



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Prevalencia de *Helicobacter pylori* en niños con síntomas dispépticos

Angie Vanessa Vergara Espitia

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento Pediatría
Bogotá, Colombia
2015

Prevalencia de *Helicobacter pylori* en niños con síntomas dispépticos

Angie Vanessa Vergara Espitia

Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de:

Especialidad en Pediatría

Director: Dr. Fernando Sarmiento Quintero

Codirectores:

Dra. Diana Victoria Mora

Dra. Claudia Sánchez Franco

Dra. Lina Eugenia Jaramillo Barberi

Dr. Ariel Iván Ruiz

Línea de Investigación: Gastroenterología Pediátrica

Grupo de Investigación: Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría

Bogotá D.C., Colombia

2015

Agradecimientos

A mis padres por su amor infinito, paciencia y apoyo incondicional, son ellos mi principal motivación para emprender cada proyecto.

A mi hermano por su existencia, agradable compañía y sus consejos

A la vida y Dios por permitirme cumplir una meta mas

A la Universidad Nacional de Colombia por ser mi escuela

A mis directores de trabajo, Dra Diana Mora, Dra Claudia Sanchez, Dra Lina Jaramillo por su compromiso y aportes, y especialmente al Dr Fernando Sarmiento por ser mi tutor, guía y testigo de mi crecimiento profesional y personal.

Resumen

El dolor abdominal supraumbilical dentro de la clasificación de la dispepsia funcional es una queja frecuente en niños y la colonización por *Helicobacter pylori* es una de las más comunes en todo el mundo. En adultos es una etiología frecuente en varias condiciones clínicas incluyendo fuera de la gastritis y la enfermedad ulcerosa, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia, linfoma y adenocarcinoma, entre otras. En niños su presencia como causa primaria de la dispepsia, es un tema amplia y largamente discutido, sin que se haya dilucidado definitivamente.

El objetivo de este estudio es describir la prevalencia de *H. pylori* en niños que presentan síntomas dispépticos a los cuales se les realizó como parte del estudio una endoscopia de vías digestivas altas (EVDA). De manera prospectiva se realizó la revisión y análisis de 58 casos.

La presencia de *H. pylori* se detectó por histología en 32 pacientes (55,1%) y por prueba de ureasa en 34 pacientes (57%), fue más frecuente en niñas (65%) y la edad media del grupo fue 11,2 años. De los 58 pacientes con dispepsia, 56 (94%) tenían cambios en la EVDA y en los hallazgos histológicos, la gastritis crónica activa, indicativa de daño inflamatorio vigente, se encontró una relación significativa que pudiera ser de causalidad con la presencia de *H. pylori*; esta relación nos permite presumir que *H. pylori* puede tener un papel protagónico en los cambios inflamatorios de la mucosa gástrica.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, dispepsia, niños, pediatría.

Abstract

Supraumbilical abdominal pain on functional dyspepsia classification, is a common complaint in children and the colonization by *Helicobacter pylori* is a common finding worldwide. In adults, is a frequent symptom in various clinical conditions such as gastritis, peptic ulcer disease, idiopathic thrombocytopenic purpura, anemia, lymphoma and adenocarcinoma, among others. In children, the presence of *H. pylori* as the primary cause of dyspepsia is a long-discussed subject, without being definitively elucidated yet.

The aim of this study was to describe the prevalence of *H. pylori* in children with dyspeptic symptoms, for which was performed upper gastrointestinal endoscopy (UGE). Prospectively, we reviewed and analyzed 58 cases.

The presence of *H. pylori* was detected by histology in 32 patients (55.1%) and by urease test in 34 patients (57%), this finding was more frequent in girls (65%) and the average age was 11, 2 years. Of the 58 patients with dyspepsia, 56 (94%) had changes in UGE and pathological histological findings such as chronic active gastritis, indicative of current inflammatory damage. This significant relationship between the presence of *H. pylori* and dyspeptic symptoms in children, allows us to presume that *H. pylori* may play a key role in inflammatory changes of gastric mucosa.

Keywords: *Helicobacter pylori*, dyspepsia, children, pediatrics.

