar más detalladamente qué es exactamente lo que conduce a retraso en el crecimiento pondoestatural en niños infectados, se han implicado los efectos crónicos de los mediadores de la inflamación, los cuales pueden afectar directamente a las placas epifisarias, anemia por deficiencia de

hierro, síntomas diversos de EAP, que conlleven a baja ingesta y desnutrición, estas explicaciones no han podido corroborarse de manera científica y son solo teorías, además se ha tratado de implicar a los factores de virulencia como en Cag A asociado a niños infectados con *H. pylori* y talla baja, pero no se ha podido demostrar esta asociación. ^(76,68)

Como se puede observar de los distintos estudios, los conocimientos acerca de la relación de *H. pylori* con la falla para crecer son pobres, por tanto para emitir conclusiones que expliquen acertadamente esta asociación, deben seguirse llevando a cabo más estudios en distintas poblaciones y grupos étnicos con controles apropiados y que además incluyan en el análisis los factores socioeconómicos. ⁽⁶⁷⁾

Anemia por deficiencia de hierro (ADH)

La deficiencia de hierro es el resultado final de un periodo prolongado de balance negativo de este metal, conforme el contenido de hierro corporal total comienza a disminuir, aparece una secuencia de eventos característicos, primero repletando las reservas de hierro, luego disminuyendo el contenido de hierro plasmático y finalmente el aporte de este metal a la médula ósea llega a ser inadecuado para la generación normal de la hemoglobina. Después de estos eventos, característicamente la producción de microcitos aparece y los valores de hemoglobina disminuyen y eventualmente se observan cifras anormales de hemoglobina en sangre, las cuales varían dependiendo de la edad. La deficiencia de hierro es la forma más común de carencia nutricional en países desarrollados y en países en vías de desarrollo, se ha comunicado como la alteración orgánica más habitual. ⁽⁷⁷⁾

La prevalencia de hipoferremia en México, se halla entre 1.6% en valores en adultos y 14.3-25% en mujeres no embarazadas, no se conoce exactamente la prevalencia en niños, si bien se sabe que la población de riesgo, la constituyen los niños menores de 3 años.

Este estado patológico se ha relacionado a la infección por *H. pylori*. Existen informes en la literatura en los que se refleja el hallazgo de asociaciones causales ^(78,79) y otros en los cuales estas no han sido encontradas. ⁽⁸⁰⁾ También es frecuente el hallazgo de una recuperación más acelerada del estado anémico, posterior a la erradicación de la infección. ⁽⁸¹⁾

Existe un informe llevado a cabo en gran escala, de la asociación entre *H. pylori* y anemia en niños, desarrollado en Corea en el año 2000 encontrando que la infección por *H. pylori* contribuía a la anemia por deficiencia de hierro (ADH) y que la infección debe ser sospechada en pacientes con ADH refractaria a la administración oral de hierro, mostrando que la erradicación de *H. pylori* se asociaba a una respuesta rápida al tratamiento de hierro oral comparada con la simple administración de hierro y que además, se lograba una mayor absorción de hierro, aún en aquéllos que no recibieron suplementos orales. Este estudio mostró

que la ADH tiene un efecto significativo en el crecimiento retardado, más que la infección por *H. pylori* por si misma. ⁽⁷⁹⁾

Algunas de la teorías propuestas, para el desarrollo de anemia e infección por *H. pylori* es que la infección afecta de forma particular los niveles sanguíneos y las reservas de hierro del organismo humano, fundamentalmente de niños. En estudios de casos y controles se ha demostrado que la infección por *H. pylori* reduce los niveles de ferritina sérica de niños de 6 a 12 años de edad. Un estudio descartó el sangrado gastrointestinal, y sugirió como causa de anemia a la gastritis inducida por *H. pylori* sugiriendo que dicha bacteria puede actuar como un foco secuestrador de hierro, como una capacidad de su membrana externa para captar mediante receptores el hierro y utilizarlo para su crecimiento in vitro. ⁽⁸²⁾ Otro estudio llevado a cabo en la India sugiere que la falta de respuesta a la suplementación con hierro puede ser debido a la presencia de un estado inflamatorio crónico asociado a infección por *H. pylori* o a una inadecuada absorción debida a gastritis y/o a disminución en la secreción gástrica. ⁽⁸³⁾ Se ha propuesto además que el cambio en el pH gástrico inducido por la hipoclorhidria o aclorhidria puede afectar la captación de hierro ⁽⁸⁴⁾ De la misma manera se ha tratado de implicar a las cepas más virulentas, CagA positivas, en la ADH donde en un estudio, el autor postula que al disminuirse las concentraciones de ácido gástrico y el contenido de ácido ascórbico en el jugo gástrico, se puede condicionar la malabsorción de hierro, pero esto no pudo corroborarse, lo que si se demostró es que una baja concentración sérica de hierro, se asocia a pangastritis, y que ésta tiende a ser común en pacientes con *H. pylori* y anemia que en aquellos sin anemia, entonces otra teoría es que la pangastritis asociada a hipoclorhidria puede contribuir a la ADH en niños al disminuir la bioavilidad del hierro. ⁽⁷⁸⁾

Por el momento las recomendaciones indican que debe erradicarse la infección por *H. pylori* en los niños con anemia por deficiencia de hierro documentada o refractaria a tratamiento.

III. 6 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es esencial antes de iniciar el tratamiento. Existen diversas técnicas de diagnóstico disponibles. Los métodos más frecuentemente empleados para el diagnóstico incluyen pruebas invasivas y no invasivas las cuales varían en sus valores diagnósticos, aunque en general éstos son elevados.

La prueba ideal debe ser no invasiva o mínimamente invasiva, altamente precisa, no costosa, disponible y capaz de diferenciar entre infección activa o pasada, en estos momentos dicha prueba no existe, y por tanto deben tomarse en cuenta los pros y contras de las pruebas disponibles para realizar el abordaje clínico. Además de que debe evitarse en la medida de lo posible, realizar pruebas innecesarias, en afán de ahorrar costos.

1. PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

Los métodos invasivos se realizan en muestras obtenidas de la mucosa gástrica a través de endoscopia y son: visión directa de la bacteria en microscopía de luz, asociada a los cambios histopatológicos. Prueba de ureasa rápida, cultivo bacteriano y estudios de biología molecular a través de reacción en cadena de polimerasa (PCR).

- Endoscopia e Histopatología

El diagnóstico definitivo de *H. pylori* y la evidencia de las consecuencias de su infección, pueden hacerse solo por endoscopia con toma de biopsias en una o más regiones del estómago: antro, cuerpo, fondo y cardias. Así la histología provee información acerca de la presencia de *H. pylori*, y de la presencia de lesiones y su gravedad.

Se recomienda tomar múltiples biopsias en el niño con enfermedad ulcerosa documentada o sospechada. Las biopsias se tiñen con hematoxilina-eosina, Warthin-Starry o tinción modificada de Giemsa, de acuerdo a la elección del patólogo experto en el sitio de trabajo. Estos métodos tienen una sensibilidad mayor de 95% y especificidad del 100% para la identificación de *H. pylori* contando con un histopatólogo experto.

Existen estudios que demuestran una fuerte asociación entre la infección por *H. pylori* y la gastritis crónica inactiva (100%) y activa (97.2%), con frecuencias similares a las reportadas en los adultos.^(85,86) Además de la asociación con úlcera duodenal (90.9%)^(86,87,82). Existen reportes variables en cuanto a lo reportado para úlcera gástrica con reportes de hasta 75%⁽⁸⁸⁾ en algunas series y de 0-50% en otras.^(87,82)

Diversos estudios han descrito un hallazgo peculiar en la mucosa antral de los niños infectados con *H. pylori* a lo que se ha denominado gastritis nodular, la cual se ha observado con frecuencias variables de entre 30 hasta 100% de los casos reportados por distintos autores.^(86, 82, 88, 89)

Además de que entre más densa sea la colonización, más grave será la lesión histológica, mostrando una correlación significativa entre ambas ($r_s = 0.574$)⁽⁸⁶⁾

- Cultivo bacteriano

Las biopsias gástricas se colocan en un medio de transporte de Stuart, en un caldo brucella o solución salina isotónica estéril. En las siguientes horas se inoculan en medios selectivos suplementados con sangre de caballo o polienriquecimiento (medio con factores y cofactores para el desarrollo de microorganismos fastidiosos) y antibióticos. Las placas se incuban con 5% de oxígeno, 10% de bióxido de carbono y 55% de nitrógeno (condiciones de

microaerofilia), a 37 grados centígrados durante 5 - 7 días. La identificación del microorganismo se hace a través de su morfología colonial, tinción de gram y características bioquímicas (catalasa, oxidasa y ureasa positivas). La sensibilidad y especificidad del cultivo es de 70-80% y 100% respectivamente.⁽⁹⁰⁾ El cultivo bacteriano brinda la oportunidad de tener obtener un perfil de sensibilidad antibiótica de la bacteria y provee colonias bacterianas para fines de estudios de investigación. Sin embargo la prueba es cara y la posibilidad de recuperar el organismo es baja, además de que la estandarización para procedimientos de cultivo no se ha uniformado.