Contenido

	Pág.
Agradecimientos	¡Error! Marcador no definido.
Resumen	¡Error! Marcador no definido.
Lista de tablas	¡Error! Marcador no definido.
1. Marco Teórico	13
1.1. INTRODUCCIÓN	13
1.2. EPIDEMIOLOGÍA	14
1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN CRÓNICA	16
1.3.1. Colonización y factores de virulencia	16
1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	18
1.4.1. Dispepsia y Helicobacter pylori	18
1.4.2. Manifestaciones extraintestinales	20
1.5. DIAGNÓSTICO	20
1.6. TRATAMIENTO	23
2. Pregunta de investigación	25
3. Planteamiento del problema	26
4. Justificación	27
5. Objetivos	28
5.1. Objetivo general	28
5.2. Objetivos específicos	28
6. Materiales y métodos	28
6.1. TIPO DE ESTUDIO	29
6.2. POBLACIÓN	29
6.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	29
6.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	29
6.5. DEFINICIÓN DE VARIABLES	30
6.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	31
6.7. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	31
7. Resultados	33

8. Discusión.....	37
9. Conclusiones	39
Anexo 1	40
Anexo 2.....	40
Bibliografía	42

Lista de tablas

Tabla 1. Hallazgo de *H. pylori* en biopsias por coloración de Gimsa en niños con dispepsia. HOMI 2015

Tabla 2. Hallazgo endoscópicos en niños con dispepsia, HOMI, 2015

Tabla 3. Correlación de hallazgos endoscópicos con la presencia de Hp.

Tabla 4. Hallazgos histológicos en niños con dispepsia, HOMI, 2015

Tabla 5. Características histológicas según la presencia de Hp en la histología en niños con dispepsia, HOMI 2015.

1. Marco Teórico

1.1. INTRODUCCIÓN

El *Helicobacter pylori* es un patógeno humano que coloniza el estómago en cerca de la mitad de la población mundial.(1) Es un bacilo gram negativo responsable de una de las más comunes infecciones encontradas en humanos.(2) Su importancia real empieza a tenerse en cuenta cuando Warren y Marshal en 1983 notaron su presencia en la mucosa gástrica y lo pudieron relacionar con los cambios inflamatorios al cultivarlo por primera vez. (3,4)

En 1989 fue reconocida su estrecha relación con los cambios inflamatorios de la mucosa gástrica y duodenal en adultos y niños.(2,5) La bacteria se acepta como agente causal de gastritis crónica y úlcera duodenal, como las patologías más frecuentes, aunque se considera que más del 70% de las personas infectadas son asintomáticas.(4,6) También se encuentra asociado a casos de entidades malignas como adenocarcinoma gástrico y linfoma MALT, siendo un posible estímulo que potencia la transformación maligna de la respuesta inflamatoria del epitelio. (6,7) Las manifestaciones extraintestinales se relacionan con trastornos hematológicos: anemia por deficiencia de hierro y púrpura trombocitopénica inmunológica. (8,9)

El riesgo de infección a lo largo de toda la vida en las personas que viven en países de ingresos altos es aproximadamente 40 a 60%,(1) pero llega a ser de 90% o más en países de bajos ingresos, en los cuales en más del 50% de la

población está infectada a los 10 años. (6,9,10)

Algunos estudios en adultos afirman que la terapia de erradicación contra *H. pylori* atenúa las lesiones endoscópicas e histológicas, sugiriendo un rol beneficioso en la prevención de cáncer gástrico. (7,11,12)

1.2. EPIDEMIOLOGIA

La infección por *H. pylori* corresponde a una de las infecciones bacterianas crónica más común en los humanos. La presencia de *H. pylori* ha sido demostrado en individuos de todas las edades alrededor del mundo, la seropositividad aumenta con la edad y con la disminución del estrato socioeconómico.(1,13) La infección es más común y se adquiere a más temprana edad en países en desarrollo comparado con países desarrollados. (2,10,14,15)

Algunos estudios retrospectivos de sero-epidemiología muestran una serie de efectos consistentes con la hipótesis de que la infección principalmente es adquirida durante la infancia. (6,16)