- Prueba rápida de ureasa

Esta prueba depende de la potente enzima ureasa producida por *H. pylori* que hidroliza la urea en amonio y CO₂, se coloca una biopsia gástrica en el centro de la prueba de uso comercial. Un resultado positivo se indica por un cambio en el color indicador de pH. Pueden presentarse resultados falsos positivos por la presencia de otros microorganismos productores de ureasa (*proteus spp*, *estreptococos*). Esta prueba brinda un resultado instantáneo que puede comunicarse al médico mientras se prepara el informe de la endoscopia, sin embargo puede proporcionar resultados falsos negativos si se toman biopsias solo de antro durante la semana siguiente de haber tomado inhibidores de bomba de protones, antibióticos o sales de bismuto en estos casos deberá tomarse también biopsia de cuerpo gástrico. La prueba tiene un valor predictivo positivo tan bajo como de 50% y un valor predictivo negativo del 97%-98%, con una sensibilidad de 95-97% y especificidad mayor al 95%.⁽⁹⁰⁾

- Reacción en cadena de polimerasa

Es la técnica que amplifica el DNA de la bacteria en material de la biopsia, heces, jugo gástrico o saliva. Los iniciadores son específicos para todas las cepas de *H. pylori*, convirtiendo el examen altamente específico, no obstante es un método muy sensible, en comparación con el cultivo, la histología y la prueba rápida de ureasa. Para disminuir la sensibilidad, son fundamentales medidas de desinfección para prevenir la contaminación para el DNA. Esta técnica también permite investigar secuenciaciones específicas del DNA de las cepas.⁽⁹¹⁾ Esta técnica es costosa y no se encuentra ampliamente disponible fuera de laboratorios de investigación, su sensibilidad se reporta de 85% a 96% con especificidad del 90% a 100%.

2. PROCEDIMIENTOS NO INVASIVOS

Las pruebas diagnósticas no invasivas para diagnóstico de *H. pylori* son pruebas disponibles en la primera atención y éstas comprenden la detección de anticuerpos contra *H. pylori* en el suero del paciente, anticuerpos en saliva y orina, la detección del antígeno de *H. pylori* en heces y la prueba de urea en el aliento.

- Serología

La detección de anticuerpos IgG contra *H. pylori* puede realizarse en suero, jugo gástrico, orina, saliva y otros fluidos. La mayoría de los análisis se basan en el método de ELISA en suero. En pacientes adultos es una prueba ideal para el estudio epidemiológico, presenta valores de sensibilidad y especificidad superiores al 90% y es comparable a métodos diagnósticos invasivos; la situación cambia en población pediátrica, sobre todo en el grupo de niños pequeños donde la serología pierde mucho de su sensibilidad y especificidad.^(92,59) En lactantes, hay transferencia pasiva de los anticuerpos de las madres.⁽⁹³⁾

La respuesta inmune desarrollada contra el *H. pylori* tiene componentes agudos y crónicos que involucran la producción de anticuerpos a nivel sistémico y de la mucosa. Las personas infectadas presentan altos niveles de IgG e IgA en la sangre, así como un aumento en la secreción de IgA e IgM en el estómago⁽⁹⁴⁾. Los niveles de IgM pueden ser detectados al poco tiempo después de ocurrida la infección, sin embargo, los niveles de IgA e IgG indican el carácter crónico de la misma⁽⁹⁵⁾. La detección de IgG es considerada como el mejor indicador para el diagnóstico de infección.

Los niños difieren de los adultos en su respuesta a las proteínas antigénicas de *H. pylori*,⁽⁹⁶⁾ sugiriendo que los niños fallan en montar una respuesta inmune sistémica en sus niveles de IgA, pero no de IgG.

Existen antecedentes de que el diagnóstico serológico pierde mucho su sensibilidad y especificidad en niños menores de 10 años. Bonamico y cols, evaluaron la técnica serológica para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*. El resultado global de la serología fue: sensibilidad 80,6%, especificidad 89,6%, VPP y VPN 76% y 92% respectivamente. Al excluir del análisis al grupo de niños menores de 7 años la sensibilidad llegó a 89,3% y la especificidad al 90,7%.⁽⁹⁷⁾ Yáñez y cols,⁽⁹⁸⁾ estudiaron 59 niños a los cuales se les practicaron las pruebas de ureasa, cultivo, histología, prueba de urea en aire espirado y serología; se encontró que la prueba de ureasa fue la más sensible y específica (100% para ambos parámetros), los valores de sensibilidad y especificidad para la serología fueron de 77,3% y 97,3%, a su vez fue esta prueba la cual presentó la menor concordancia con los otros métodos.

Este pobre desempeño podría ser explicado por el hecho de que en algunos niños la duración y grado de la infección no ha estado presente el tiempo necesario para generar una buena respuesta inmune. A su vez, en un estudio prospectivo realizado en Chile, se encontró que los valores de sensibilidad y especificidad en el grupo de niños menores de 10 años son pobres, no obstante, al excluir a los niños pequeños del análisis, los valores de sensibilidad y especificidad son comparables a los de la población adulta.⁽⁹⁹⁾

Hodgson y cols., evaluaron la capacidad de la prueba de ELISA como predictor de las lesiones histopatológicas de la mucosa gastroduodenal. Se ajustaron los valores de corte de la prueba de ELISA para la población en estudio, lo cual determinó una sensibilidad y especificidad del 90%, VPP de 98% y VPN de 60%. Al analizar el desempeño de esta prueba respecto de la presencia de lesiones gastroduodenales, se observa una mayor eficacia con valores de sensibilidad de 96%, especificidad 92%, VPP del 98% y VPN de 86%, ya que es la lesión más que la presencia de la bacteria lo que estimula la respuesta inmune sistémica. ⁽¹⁰⁰⁾

Puede concluirse que no se han establecido valores de corte de acuerdo a la edad. Los tratamientos de erradicación no pueden ser recomendados basados en este estudio y tampoco pueden usarse estas pruebas para verificar el estado post erradicación; todas las pruebas serológicas deberán de evaluarse en forma independiente en la población a estudiar, mediante pruebas contra un panel de sueros de pacientes *H. pylori* negativos (control) de la misma población para establecer el valor de corte, ya que los valores proporcionados por el fabricante con frecuencia no son válidos.

En cuanto a la serología en orina la sensibilidad y especificidad comparada contra serología en suero, se reporta de 85.4% y 95.5% respectivamente; ⁽¹⁰¹⁾ cuando esta prueba se compara contra el estándar de oro (cultivo positivo o histología + ureasa positivas) la sensibilidad es de 72.2% y especificidad del 93.4%. ⁽¹⁰²⁾

- Prueba de urea en el aliento

Esta prueba implica la recolección de una muestra de aliento antes y otra 20 o 30 minutos después de tomar una cápsula o una solución de urea marcada con isótopos de C13 o C14. En los pacientes colonizados por *H. pylori* la urea es metabolizada por la ureasa del microorganismo, en amonio y bicarbonato marcados y éste último es llevado al pulmón y excretado con el aire espirado como dióxido de carbono marcado, después el carbono espirado se cuantifica. Esta prueba es semicuantitativa por que mide la carga aproximada de bacterias en la totalidad del estómago. La descripción original de ésta técnica en seres humanos utilizó al isótopo C₁₃, aunque C₁₃ tiene la ventaja de no ser radiactivo, su medición requiere un espectómetro de masa el cual es un aparato caro y complicado, por lo que se ha ideado una variante del método que utiliza C₁₄. El C₁₄ es fácil de cuantificar con un cuantificador de centelleo. Se ha calculado que una sola serie esofagogastroduodenal produce más exposición de la médula ósea a las radiaciones que 100 pruebas de espiración con C₁₄. Esta técnica tiene la desventaja de no obtener muestras para cultivo pero detecta la presencia de *H. pylori* en cualquier superficie del estómago. Los resultados son de laboratorio específico y no se han estandarizado en niños.

La prueba de urea en el aliento es la opción para confirmar la erradicación de *H. pylori* y ésta debe hacerse como mínimo 4 semanas después de terminado

el tratamiento. La prueba no radioactiva con C13 no presenta contraindicaciones para su uso ni límites al número de pruebas que puedan aplicarse a cualquier individuo.

La prueba de aliento es fácil de realizar, segura, de alta sensibilidad (95%-100%) y especificidad (91-98%),⁽¹⁰³⁾ incluyendo a menores de 5 años de edad.⁽¹⁰⁴⁾

- Prueba de detección de antígenos en evacuaciones

En 1998, una prueba de ELISA para detectar antígenos de *H. pylori* en evacuaciones se aprobó por la FDA (Food and Drug Administration) para el diagnóstico y monitoreo de la respuesta al tratamiento en pacientes adultos infectados por esta bacteria. No ha sido, sino recientemente que se ha estudiado esta prueba en niños tanto para el diagnóstico como para el monitoreo post erradicación.

La prueba del antígeno fecal se basa en la detección de antígenos del *H. pylori* por medio de una prueba de ELISA, puede utilizar anticuerpos policlonal o monoclonal. Koletzko y colaboradores⁽¹⁰⁵⁾ evaluaron una prueba monoclonal en 302 niños cuyo estado de infección por *H. pylori* fue definido por resultados del cultivo, histología, prueba rápida de ureasa y prueba de C13. Se encontró con una alta sensibilidad 98% y especificidad 99% con valores predictivos positivos del 98% y predictivo negativo de 99%.