El riesgo de adquirir la infección por *H. pylori* esta en relación con las condiciones de vivienda, las condiciones socioeconómicas en la infancia, hacinamiento, número de hermanos, compartir cama y ausencia de agua potable, son algunas de los factores con un fuerte vinculo entre las altas tasas de infección. (10,17,18) Los humanos son el principal reservorio de *H. pylori*, sin embargo gatos, primates en cautiverio y ovejas pueden tener el microorganismo. Se cree que el mecanismo de transmisión es el mismo que se ha descrito en humanos. (10,19)

Especialmente en países en desarrollo, el agua sin tratar es considerada una importante fuente de la bacteria porque el organismo puede permanecer viable por varios días en el agua.(10,20) Sin embargo la transmisión de persona a persona es la mas probable explicación para la infección.(10,11)

La prevalencia de *H. pylori* en población general varía del 40 – 85 % dependiendo del grupo poblacional, edad, síntomas asociados, ubicación geográfica y método de diagnóstico usado.(10,15) En los últimos años, dos estudios realizados en América Latina reportan una prevalencia del 80% de *H. pylori* en pacientes adultos y niños asintomáticos que viven en Bolivia, este estudio fue realizado en una muestra de 1065 personas.(10) Otro de los estudios en Chile realizado a 274 mujeres embarazadas con dispepsia se reportó una prevalencia del 68%.(21) Sin embargo la mayoría registran una prevalencia de más del 70% en población general. (15,22,23)

La prevalencia en niños es muy variable y existen pocos estudios pero se reportan prevalencias entre el 50 y 60% en países del medio oriente; países como Japón tienen las tasas más bajas reportando prevalencia de *H. pylori* en el 15% de los niños;(8,24) un reciente estudio en Portugal en 1047 niños con edades entre 4-5 años reporta una incidencia de infección por *H. pylori* del 30,6% encontrando una fuerte asociación con la asistencia a centros de cuidado.(10) Por el contrario se han reportado en niños cifras de prevalencia de *H. pylori* tan altas como del 69% en países como Chile. (8,10,18)

En Colombia en el año 1992, se describe la prevalencia de *H. pylori* en 684 niños con edades comprendidas entre 2 – 9 años, por medio de test espirado de Ureasa, los resultados fueron sorprendentes pues la prevalencia general fue del 69%, comparada con la prevalencia del 15% reportada en un estudio francés;(24) en el estudio de Colombia la prevalencia aumenta progresivamente desde 53% en niños de 2 años de edad, hasta una prevalencia de 87% en niños de 9 años de edad.(20) En nuestro centro de atención se describió una prevalencia de *H. pylori* del 75% en niños, sin embargo no existe discriminación respecto a síntomas asociados.(25)

Algunos de los factores de riesgo descritos en esta población fueron más de 3

hermanos en la misma vivienda, no disponibilidad de jabón, letrina en la vivienda, nadar en agua de río más de 3 veces al año, no disponibilidad de agua potable.(20) Los resultados son similares a los realizados en países de Latinoamérica y área rural de China.(10,15,19)

Respecto a los factores de riesgo es indudable que las bajas condiciones socioeconómicas y hábitos de higiene inadecuados son los principales factores asociados a la infección por *H. pylori*. (18)

La transmisión de *H. pylori* es esencialmente de persona a persona y principalmente se da en el contexto intrafamiliar, especialmente de madre a hijo. (20) Por otro lado la lactancia materna es factor protector. (2,6,8)

1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN CRÓNICA

Inicialmente el *H. pylori* induce una gastritis inflamatoria aguda, a pesar de la respuesta inmune generada por el hospedero, ésta no es eficiente para erradicar la infección la cual persiste a lo largo de la vida.(2) Esto sumado al hecho de que los factores de virulencia del *H. pylori* como la ureasa, le han permitido a la bacteria adaptarse a un ambiente único como la mucosa gástrica.(26,27) Adicionalmente la infección por una cepa de *H. pylori* no protege contra posteriores reinfecciones por otras cepas diferentes. (2,4,28)