Los resultados falsos positivos pueden ocurrir debido a la reacción cruzada con otras bacterias que pertenecen al mismo género, como *Helicobacter felis* y *el Helicobacter acisonyx*. La prueba también es afectada por el uso reciente de medicamentos antiseoretos, antibióticos y sales de bismuto.

La sensibilidad y especificidad de esta prueba se ha reportado de 91-98% y 94-99%⁽¹⁰³⁾ respectivamente, incluyendo a niños menores de 5 años cuando el almacenamiento y transporte de las muestras son adecuados.⁽¹⁰⁴⁾

III. 7 TRATAMIENTO

El tratamiento de erradicación está recomendado para los niños que tienen infección activa por *H. pylori* y enfermedad gastrointestinal sintomática, anemia por deficiencia de hierro no explicada por otras causas y familiares de primer grado con cáncer gástrico.⁽¹⁰⁶⁾ El factor determinante para lograr la erradicación es el apego al tratamiento. Para facilitar el apego, el número de medicamentos preescritos, la frecuencia de su administración y la duración del tratamiento deben darse a lo mínimo requerido para lograr un tratamiento exitoso.

Existen 3 opciones terapéuticas recomendadas para su uso en niños y adolescentes:

1. Amoxicilina 50 mg/kg/día + Claritromicina 15mg/kg/día + inhibidor de bomba de protones: omeprazol 1-2mg/kg/día.
2. Amoxicilina 50 mg/kg/día + Metronidazol 20 mg/kg/día + inhibidor de bomba de protones: omeprazol 1-2mg/kg/día.
3. Claritromicina 15 mg/kg/día + Metronidazol 20 mg/kg/día + inhibidor de bomba de protones: omeprazol 1-2mg/kg/día.

En general se ha ido disminuyendo de tratamientos de cuatro semanas de duración, a tratamientos más breves, de una o dos semanas, y de pautas en las que se incorporaba el bismuto junto a la amoxicilina y el metronidazol a otras en las que se emplean omeprazol y claritromicina. Con estas pautas, el porcentaje de erradicación oscila alrededor del 90%.

IV. OBJETIVO GENERAL

Comparar las manifestaciones clínicas de los pacientes pediátricos infectados con *H. pylori* CagA positivo con las manifestaciones clínicas de los pacientes CagA negativo.

V. HIPÓTESIS

Las manifestaciones clínicas de los pacientes pediátricos infectados con *H. pylori* CagA positivo serán claramente relacionadas a enfermedad ácido péptica y las manifestaciones clínicas de los pacientes CagA negativo serán diversas.

VI. JUSTIFICACIÓN

Se ha identificado que dependiendo del tipo de expresión genotípico en las distintas cepas de *H. pylori*, varían las manifestaciones clínicas y se ha propuesto que la presencia o ausencia de los factores de virulencia VacA o CagA en sus distintas combinaciones, se correlaciona con el grado de lesión histológica, así como de la manifestación más agresiva del cuadro clínico en adultos. En pediatría esto no ha quedado claramente establecido, en primer lugar porque la forma extrema de la enfermedad ácido péptica (EAP) que es la úlcera péptica no es común en ésta población y por otro lado porque las manifestaciones clínicas de EAP no siempre son evidentes en la población infantil y no es raro verlas asociadas a otras manifestaciones diversas como son síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico, hiporexia, desnutrición e incluso anemia.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se ha creado una línea de investigación en relación a la infección por *H. pylori* y desde el año 2004 se cuenta con una población cautiva de pacientes infectados por *H. pylori* y en algunos casos se ha podido genotipificar la cepa del *H. pylori* encontrado en tejido gástrico, por lo que sería muy interesante averiguar si existe diferencia en las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes infectados con cepas CagA positivas y negativas.

VII. DISEÑO ESTUDIO

Se trata de un estudio retrolectivo, transversal, comparativo de una serie de casos.

Universo

Pacientes pediátricos con sospecha de EAP o ERGE a quienes se le haya realizado panendoscopia a partir de julio del 2004 y en quienes se haya determinado la presencia de *H. pylori*.

Muestra

Pacientes pediátricos infectados por *H. pylori* que cuenten con genotipificación de la bacteria mediante técnicas de biología molecular directamente del tejido gástrico o bien del cultivo obtenido después de haber sido sembradas las biopsias de estómago (antro, cuerpo y fondo).

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Pacientes pediátricos que hayan sido sometidos a estudio panendoscópico a partir del 1º julio 2004 hasta el 30 de junio del 2007.
2. Que se haya documentado la presencia de *H. pylori* ya sea por cultivo, por PCR en tejido gástrico o en ambos.
3. Que tengan caracterización genotípica de CagA.

Criterios de exclusión

1. Que no fuera posible obtener la información clínica necesaria a través del expediente clínico o por contacto directo.

Variables

1. Manifestaciones clínicas.

Definición: son todos los síntomas clínicos que presentaba el paciente al momento de la realización del estudio panendoscópico.

➤ Manifestaciones clínicas de enfermedad ácido péptica:

1.- Dolor abdominal epigástrico asociado a por lo menos una de las siguientes características o síntomas:

- a) Ardoroso
- b) Provoca despertar nocturno
- c) Náusea
- d) Vómito
- e) Hematemesis o Melena

Variable cualitativa nominal: Presente o ausente.

2.- Intensidad de las manifestaciones clínicas de EAP.

Esta se evaluará de acuerdo a la frecuencia con que se presenten:

- a) Leve: 2-3 veces por mes.
- b) Moderado: 1-2 veces por semana.
- c) Grave: 3 o más veces por semana o la presencia de un evento de sangrado de tubo digestivo alto.

➤ Manifestaciones clínicas diversas:

Definición: todos los síntomas no relacionados a enfermedad ácido péptica referidos al momento del estudio endoscópico.

1) Manifestaciones típicas de ERGE:

- Regurgitación o pirosis.
- Disfagia.

2) Manifestaciones atípicas de ERGE:

- Tos crónica (más de 3 semanas evolución, no explicada por otra causa).
- Broncoespasmo de repetición: más de 2 eventos por semana.
- Infecciones respiratorias altas de repetición (IVAS): Más de 6 cuadros por año.
- Neumonías de repetición ≥ 2 eventos totales.

3) Hiporexia: Falta de apetito.

4) Desnutrición: Déficit de peso para la talla del 10% o más.

5) Talla baja: Déficit de talla para la edad del 5% o más.

Variable cualitativa nominal: Presente o ausente.

PROCEDIMIENTO

En el grupo de niños a quienes se les realizó panendoscopia del tubo digestivo alto en el departamento de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Infantil de México Federico Gómez, del 1º julio 2004 hasta el 30 de junio del 2007, se identificaron aquellos que contaban con infección por *H. pylori* y genotipificación de la bacteria. Se indagó sobre las manifestaciones clínicas que presentaban al momento de la endoscopia ya sea a través del expediente clínico o con interrogatorio dirigido al momento del estudio, para aquellos casos capturados a partir del año 2006.

El análisis de resultados se realizó con medidas de tendencia central.

VIII. RESULTADOS

De un total de 109 casos a quienes se les realizó panendoscopia con toma de biopsia, cultivo, PCR en tejido gástrico, prueba de ureasa o visualización directa de la bacteria por microscopia de luz se logró genotipificar al *H. pylori* en solo 26 pacientes. De estos pacientes 21 (81%) tenían presente el gen CagA, 4 (15%) lo tenían ausente y un paciente tenía diversidad genética ya que presentaba dos poblaciones diferentes de *H. pylori*, una con el gen CagA presente y otra con el gen CagA ausente.

EDAD

La edad mínima de los pacientes estudiados fue de 5 meses, con una edad máxima de 16 años 9 meses, la mediana de edad fue 7 años 6 meses y como se observa en el cuadro 1 más de la mitad de los pacientes correspondieron al grupo etario de escolares y adolescentes.

TABLA 1.- Distribución por grupo etario en el grupo de paciente infectados por *H. pylori* CagA+ y CagA-.

GRUPO ETAREO	CagA+		CagA-		Policlonal		TODOS	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Lactantes	2	9	0	0	0	0	2	8
Preescolares	5	24	1	25	0	0	6	23
Escolares	10	48	3	75	1	100	14	54
Adolescentes	4	19	0	0	0	0	4	15
TOTAL	21	100	4	100	1	100	26	100

Dentro de las edades por grupo CagA + y CagA-, la mediana de la edad también corresponde a los escolares.

SEXO

En el grupo en general la mitad de los pacientes fueron hombres y la otra mitad mujeres. Al analizar la distribución por genotipo predominó el sexo masculino en el grupo CagA+ (M-F 1.3:1), mientras que en el grupo CagA- predominó el sexo femenino (F-M 3:1). El paciente policlonal es femenino.

ESTADO NUTRICIO

El estado nutricional de los pacientes se examinó de acuerdo a los parámetros de Waterlow: Peso/Talla y Talla /Edad.

Observándose que de acuerdo a P/T la población oscila entre el rango de desnutrición moderada hasta obesidad, sin embargo la mediana del peso corresponde al 101% y de la talla al 96%.

Gráfico 1. Distribución de acuerdo al estado nutricional de un grupo de pacientes con infección por *H. pylori*.

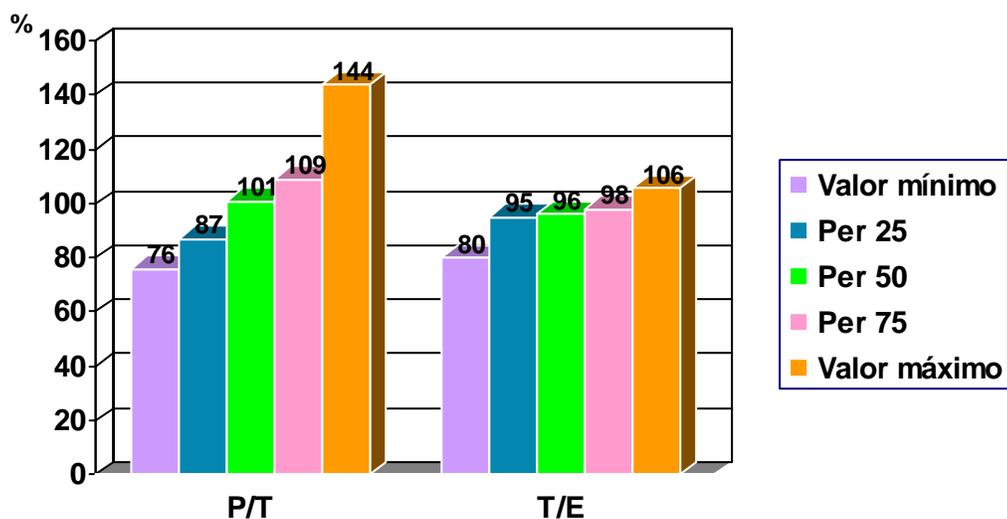


Gráfico 2. Distribución de acuerdo al estado nutricional de un grupo de pacientes con infección por *H. pylori* y su distribución por grupos CagA+ y CagA -

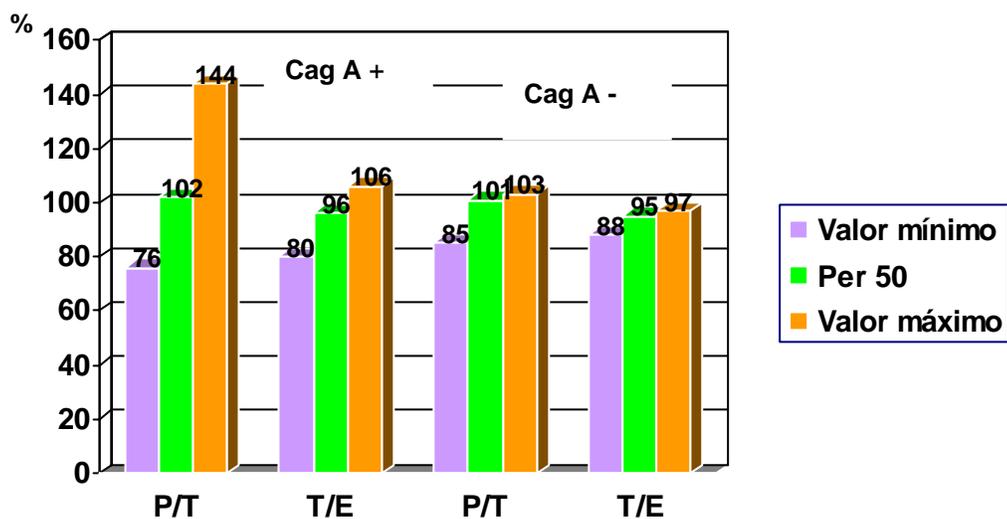


TABLA 2.- Estado nutricional de un grupo de pacientes del HIMFG infectados con *H. pylori* de acuerdo a su genotipo.

ESTADO NUTRICIO	CagA+		CagA-		Policlonal		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Eutróficos	9	43	3	75	1	100	13	50
Sobrepeso + talla baja	1	5	0	0	0	0	1	4
Obesos	4	19	0	0	0	0	4	15
DNT aguda	6	28	0	0	0	0	6	23
DNT crónico agudizada	1	5	1	25	0	0	2	8
TOTAL	21	100	4	100	1	100	26	100

No hubo diferencia significativa en la distribución del estado nutricional entre los diferentes grupos de acuerdo al genotipo CagA+ y CagA- ($p=0.417$). El 31% de la población presentó desnutrición y el 11% presentaban algún grado de retardo en el crecimiento.

LUGAR DE ORIGEN

La mayoría de los pacientes eran originarios del Distrito Federal (58%), seguidos del Estado de México (35%) y solo el 7% provenían de algún estado de la República Mexicana (Jalisco y Michoacán).

ANTECEDENTE FAMILIAR DE EAP

Como se observa en el cuadro 3, alrededor de una tercera parte de los pacientes tenían un antecedente familiar positivo para EAP y no se observó diferencia significativa ($p=0.570$) en la presencia de un antecedente familiar positivo entre los diferentes genotipos.

TABLA 3.- Antecedente familiar de EAP en un grupo de pacientes con infección por *H. pylori* con genotipos CagA + y CagA -.

Antecedente EAP	CagA +		CagA-		Policlonal		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
PRESENTE	6	29	2	50	1	100	9	35
AUSENTE	15	71	2	50	0	0	17	65

HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS

TABLA 4.- Hallazgos endoscópicos en una serie de pacientes con *H. pylori* del HIMFG de acuerdo al genotipo.

PARAMETRO	TOTAL		CagA+		CagA-		Policlonal	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Panafectación	12	46	10	48	2	50	0	0
Gastritis	2	8	2	9	0	0	0	0
Esofagitis	5	19	2	9	2	50	1	100
Esofagitis-Gastritis	5	19	5	24	0	0	0	0
Gastritis-duodenitis	1	4	1	5	0	0	0	0
Duodenitis	1	4	1	5	0	0	0	0
TOTAL	26	100	21	100	4	100	1	100

Nodularidad	19	73	16	76	3	75	0	0
-------------	----	----	----	----	---	----	---	---

Como se observa en el cuadro 4 no existe diferencia significativa en el tipo de afección endoscópica entre los diferentes grupos de acuerdo al genotipo ($p=1.0$), sin embargo destaca que en el grupo CagA – todos tuvieron esofagitis y solo la mitad gastritis. La nodularidad fue igual de común en ambos grupos, presentándose en casi tres cuartas partes de los casos.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

TABLA 5.- Hallazgos histopatológicos en una serie de pacientes con *H. pylori* del HIMFG de acuerdo al genotipo.

HISTOPATOLOGÍA	CagA+		CagA-		Policlonal		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Gastritis folicular	10	48	3	75	0	0	13	50
Gastritis crónica	10	48	0	0	1	100	11	42
Esofagitis	16	76	2	50	1	100	19	73
Duodenitis	11	52	2	50	1	100	14	54
Cambios mínimos no diagnósticos	1	5	1	25	0	0	2	8

Como se observa en el cuadro 5 casi todos los pacientes excepto 2 tuvieron gastritis histológica y no hubo diferencia significativa en el tipo de gastritis entre el grupo de Cag A + y – ($p=0.593$). Tampoco hubo diferencia significativa en la frecuencia de esofagitis ($p=0.548$) entre ambos grupos. El *H. pylori* solo se visualizó en 19 pacientes.

Correlación nodularidad / folículos

No se encontró correlación entre la visualización de una mucosa gástrica nodular y el hallazgo histológico de folículos (r_s pearson= 0.26)

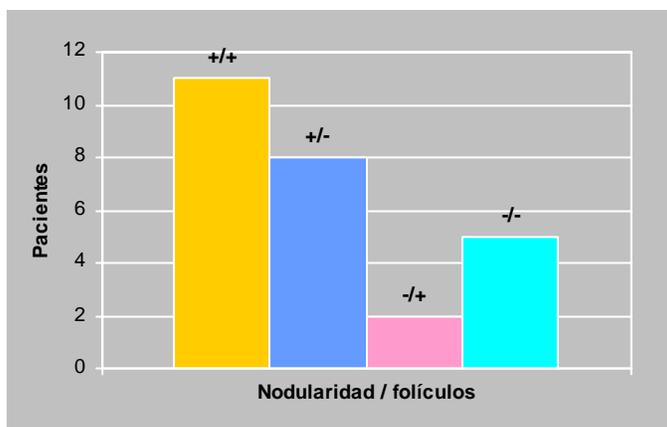


Gráfico 3.- Relación de nodularidad (endoscópica) y folículos (histopatológico) en una serie de pacientes pediátricos infectados por *H. pylori*.

Atrofia

En el 19% de la población se presentó este hallazgo histopatológico, donde la totalidad corresponde al grupo Cag A +.

SÍNTOMAS

ENFERMEDAD ÁCIDO PÉPTICA

TABLA 6.- Distribución por enfermedad y grupo en una serie de pacientes con *H. pylori* del HIMFG de acuerdo al genotipo

	TODOS		CagA+		CagA-		Policlonal	
	N	%	N	%	N	%	N	%
EAP	8	32	6	30	2	50	0	0
EAP + ERGE	4	16	2	10	1	25	1	100
EAP + ERGE + HIPOREXIA	3	12	3	15	0	0	0	0
ERGE	4	16	4	20	0	0	0	0
ERGE/HIPOREXIA	2	8	2	10	0	0	0	0
HIPOREXIA + FALLA PARA CRECER	4	16	3	15	1	25	0	0
TOTAL	25*	100	20*	100	4	100	1	100

*Un paciente se encontraba asintomático, presentaba enfermedad de Crohn y se encontró al *H. pylori* como hallazgo en su endoscopia de control.