1.3.1. COLONIZACIÓN Y FACTORES DE VIRULENCIA

Uno de los aspectos mas interesantes de este patógeno es que tiene la capacidad de producir enfermedad cuando el microorganismo reside en la superficie del estómago.(4) Se ha demostrado que la bacteria tiene dos comportamientos distintos; expresa un patrón diferente de genes dependiendo si se encuentra en la mucosa gástrica o en condiciones in vitro.(28) La exposición a un medio con pH

bajo favorece la expresión de genes relacionados con la movilidad y producción de ureasa, dos factores de virulencia indispensables para la supervivencia y patogénesis.(2)

Esta bacteria se mueve libremente por la capa de mucosa gástrica por medio de sus múltiples flagelos ubicados en uno de sus polos esquivando los sitios de pH ácido; además la producción de ureasa, enzima que hidroliza la urea en amonio y CO₂, alcaliniza el medio y le permite controlar el pH de su microambiente.(2,4) La presencia de ureasa permite las pruebas de diagnóstico clínico (test de urea espirada y prueba rápida de urea en biopsia).(28–30)

H. pylori coloniza epitelio gástrico, en algunos casos se puede encontrar fuera del estómago cuando existe metaplasia a nivel de esófago y duodeno, o en el divertículo de Meckel.(7,11)

La infección gástrica por *H. pylori* lleva a gastritis la cual inicialmente afecta las capas superficiales de la mucosa gástrica, en algunos casos esa infección es corta, pero en otros la infección típicamente conlleva a un único patrón de infección gástrica conocido como gastritis crónica activa que puede perdurar por el resto de la vida. (2,28)

Una vez *H. pylori* consigue colonizar al hospedero humano reconoce y ataca varios receptores de superficie del epitelio gástrico, de este modo coloniza crónicamente la mucosa, irrumpe la función celular, altera la secreción de ácido e inicia una intensa respuesta inflamatoria local y sistémica.(6,31) Ese estado de inflamación crónica se caracteriza por un infiltrado inflamatorio de neutrófilos y macrófagos. (28)

1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque muchas personas pueden estar infectadas por *H. pylori*, solo una pequeña proporción de pacientes puede llegar a tener manifestaciones clínicas.(32) La bacteria cumple los postulados de Koch para comportarse como un patógeno infeccioso, ya que es una infección que causa gastritis activa y con base en esto, todas las personas infectadas tienen esta inflamación gástrica histológicamente definida, que en sí mismo es asintomática, pero que pueden estar asociados con enfermedad.(4) Aproximadamente el 20% de personas infectadas pueden desarrollar enfermedad ulcerosa o gastritis a lo largo de la vida.(16)

La asociación epidemiológica entre la infección por *H. pylori* y úlcera péptica en adultos es fuerte, sin embargo la asociación en niños es menos clara.(8) En adultos la infección aumenta el riesgo 2 a 6 veces para desarrollar cáncer gástrico y linfoma MALT comparado con pacientes no infectados.(7,33) Cerca del 15% de los individuos con infección crónica desarrollarán úlcera péptica (duodenal o gástrica) y solo el 1% de estos puede llegar a cáncer gástrico a largo plazo.(7,34)

1.4.1. DISPEPSIA Y *HELICOBACTER PYLORI*

La dispepsia no es un diagnóstico; es un término usado para describir una serie de síntomas gastrointestinales que incluyen dolor localizado en la parte superior del abdomen, pirosis, náuseas, distensión abdominal o regurgitación.(35)

En buena parte la dispepsia en niños es funcional,(36) lo que significa que no se encuentran anomalías en la endoscopia de vías digestivas altas, y están definidos por los Criterios pediátricos de Roma III como la presencia de por lo menos un episodio semanal en los dos últimos meses de dolor abdominal recurrente o molestia o incomodidad por encima del ombligo,(36,37) que no

mejoran al defecar ni están relacionados con los cambios de hábito intestinal o forma de las heces y no se encuentra evidencia de alteraciones inflamatorias, metabólicas o neoplásicas. (35,38–40) Como debe cumplir con estos criterios, el diagnóstico solo se confirma, hasta haber descartado estas condiciones, entre las cuales están los cambios inflamatorios de la mucosa gástrica como los más frecuentes, en los que *H pylori* puede jugar un papel sobresaliente.(9,41)

Otras causas orgánicas de dispepsia son reflujo gastroesofágico, infección por parásitos, pancreatitis, enfermedad celiaca, sobre-crecimiento bacteriano, enfermedad ulcero péptica y gastritis inducida por AINEs. (8,34,38)

La dispepsia no asociada a enfermedad úlcera-péptica y gastritis, se caracteriza por la presencia de síntomas sin alteraciones en la endoscopia de vías digestivas alta;(42) algunos estudios en adultos han asociado esta entidad a infección por *H. Pylori*, pero falta una evidencia más sólida por alta prevalencia de la bacteria en pacientes sanos con endoscopia normal.(43)

La asociación entre infección por *H. pylori* y gastritis crónica activa como causa de síntomas dispépticos en ausencia de ulceración de la mucosa es un tema de permanente discusión y en niños la evidencia es igualmente débil porque mejoran en forma similar, con el tratamiento específico como con el placebo. (9,38)

En una publicación con 100 niños mayores de 6 años, que referían síntomas compatibles con dispepsia a los que se les realizó endoscopia de vías digestiva alta, se confirmó la presencia de *H. pylori* por cultivo e histología en el 26% de los pacientes, sin encontrar significancia entre los niños infectados y los no infectados, sin embargo la baja prevalencia de infección por *H. pylori* en el sitio donde se realizó el estudio le baja certeza. (24)

1.4.2. MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

H. pylori se ha asociado con múltiples entidades no gástricas, sin embargo solo existe suficiente evidencia para soportar su relación con púrpura trombocitopenia inmune y anemia por deficiencia de hierro,(44) de hecho la erradicación de *H. pylori* es considerada una estrategia de tratamiento cuando otros tratamientos han fallado. Los mecanismos propuestos para estas y muchas otras condiciones se encuentran en estudio, varían desde reacción sistémica inmune, reacción inmune cruzada con proteínas bacterianas y del huésped así como eventos secundarios a lesión de la mucosa gástrica.(8,17,32)

1.5. DIAGNÓSTICO

El Colegio Americano de Gastroenterología recomienda realizar pruebas de diagnóstico para *H. pylori* solo en los pacientes con historia documentada de úlcera péptica, cáncer gástrico temprano o Linfoma MALT.(2,6)

En pacientes jóvenes las pruebas de detección están indicadas en pacientes con dispepsia no investigada o con dolor que tiene signos de alarma (saciedad precoz, pérdida de peso no explicada, disfagia, vómito recurrente, historia familiar de cáncer gástrico).(10)

En niños se recomienda estudiar a aquellos con síntomas gastrointestinales para determinar causa de base y no solo en busca de *H. Pylori*.(8,43) En casos donde se considera que el dolor es funcional no están indicadas las pruebas de detección de *H pylori* pero en situaciones puntuales, como niños con familiares de primer grado con cáncer gástrico o niños con anemia ferropénica refractaria, descartando

otras causas mas frecuentes, podría estar indicada la búsqueda activa de *H. pylori*. (45)

Los métodos diagnósticos pueden agruparse en dos categorías, invasivos o endoscópicos y no invasivos o no endoscópicos;(6) el método apropiado para elegir depende de la situación clínica, prevalencia en la población, y probabilidad pretest.(2)

METODOS NO INVASIVOS	VENTAJAS	DESVENTAJAS	RENDIMIENTO
Serología (IgG cuantitativa y/o cualitativa)	Ampliamente disponible, bajos costos, buen VPN.	Pobre VPP en zonas de baja prevalencia para Hp. No útil después de tratamiento de erradicación.	- Sensibilidad 90 – 100% - Especificidad 76 – 96%
Test de Urea espirada (C ¹³ – C ¹⁴)	Identifica infección activa, tanto el VPN como el VPP no se ve afectado por la prevalencia de la población, útil antes y después del tratamiento de erradicación.	Pobre disponibilidad y reproducibilidad del estudio, los resultados se pueden ver afectados por uso previo de antibióticos.	- Especificidad de mas del 95% Sensibilidad 88 – 95%
Test de antígenos en heces	Identifica infección activa, tanto el VPN como el VPP no se ve afectado por la prevalencia de la población, útil antes	Pocos estudios lo soportan, puede verse afectado por el uso previo de antibióticos.	- Especificidad 97% Sensibilidad 94%

	y después del tratamiento de erradicación.		
--	--	--	--

Adaptado de Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2007; 102:1808-25.