Los síntomas de EAP fueron más frecuentes que los de ERGE (58% vs. 50%)
 No se encontró diferencia significativa en la presencia de síntomas de EAP (p=0.604), de ERGE (p= 0.590) ni de hiporexia (p=1.0) entre los grupos CagA+ y Cag A-.

TABLA 7.- Síntomas de EAP en una serie de pacientes con *H. pylori* del HIMFG de acuerdo al genotipo.

SÍNTOMAS	TODOS		Cag A+		CagA-		Policlonal	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Dolor abdominal epigástrico	13	87	10	91	2	67	1	100
Ardoroso	10	67	8	73	1	33	1	100
Despertar nocturno	7	47	7	64	1	33	0	0
Náusea matutina	3	20	3	27	0	0	0	0
Náusea total	7	47	6	54	0	0	1	100
Vómito	3	20	2	18	1	33	1	100
Hematemesis/melena	3	20	2	18	1	33	0	0

No existe diferencia significativa (p >0.05) entre las características de los síntomas de EAP entre grupos CagA + y CagA -.

INTENSIDAD DE SINTOMAS DE EAP

TABLA 8.- Intensidad de los síntomas de EAP en una serie de pacientes con *H. pylori* del HIMFG de acuerdo al genotipo

	TODOS		CagA +		Cag A-		Policlonal	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Leve	2	13	1	9	1	33	0	0
Moderado	1	7	1	9	0	0	0	0
Grave	12	80	9	82	2	67	1	100
TOTAL	15	100	11	100	3	100	1	100

No hubo diferencia en la intensidad de los síntomas de EAP entre grupos CagA+ y CagA-.

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Los síntomas típicos se presentaron en el 85% de los casos que presentaron ERGE y en el 36% de los casos se manifestaron asociados a síntomas atípicos, mientras que el 46% presentó síntomas atípicos, manifestándose en forma exclusiva en 33% de los casos.

TABLA 9.- Síntomas típicos de ERGE en una serie de pacientes con *H. pylori* del HIMFG de acuerdo al genotipo.

Síntomas típicos

SÍNTOMAS	TODOS		Cag A+		CagA-		Policlonal	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Regurgitación/pirosis	9	69	7	64	1	100	1	100
Disfagia	2	15	2	18	0	0	0	0

TABLA 10.- Síntomas atípicos de ERGE en una serie de pacientes con *H. pylori* del HIMFG de acuerdo al genotipo.

SÍNTOMAS	TODOS		Cag A+		CagA-		Policlonal	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Tos crónica	5	38	5	45	0	0	0	0
Tos nocturna	3	23	3	27	0	0	0	0
IVA's repetición *	4	31	4	36	0	0	0	0

*Ningún paciente manifestó broncoespasmo o neumonías de repetición.

HIPOREXIA ASOCIADA A FALLA PARA CRECER

TABLA 11.- Frecuencia de hiporexia en una serie de pacientes con *H. pylori* del HIMFG de acuerdo al genotipo.

	TODOS		CagA+		CagA-		Policlonal	
	N	%	N	%	N	%	N	%
EAP + ERGE + HIPOREXIA	3	11	3	14	0	0	0	0
ERGE/HIPOREXIA	2	8	2	10	0	0	0	0
HIPOREXIA + FALLA PARA CRECER	4	15	3	14	1	25	0	0
TOTAL	9	34	8	38	1	25	0	0

El 34% de los casos presentaron hiporexia y casi la mitad de ellos se asoció con falla para crecer.

DESNUTRICIÓN Y ENFERMEDAD

De los 8 pacientes afectados por desnutrición, 1 paciente (12.5%) manifestaba síntomas de EAP, 3 pacientes manifestaban síntomas de ERGE (37.5%) y 4 pacientes tenían hiporexia asociada a dificultad para crecer (50%).

HEMOGLOBINA

El valor mínimo de hemoglobina al momento del estudio endoscópico fue de 9.4 mg/dl y el valor máximo de 15.8 mg/dl con una mediana de 14.1 mg/dl. No se buscaron los índices eritrocitarios.

Se encontró a dos pacientes con anemia, una paciente lactante menor con cifra de 10.6 mg/dl perteneciente al grupo Cag A + y a su vez enfermedad hiporexia asociada a falla para crecer. El otro paciente preescolar masculino con cifra de 9.4 mg/dl perteneciente al grupo Cag A – con historia de hemorragia de tubo digestivo alto sin otro síntoma asociado.

TRATAMIENTO PREVIO

El 15% de los pacientes tenían el antecedente de haber recibido algún esquema de erradicación para *H. pylori* varios meses o años atrás, de estos el 75% pertenecen al grupo CagA+ y el resto al CagA -.

IX. DISCUSIÓN

Esta tesis evalúa las características clínicas de manifestación de enfermedad producida por *H. pylori* genotipo CagA+ vs. genotipo CagA-.

De este estudio se desprenden los siguientes hallazgos:

La infección por *H. pylori*, se documentó en el 24% de nuestra serie, donde las cepas CagA +, son mucho más frecuentes que las cepas Cag A -, además de que se encontró una cepa con diversidad genotípica, mostrando dos poblaciones distintas de *H. pylori*, una con el gen CagA presente y otra con el gen CagA ausente. Este hallazgo muestra trascendencia en cuanto a que quizás en nuestra población sean más frecuentes las cepas Cag A+, este dato se ha reportado previamente, cuestionando si de acuerdo a la población varían las prevalencias de cepas CagA+, como por ejemplo la población China, donde la mayoría de los niños muestran cepas con CagA+. ⁽⁴⁵⁾

Para fines de este estudio se complica la comparación entre los síntomas de los pacientes con cepas Cag A + y Cag A- puesto que el número de pacientes con ésta última cepa es escaso.

Se sabe que la infección se adquiere a edades tempranas de la vida, y esto es particularmente cierto en los países en vías de desarrollo como el nuestro. En nuestro estudio la mayoría de nuestros pacientes pertenecen al grupo de los escolares y los adolescentes. El sexo no tuvo diferencia en el grupo en general y en realidad no se ha descrito un predominio contundente del sexo en la literatura.

Hay ciertos datos epidemiológicos mostrando que el antecedente familiar de infección por *H. pylori* se correlaciona con la adquisición de la infección a edades tempranas de la vida por transmisión de padres a hijos, ⁽¹⁴⁾ en nuestro estudio no se pudo corroborar claramente el antecedente familiar de infección por *H. pylori*, ya que por ser retrospectivo solo se contaba con la información obtenida en el expediente y rutinariamente no se investiga la presencia de la infección en los padres de estos niños, así que solo se obtuvo la información relacionada con el antecedente positivo para enfermedad ácido péptica clínica en los familiares que convivían con el paciente y solo se pudo documentar en una tercera parte de los casos sin que tampoco se pudiera encontrar con mayor frecuencia este antecedente en los niños más pequeños. Por lo tanto en esta serie de casos, no se demuestra que la participación por transmisión intrafamiliar sea significativa.

Dentro del aparato de estado nutricio, múltiples estudios han tratado de mostrar la relación directa o indirecta de infección por *H. pylori* en la afectación del estado nutricio, mostrando en algunas series que los pacientes infectados a edades tempranas de la vida, muestran retraso en la velocidad lineal de crecimiento, ⁽⁷⁵⁾ en otras series se ha relacionado la infección con retraso en el crecimiento ponderoestatural ^(76,107) y finalmente otros estudios han fallado en demostrar estas asociaciones. ^(70,71) En esta serie de casos, la mitad de los

pacientes mostraban cierto grado de malnutrición, ya fuese desnutrición u obesidad, cabe mencionar que en la literatura revisada, no se ha mencionado en los estudios la presencia de obesidad en relación a infección por *H. pylori*.

Dentro de los hallazgos endoscópicos, se ha descrito característicamente que la presencia de nodularidad se asocia a infección por *H. pylori* en los niños, y que además este hallazgo se incrementa con la edad.⁽³⁹⁾ En nuestra serie, más del 70% de los pacientes tenían este hallazgo macroscópico y además éste hallazgo se presentó igual de frecuente entre los genotipos de Cag A. Si bien no todos los pacientes presentaron gastritis macroscópica, esto de alguna manera se explica porque las alteraciones macroscópicas no son comunes en los niños, sin embargo tampoco se observó en el 100% de los casos gastritis histológica como hubiera sido lo esperado, hubo 2 casos sin gastritis y esto probablemente se explique a que nuestra serie incluyó pacientes que ya habían recibido tratamiento con inhibidores del ácido en forma prolongada y que debido a una respuesta incompleta habían sido sometidos al estudio endoscópico, lo cual definitivamente pudo haber modificado los hallazgos tanto macroscópicos como histológicos. En nuestra serie de casos no se reportó la presencia de úlcera gástrica o duodenal, contrario a lo esperado, puesto que en ocasiones la presencia de úlcera duodenal llega a estar presente en hasta en el 15% a 30% de las series que reportan pacientes pediátricos infectados.^(7,108) Llama la atención que la esofagitis fue un hallazgo común en nuestra serie presentándose en un 73% y fue discretamente más común en los pacientes CagA +.