METODOS INVASIVOS	VENTAJAS	DESVENTAJAS	RENDIMIENTO
Histología	Excelente sensibilidad y especificidad, proporciona información adicional respecto al estado de la mucosa gástrica. Es considerado el gold standard para identificar la infección.	Costoso porque implica VEDA y estudio de histopatología, puede tener variabilidad interobservador, exactitud puede verse afectada por el uso previo de Inhibidor de bomba de protones o antibiótico.	- Especificidad 98% Sensibilidad 95%
Prueba rápida de ureasa	Resultado rápido, no implica costos adicionales de histopatología, útil en pacientes con uso previo de IBP o antibióticos.	Requiere realización de VEDA, menos preciso en casos de pacientes que previamente han recibido IBP.	- Especificidad del 95-100% Sensibilidad del 90-95%.
Cultivo	Especificidad del 100%	Difícil y dispendioso de realizar, no disponible en todos	- Especificidad 100%

		los centros, costoso.	Sensibilidad 95 – 98%
PCR	Buena exactitud, permite detectar cepas con resistencia a antibióticos.	No se encuentra ampliamente disponible, la técnica no esta estandarizada, es costoso.	Es un método sensible para detectar Hp en las biopsias, pero no se usa de rutina en la practica clínica.

Adaptado de Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2007; 102:1808-25.

El diagnóstico de la infección, cuando se trata de investigación, debe ser confirmado por dos pruebas positivas; en la práctica clínica diaria debería hacerse también por dos pruebas que en general, por la disponibilidad, son histopatología y prueba rápida de ureasa.(14,46) El control de erradicación de se realiza por métodos no invasivos como test de Urea en aire espirado o antígenos en materia fecal. Otras pruebas como anticuerpos IgG e IgA en sangre, orina o saliva no están recomendados para uso en la practica clínica. (45)

Es importante mencionar que los resultados pueden verse alterados por el uso previo de Inhibidores de bomba de protones y/o antibióticos.(2) Se recomienda antes de realizar estudios para detectar *H. pylori*, suspender los inhibidores de bombas de protones y antibióticos por lo menos dos semanas y 4 semanas respectivamente, para no interferir con los resultados.(47,48)

1.6. TRATAMIENTO

Las actuales recomendaciones para el manejo de la infección por *H. pylori* en niños, fueron publicadas el año 2011 y están avaladas por la ESPGHAN y NASPGHAN.(45,49) El tratamiento de erradicación de *H pylori* esta indicado en niños con enfermedad úlcero péptica, confirmada su presencia.

En los pacientes sintomáticos con *H. pylori* pero en ausencia de enfermedad úlcero péptica, el tratamiento de erradicación debe ser analizado individualmente, teniendo en cuenta, hallazgos endoscópicos, que sin ser úlceras, sean lo suficientemente notables, severidad, evolución de los síntomas y recurrencia del dolor. No se recomienda la erradicación como prueba terapéutica en pacientes sintomáticos sin estudios. (45)

El tratamiento de erradicación se debe plantear en aquellos casos de anemia refractaria y púrpura trombocitopénica inmunológica, después de haber agotado todos los recursos específicos y no quede otra alternativa.(44)

El tratamiento de elección es la triple terapia con inhibidor de bomba de protones + amoxicilina + claritromicina, durante 7 a 14 días, en promedio 10 días.(45) En los casos de fracaso, se debe plantear la resistencia del germen y en algunos casos individuales, luego de descartar otras posibilidades para la persistencia de los síntomas,(49) si no es posible el cultivo y antibiograma, esta indicado ensayar antibióticos de segunda línea con sales de bismuto o imidazol, y en últimas la terapia secuencial con el IBP de base, amoxicilina por los primeros 5 días, seguida de un imidazol mas claritromicina.(2) Idealmente se deben realizar pruebas no invasivas 4-8 semanas después de recibido el tratamiento, para confirmar la erradicación de *H. pylori*.(47)

2. Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de *Helicobacter pylori* en niños entre 4 y 18 años de edad con síntomas dispépticos a quienes se les realiza endoscopia de vías digestivas altas en la Fundación Hospital de la Misericordia HOMI ?