Como se mencionó previamente la gastritis nodular es un hallazgo endoscópico frecuente encontrado en los niños y generalmente se correlaciona con la presencia de folículos linfoides en el estudio histopatológico,⁽³⁹⁾ en esta serie no se encontró una correlación entre ambos hallazgos, probablemente por la misma razón previamente mencionada en relación al tratamiento antiácido recibido en el 69% de los casos.

Como se sabe, la presencia de atrofia es una lesión que potencialmente puede evolucionar a metaplasia y cáncer. En nuestro estudio se encontró una frecuencia del 19%, que si bien no es muy alta, hay que considerar que hay otras series que no han reportado este hallazgo en la población pediátrica. En estos pacientes sería de suma importancia documentar la erradicación ya que como se ha mencionado este tipo de lesión histológica puede evolucionar en el transcurso del tiempo y con una infección persistente hacia una lesión maligna.

La mayoría de los pacientes cursaban con dolor abdominal, con características de EAP, no obstante fue frecuente encontrar la asociación con síntomas de ERGE y aún más, la mayoría de ellos 86%, tenían manifestaciones clínicas de ERGE correspondientes a síntomas típicos, llama la atención que casi la mitad de estos presentaban también síntomas atípicos de la enfermedad. La mitad de los pacientes manifestaban un síntoma que se ha considerado de gravedad dentro de la EAP, el despertar nocturno que impresionaría fue más frecuente en el grupo CagA+ e incluso que en este grupo predominan los síntomas

acompañantes como son náusea y vómito, sin embargo esta diferencia no pudo documentarse en forma significativa. En relación a la melena considerado como síntoma de gravedad, ésta se encontró en solo 20% de nuestros pacientes y contrario a lo esperado no se documentó en un solo caso fuera debida a la presencia de úlcera péptica y aún más un caso correspondió al grupo CagA- lo cual no era esperado ya que partimos de la teoría que los pacientes infectados con cepas CagA+ serían los que tendrían manifestaciones clínicas más intensas. No obstante hay que mencionar que este paciente no tenía ningún otro síntoma de EAP, presentaba una esofagitis eosinofílica y estaba pendiente fuera valorado por la consulta de Alergias, pues no se descarta que su sangrado hubiera sido condicionado por algún fenómeno alérgico, además dentro de su estudio también se había descartado la presencia de mucosa gástrica ectópica a través de un estudio de gammagrafía. Es muy probable que la infección por *H. pylori* en este paciente no hubiera sido la causa de la melena, pues en fecha reciente posterior al tratamiento de erradicación y después de 20 semanas de tratamiento con omeprazol vuelve a tener un nuevo episodio de melena, por lo que se ampliará buscando incluso malformaciones vasculares como causa de su hemorragia.

La hiporexia fue otro de los datos clínicos frecuentemente encontrados, ya que se observó en el 35% de los casos y aparentemente más frecuente en el grupo CagA+, pero volvemos al mismo conflicto ya que el número reducido de casos de CagA- no permite identificar las diferencias significativas. Lo relevante sería que si bien se asoció con desnutrición, esto no ocurrió en todos los casos, solamente en el 44% de ellos.

Solo dos pacientes cursaron con anemia y no hay diferencia en cuanto a grupos. En esta serie la anemia no fue frecuente, cabe resaltar que uno de los pacientes que la tenían se encontraba igualmente con desnutrición agudizada.

X. CONCLUSIONES

- En esta serie de casos la cepa de *H. pylori* CagA+ fue la más común (81%).
- Como está descrito en la literatura, puede haber infección policlonal de *H. pylori*, en nuestra serie encontramos un 4%.
- A diferencia de la población adulta, en nuestra serie de niños la infección por *H. pylori* no siempre se manifiesta con síntomas únicos de EAP.
- La asociación entre síntomas de EAP y ERGE es frecuente.
- Aproximadamente el 50% de los pacientes de esta serie que presentaron ERGE tuvieron síntomas atípicos.
- La hiporexia fue la única manifestación de la infección por *H. pylori* en un 15% de los casos.
- La desnutrición se observó en una tercera parte de los casos de nuestra serie.
- Ningún paciente presentó úlcera péptica.
- No se encontró una evidencia macroscópica contundente que explique el sangrado de tubo digestivo en los tres casos en los que se presentó en nuestra serie.
- La nodularidad gástrica es un hallazgo común en la infección por *H. pylori*.
- La atrofia es una alteración que puede observarse en la población pediátrica, se encontró en el 19% de los casos de esta serie.
- El tratamiento con inhibidores del ácido recibido por la mayoría de los pacientes pudo modificar los hallazgos histopatológicos.
- La imposibilidad para establecer diferencias en las manifestaciones clínicas entre los grupos de pacientes infectados con cepas CagA positivas y negativas, probablemente se explique por el número reducido de pacientes, sobre todo en el grupo CagA negativo.

XI. ANEXOS

XI. 1. Hoja de captura de datos

ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS MANIFESTACIONES CLINICAS DE PACIENTES PEDIATRICOS INFECTADOS CON *H. pylori* Cag A POSITIVO Y NEGATIVO (Hoja de recolección de datos)

Nombre del paciente: _____ Fecha de Nacimiento: _____
 Edad: _____ Género: _____ Registro: _____
 Fecha de estudio: _____ Teléfono _____
 Lugar de Origen: _____ Antec. Fam. de EAP: si o no _____.

SI NO

Hallazgos macroscópicos:

Gastritis
 Esofagitis
 Duodenitis
 Ulcera
 Nodularidad

Peso _____ Talla _____ P/T _____ T/E _____ P/E _____

Manifestaciones clínicas: síntomas presentes al momento de la realización del estudio endoscópico:

<i>Enfermedad ácido péptica:</i>	SI	NO	NO. VECES SEM	NO VECES MES
Dolor abdominal epigástrico.				
Tipo de dolor: ardoroso, punzante, o cólico.				
Provoca despertar nocturno.				
Náusea.				
Vómito.				
Hematemesis o Melena			EVENTOS TOTALES	

Manifestaciones clínicas diversas	<i>SI</i>	<i>NO</i>	<i>No. veces semana</i>	<i>No. Veces mes</i>
Manifestaciones típicas de ERGE:				
Regurgitación o pirosis				
Disfagia				
Manifestaciones atípicas de ERGE:				
Tos crónica (más de 3 semanas evolución, no explicada por otra causa)				
Tos nocturna				
Broncoespasmo de repetición				
Infecciones respiratorias altas de repetición > 6 año			No. Total al año	

	<i>SI</i>	<i>NO</i>	<i>Eventos Totales</i>
Neumonías de repetición ≥ 2 eventos			
Hiporexia asociada a dificultad para crecer			/
Sangrado oculto de tubo digestivo			

Cifra de hemoglobina _____

Tratamiento previo antiácido, tiempo de administración en meses, número de esquemas recibidos y tiempo de administración previo a endoscopia.

Tratamiento previo de erradicación, número de esquemas recibido y especificar medicamentos.

XI.2 GLOSARIO DE TÉRMINOS

H. pylori: Helicobacter pylori.

UD: úlcera duodenal.

UG: úlcera gástrica.

CG: cáncer gástrico.

MALT: por sus siglas en inglés Mucosa Associated Lymphoid Tissue (Tejido Linfoide Asociado a Mucosa).

CagA: citotoxina asociada.

VacA: citotoxina vacuolizante.

PCR: reacción en cadena de polimerasa.

RNA: ácido ribonucleico.

BabA: por sus siglas en inglés *blood antigen binding adhesión* (*antígeno agregante sanguíneo de adhesión*).

SabA: por sus siglas en inglés *sialic acid binding adhesion* (*ácido sialico agregante de adhesión*).

AlpA, AlpB: por sus siglas en inglés *adhesion associated lipoproteins* (*lipoproteínas de adhesión asociadas*).

OipA: por sus siglas en inglés *proinflammatory outer membrane protein* (*proteína proinflamatoria de la membrana externa*).

DNA: ácido desoxirribonucleico.

IP-Cag: isla de patogenicidad Cag

IL: interleucina.

IFN: interferon.

TNF: factor de necrosis tumoral.

HIMFG: Hospital Infantil de México Federico Gómez.

EAP: enfermedad ácido péptica.

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

DACR: dolor abdominal crónico recurrente.

ADH: anemia por deficiencia de hierro.

VPP: valor predictivo positivo.

VPN: valor predictivo negativo.

ELISA: por sus siglas en inglés Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay.

IVA'S: infecciones de vía aérea superior.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Orsini B, Ciancio G, Surrenti E, Macrae G, Biagini MR, Milani S, et al. Serologic detection of Cag A positive *Helicobacter pylori* infection in a northern Italian population: its association with peptic ulcer disease. *Helicobacter* 1998; 3: 15-20.
2. J Parsonnet, GD Friedman, DP Vandersteen, Y Chang, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-1131
3. Cover, T. L., Y. Glupczynski, A. P. Lage, A, et al. Serologic detection of infection with CagA *Helicobacter* strains. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33:1496–1500.
4. Crabtree, J. E., Y. D. Taylor, J. I. Wyatt, et al. Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120 kDa protein, peptic ulceration and gastric pathology. *Lancet.* 1991; 338:332–335.
5. Atherton J, Cao P, Peek R, Tummuru M, Blaser M, Cover T. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem* 1995; 270:17771-17777.
6. Queiroz DM, Mendes EN, Carvalho AS, et al. Factors associated with *Helicobacter pylori* by a cagA-positive strain in children. *J infect Dis.* 2000;181:626-30.
7. Oderda G, Figura N, Bayeli PF. Serologic IgG recognition of *Helicobacter pylori* cytotoxin associated protein, peptic ulcer and gastroduodenal pathology in childhood. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995; 5:605-9.
8. Staat MA, Kruszon-Moran D, McQuillan GM, et al. A population-based serologic survey of infection in children and adolescents in the United States. *J Infect Dis* 1996; 174:1120-3.
9. Torres J, Leal-Herrera Y, Pérez-Pérez G, Gómez A, Carmorlinga-Ponce M, Cedillo-Rivera R et al. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis* 1998; 178:1089-1094.
10. Grubel P, Hoffmen JS, Chong FK, Burstein et al. Vector potencial of houseflies (*Musca domestica*) for *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1997, 35(6):1300-6.
11. Fox JG. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(Suppl.2):93-103.
12. Avances en la Gastroenterología de las Américas: *H. pylori*.

13. Wizla-Derambure N, Michaud L, Ategbro S, et al. Familial and Community environmental risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *J Ped Gastroenterol and Nut* 2001; 33:58-63.
14. Dietrich Rothenbacher; Guenter Bode; Gabriele Berg; Ute Knayer; et al. *Helicobacter pylori* among preschool children and their parents: Evidence of parent-child transmission. *The Journal of Infectious Diseases*; Feb 1999; 179, 2; 398-402.
15. Klein PD, Gastrointestinal Physiology Working Group, Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, Smith EO. Water source as risk for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* 1991;337:1503-1506
16. O'Rourke K; Goodman KJ; Grazioplene M; et al. Determinants of Geographic Variation in *Helicobacter pylori* Infection among Children on the US-Mexico Border. *American Journal of Epidemiology*. 2003 Oct; 158 (8):816-824
17. Goodman KJ, Correa P, Tengana-Aux HJ, Ramírez H, DeLany JP, et al. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: A population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 290-299.
18. Hultén K, Enroth H, Nyström T, Engstrand L. Presence of *Helicobacter* species DNA in Swedish water. *J Appl Microbiol* 1998; 85: 282-286.
19. Mazari-Hiriart M, López-Vidal Y, Calva JJ. *Helicobacter pylori* in water systems for human use in Mexico City. *Water Sci Technol* 2001; 43: 93-98.
20. Mazari-Hiriart M, López-Vidal Y, Castillo-Rojas G, Ponce de León S, Cravioto A. *Helicobacter pylori* and other enteric bacteria in freshwater environments in Mexico City. *Arch Med Res* 2001;32:458-467.
21. Mazari-Hiriart M, López-Vidal Y, Ponce de León S, Calva-Mercado JJ, Rojo-Callejas F. Significance of water quality indicators: A case study in Mexico City. *Proceedings of the International Conference: Water and Wastewater, Perspectives of Developing Countries*. New Delhi, India: Indian Institute of Technology Delhi-International Water Association; 2002:407-416.
22. Castillo-Rojas G, Mazari-Hiriart M, López-Vidal Y; *Helicobacter pylori*: focus on CagA and VacA major virulence factors. *Salud Publica de México*. 2004 Nov-Dic; 46(6):538-48.
23. Xiang Z, Censini S, Bayeli PF, Telford JL, Figura N, Rappuoli R et al. Analysis of expression of CagA and VacA virulence factors en 43 strains of *Helicobacter pylori* reveals that clinical isolates can be dividen into two maor types and that CagA is not necessary for expression of the vacuolating toxin. *Infect Immun* 1995;63:94-98.

24. Gunn MC, Stephens JC, Stewart JA, Rathbone BJ, West KP. The significance of Cag A and Vac A subtypes of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of inflammation and peptic ulceration. *J Clin Pathol* 1998; 51: 761-4.
25. Yahav J, Fradkin A, Weisselberg B, Diver-Haver A, Shmueli H, Jonas A. Relevance of Cag A positivity to clinical course of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3534-7.
26. Dzierzanowska Fangrat, K.; Crabtree, J.E.; Roynek, E.; Dura, W.; et al. *Helicobacter pylori* cagA genotype and density of colonization in relation to gastric inflammation in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Dec;14(12):1303-7
27. Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M et al. Cag a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 1 4648-1 4653.
28. Dundon WG, De Bernard M, Montecucco C. Virulence factors of *Helicobacter pylori*. *Int J Med Microbiol* 2001;290:647-658
29. Higashi H, Tsutsumi R, Fujita A, et al. Biological activity of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99:14428-14433.
30. Niyaz Ahmed and Leonardo A Sechi. *Helicobacter pylori* and gastroduodenal pathology: New threats of the old friend. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2005, 4:1-10.
31. Benenson S, Halle D, Rudensky B et al. *Helicobacter pylori* genotypes in Israeli children: the significance of geography. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35: 680-4.
32. Morales-Espinosa R, Castillo-Rojas, et al. *J Infect Dis.* 2000 Nov; 182(5):1450-4. Epub 2000 Oct 9 *Helicobacter pylori* vacA and cagA genotypes in Mexican adults and children.
33. Permin H, Andersen LP. Inflammation, immunity, and vaccines for *Helicobacter* infection. *Helicobacter.* 2005; 10: s21-5.
34. Gormally SM, Kierce BM, Daly LE, et al. Gastric metaplasia and duodenal ulcer disease in children infected by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996; 38:513-517.
35. Dimitrov G and Gottrand F. Does gastric atrophy exist in children? *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 6274-6279.

36. Kato S, Nakajima S, Nishino O et al. Association between gastric atrophy and Helicobacter pylori infection in Japanese children: a retrospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 99-104.
37. Guarner J; Bartlett J, Whistler T, et al. Can Pre-Neoplastic Lesions be detected in Gastric Biopsies of Children with Helicobacter pylori Infection? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37:309-314.
38. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis. *Am J Surg Pathol.*1996; 20:1161-81.
39. Da Graca M, Bahú S, Da Silveira TR, et al. Endoscopic Nodular Gastritis: An Endoscopic Indicator of High-Grade Bacterial Colonization and Severe Gastritis in Children with Helicobacter pylori. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 217-222.
40. Macarthur C, Saunders N, Feldman W. Helicobacter pylori, Gastroduodenal Disease, and Recurrent Abdominal Pain in Children. *JAMA* 1995; 273(9): 729-734.
41. Drumm B. Helicobacter pylori in pediatric patient. *Gastroenterol Clin N Am* 1993; 22: 169-182
42. Vaira D, Menegatti M, Miglioli M. What is the role of Helicobacter pylori in complicated ulcer disease. *Gastroenterology* 1997;113:S78-S84
43. Bruel H, Dabadie A, Pouedras P, Gambert C, et al. Acute anemia as the first manifestation of Helicobacter pylori gastritis. *Ann Pediatr Paris.* 1993; 40:364–367
44. M. Heikkinen; K. Mayo; F. Mégraud, et al. Association of CagA-Positive and CagA-Negative Helicobacter pylori Strains with Patients Symptoms and Gastritis in Primary Care Patients with Functional Upper Abdominal Complaints. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 1998; 33: 31-38.
45. Mitchell HM, Hazell SL, Bohane TD, et al. The prevalence of Antibody to CagA in Children Is Not a Marker for Specific Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 71-75.
46. O'Connor HE, Canan K. Helicobacter pylori and gastro-esophageal reflux disease. *Ir J Med Sci* 1994; 163:369-73.
47. Francoal S, Lamy PH, et al. Helicobacter pylori: Has it a part in the lesion of gastroesophageal reflux? *J Infect Dis* 1990; 162:1414

48. Cheng EH, Bermanski P, et al. Prevalence of *Campylobacter pylori* in esophagitis, gastritis, and duodenal disease. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1373.
49. Doger D, Denice D, Taso-Wei, et al. Carditis. A manifestation of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25: 245-252.
50. Wieczorek TJ, Wang HH, Antonioli DA. Pathologic features of reflux and *Helicobacter pylori*-associated carditis: a comparative. *Am J Surg Pathol*. 2003 Jul;27(7):960-8.
51. Genta RM, Huberman RM, et al. The gastric cardia in *Helicobacter pylori* infection. *Hum Pathol* 1994; 25: 915-9.
52. Rintala M, Kokkonen L, Lindahl H, et al. Does Disordered Upper Gastrointestinal Motility Predispose to *Helicobacter pylori* Colonization of the Stomach in Children? *Journal of Pediatric Surgery*. 1994; 29: 734-737.
53. Schwizer W and Fox M. *Helicobacter pylori* and Gastroesophageal Reflux Disease: A complex Organism in a Complex Host. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 12-15.
54. Labenz J, Tillenburg B, et al. Long-term consequences of *Helicobacter pylori* eradication: Clinical aspects. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:111-5.
55. Gold BD, Bulens S, Guarner J, et al. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease (GERD): there is a relationship-the pediatric perspective. *Gastroenterology* 2000; 118:A483.
56. Levine A, Milo T, Broide E, et al. Influence of *Helicobacter pylori* Eradication on Gastroesophageal Reflux Symptoms and Epigastric Pain in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;113:54-58
57. D Vaira, N Vakil, M Rugge, L Gatta, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of dyspeptic and reflux disease in healthy asymptomatic subjects. *Gut* 2003; 52:1543-1547.
58. Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1000 school children. *Arch Dis Child*. 1957; 33: 165-170.
59. Sonny K., Qinyuan L, Asnicar M, et al. *Helicobacter pylori* Infection in Recurrent Abdominal Pain in Childhood: comparison of Diagnostic Tests and therapy. *Pediatrics* 1995; 96: 211-215.
60. McArthur C. *Helicobacter pylori* infection and childhood recurrent abdominal pain: lack of evidence for a cause and effect relationship. *Can J Gastroenterol* 1999; 13:607-10.

61. Das BK, Kakkar S, Dixit VK, Kumar M, Nath G, Mishra OP. Helicobacter pylori infection and recurrent abdominal pain in children. *J Trop Pediatr* 2003;49:250-2
62. Roma E, Panayiotou J, Kafritsa Y, et al. Upper Gastrointestinal disease, Helicobacter pylori and recurrent abdominal pain. *Acta Paed.* 1999; 88:598-601.
63. Fiedorek SC, Casteel HB, et al. The role of Helicobacter pylori in recurrent, functional abdominal pain in children. *Am J Gastroenterol.* 1992; 87: 347-349.
64. Frank F, Stricker T, Stallmach T, Braegger CP. Helicobacter pylori Infection in Recurrent Abdominal Pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 424-427.
65. Sherman, P, Czinn S, Drumm B, et al. Helicobacter pylori Infection in Children and Adolescents: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2002; 35:S128-S132 .
66. Danesh J and Pounder E. Eradication of Helicobacter pylori and non-ulcer dyspepsia. *Lancet*; 355: 766-767
67. Windle H. Kelleher D. Crabtree J, et al. Childhood Helicobacter pylori Infection and Growth Impairment in Developing Countries: A Vicious Cycle? *Pediatrics.* 2007; 119(3):e754-e759.
68. Cacciari E, Menegatti M, Salardi S, Ali A, Stella FA, Figura N, Landi F, Holton J, Farinelli S, Cuccaro V, Miglioli M, Vaira D. Helicobacter pylori infection and cytotoxic antigen associated gene "A" status in short children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999 Mar-Apr;12(2):197-201.
69. Kehrt R, Becker M, Brösicke H, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in Nicaraguan children with persistent diarrhea, diagnosed by the 13C-urea breath test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;25(1):84-8.
70. Chimonas MA, Baggett HC, Parkinson AJ. Asymptomatic Helicobacter pylori infection and iron deficiency are not associated with decreased growth among Alaska Native children aged 7-11 years. *Helicobacter.* 2006;11(3):159-67
71. Leandro Liberato SV, Hernández Galindo M. Helicobacter pylori infection in the child population in Spain: prevalence, related factors and influence on growth. *An Pediatr (Barc).* 2005; 63(6):489-94.

72. Büyükgebiz A, Dündar B, Böber E, Büyükgebiz B. Helicobacter pylori infection in children with constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001 May;14(5):549-51.
73. Goodman KJ, Correa P, Tenganá Aux HJ, DeLany JP, Collazos T. Nutritional factors and Helicobacter pylori infection in Colombian children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997 Nov; 25(5):507-15.
74. Dale A, Thomas JE, Darboe MK, Coward WA, Harding M, Weaver LT. Helicobacter pylori infection, gastric acid secretion, and infant growth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998 Apr;26(4):393-7.
75. Bravo E, Mera R, Reina J, et al. Impact of Helicobacter pylori Infection on Growth of Children: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37:614-619.
76. Richter T, List S, Müller DM, et al. Five- to 7-year-old children with Helicobacter pylori infection are smaller than Helicobacter-negative children: a cross-sectional population-based study of 3,315 children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001 Oct;33(4):472-5.
77. Ruiz Argüelles GJ. Fundamentos de Hematología: Anemia por deficiencia de hierro. 1998:45-59.
78. Baysoy G, Ertem D, Ademoglu E, Kotiloglu E, Keskin S, Pehlivanoglu E. Gastric histopathology, iron status and iron deficiency anemia in children with Helicobacter pylori infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38(2):146-51.
79. Choe YH, Kim SK, Hong YC. Helicobacter pylori infection with iron deficiency anaemia and subnormal growth at puberty. *Arch Dis Child* 2000;2:136-40.
80. Choi JW. Does Helicobacter pylori infection relate to iron deficiency anaemia in prepubescent children under 12 years of age? *Acta Paediatr* 2003;8:970-2.
81. Barabino A, Dufour C, Marino CE, Claudiani F, De Alessandri A. Unexplained refractory iron deficiency anemia associated with Helicobacter pylori gastric infection in children: further clinical evidence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:116-9.
82. Yeung CK, Yuen KY, Fu KH et al. Saing H. Rapid endoscopy room diagnosis of Campylobacter pylori-associated gastritis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 10: 357-60.

83. Dilip M, Aminul I, Saijuddin S, et al. Haematological response to iron supplementation is reduced in children with asymptomatic *Helicobacter pylori* infection. *Br J Nutr* 2005; 94(6): 969-975.
84. Milman N, Rosenstock S, Andersen L, et al. Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults. *Gastroenterology*. 1998 Aug;115(2):268-74.
85. Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Sherman P. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 1990; 322: 359-63.
86. Prieto G, Polanco I, Larrauri J. *Helicobacter pylori* Infection in Children: Clinical Endoscopic, and Histologic Correlations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 420-425.
87. Drumm B, Sherman P, Cutz E, et al. Association of *Campylobacter pylori* on the gastric mucosa with antral gastritis in children. *N Engl J Med* 1987; 316: 1557-61
88. Cadranel S, Goossens H, et al. *Campylobacter pyloridis* in children. *Lancet* 1986; 1: 735-6.
89. Oderda G, Lerro P, et al. Childhood nodular gastritis and *Campylobacter pylori*. *Endoscopy* 1988; 20:86.
90. Adrienne Z Ables, PharmD., et al. Update on *Helicobacter pylori* Treatment. *Am Fam Phys*. 2007; 75: 351-58.
91. Krogfelt KA, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. 2005;10 Suppl 1:5-13.
92. Gottrand, F. Cullu K, et al. Normal Gastric Histology in *Helicobacter pylori*-Infected Children. *JPGN* 1997; 25:74-78.
93. Thomas JE, Dale A, Harding M, Coward WA, Cole TJ, Weaver LT. *Helicobacter pylori* colonization in early life. *Pediatr Res*. 1999; 45: 218-23.
94. Dunn B E, Cohen H, Blaser M J: *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 720-40.
95. Kindermann A, Konstantopoulos N, Lehn N, Demmerlmair H, Koletzko S: Evaluation of two commercial enzyme immunoassays, testing immunoglobulin G/IgG) and IgA responses, for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3591-6.
96. Czinn SJ, Carr HS, Speck WT: Diagnosis of Gastritis Caused by *Helicobacter pylori* in Children by Means of an ELISA. *Reviews of Infectious Diseases* 1991; 13: 700-3.

97. Bonamico M, Strappini PM, Bonci E, et al: Evaluation of stool antigen test, PCR on oral samples and serology for the noninvasive detection of *Helicobacter pylori* in children. *Helicobacter* 2004; 9: 69-76.
98. Yáñez P, Madrazo de la Garza A, Pérez-Pérez G, et al: Comparison of Invasive and Noninvasive methods for the diagnosis and evaluation of eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Arch Med Res* 2000; 31: 415-21
99. Harris PR, Godoy A, et al: Seroprevalence to CagA as Marker of Virulence in Chilean Patients Colonized with *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 596-602.
100. Hodgson MI, Pantoja H, Latorre JJ, et al: *Helicobacter pylori* Associated Gastrointestinal Disease in Symptomatic Chilean Children: Diagnostic Value of Serological Assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 263-8
101. Takuji Fujisawa, Yutaka Nakazato, Hitoshi Tajiri, et al. Urine-Based Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Detection of *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Pediatrics* 2001;107:e87
102. Francis MéGraud, on behalf of the European paediatric task force on *Helicobacter pylori*. Comparison of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multicenter European study. *J pediatr* 2005;146:198-203.
103. Ables AZ, Simon I, Melton ER. Update on *Helicobacter pylori* Treatment. *Am Fam Physician* 2007; 75:351-8.
104. Dondi E, Rapa A, Boldorini R, Fonio P, et al. High accuracy of noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection in very young children. *J Pediatr* 2006;149:817-21.
105. S Koletzko, N Konstantopoulos, D Bosman, et al. Evaluation of a novel monoclonal enzyme immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* antigen in stool from children. *Gut* 2003;52:804–806
106. Sherman, PM. Appropriate Strategies for Testing and Treating *Helicobacter pylori* in Children: When and How? *Am J Med.* 2004; 117:30S–35S.
107. Perri F, Pastore M, Leandro G. *Helicobacter pylori* infection and growth delay in older children. *Arch Dis Child.* 1997 Jul;77(1):46-9.
108. Chelimsky G, Blanchard S, Czinn S, et al. *Helicobacter pylori* in children and adolescents. *Adolescent Medicine Clinics.* 2004; 15: electronic paper.