3. Planteamiento del problema

La colonización e infección por *H. pylori* en la actualidad sigue siendo una de las más comunes en todo el mundo y desempeña un papel importante en un gran número de condiciones clínicas como gastritis crónica, úlcera péptica, y malignización, siendo el más frecuente en niños el linfoma MALT. (3) La prevalencia del *H. pylori* está estrechamente vinculada a las condiciones socioeconómicas y, en consecuencia, la infección es más común en países de medianos a bajos ingresos en comparación con países de ingresos altos. (1,10)

La dispepsia como síntoma es una queja frecuente en niños y la presencia de *H. pylori* como causa primaria de estos síntomas es un tema no resuelto. Su papel en aquellos pacientes sintomáticos y con cambios inflamatorios en la mucosa gástrica, sigue siendo un reto sin mayor respaldo en los pocos trabajos que lo relacionan con los hallazgos endoscópicos e histopatológicos. (9,24)

Así como a nivel mundial, también en Colombia la prevalencia del *H. pylori* en niños es muy variable y se desconoce su relación con los hallazgos endoscópicos e histológicos, a pesar de la alta tasa de colonización en países de la misma condición socioeconómica. (20)

4. Justificación

El dolor abdominal localizado en la región supraumbilical, que no mejora al defecar y en el cual se descartan problemas inflamatorios, metabólicos o parasitarios, es un motivo frecuente en la consulta ambulatoria y de urgencias en pediatría, dolor que en ocasiones interfiere con las actividades diarias y con el patrón de sueño de los niños. Teniendo en cuenta que los síntomas dispépticos pudieran en gran parte estar asociados a un proceso inflamatorio crónico de la mucosa gástrica y este a su vez estar en estrecha relación con la presencia de *H. pylori* en un país con altas tasas de prevalencia de infección desde edades tempranas, se justifica conocer su prevalencia en función de los hallazgos endoscópicos e histológicos con el fin de contribuir al conocimiento al respecto.

5. Objetivos

5.1. Objetivo general

Describir la prevalencia de *Hp* en niños con dispepsia, atendidos en una institución pediátrica de IV nivel durante el periodo del 1 de marzo de 2014 al 30 de septiembre de 2015.

5.2. Objetivos específicos

- a) Identificar los hallazgos endoscópicos e histológicos más frecuentes en pacientes con dispepsia y su concordancia con la presencia de *H. pylori*.
- b) Estimar la asociación entre la infección por *H. pylori* y los síntomas dispépticos en los niños.
- c) Investigar la asociación entre la prevalencia de infección por *H. pylori* y el género o la edad.
- d) Estimar si existe relación entre la severidad de los síntomas con los hallazgos endoscópicos e histológicos.

6. Materiales y métodos

6.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, analítico de corte transversal.

6.2. POBLACIÓN

La población está conformada por niños entre 4 a 18 años, atendidos en la Fundación HOMI Hospital de la Misericordia, institución pediátrica de cuarto nivel de complejidad, y sede del Departamento de Pediatría de la Universidad Nacional de Colombia en Bogotá D.C., durante el período comprendido entre el 1 de marzo de 2014 y el 30 de septiembre de 2015. La población de estudio incluyó todos los pacientes atendidos en el servicio de Gastroenterología Pediátrica en la consulta externa y en urgencias, a quienes se les realizó endoscopia de vías digestivas altas y estudio histopatológico por presentar síntomas dispépticos.

6.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes que completaron toma de biopsias para estudio histopatológico y a quienes se les realizó prueba de ureasa.
- Pacientes cuyos padres o cuidadores firmaron el consentimiento informado (Anexo 1)

6.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con tratamiento previo de erradicación del *H. pylori*, en el curso del último mes.(45)
- Pacientes que recibieron inhibidor de bomba de protones IBP durante las últimas dos semanas. (5,45,47)

Los datos de los pacientes se incluyeron en una base de datos Excel, en la que se recolectaron las variables de interés, después de que los padres o los cuidadores firmaron los dos consentimientos informados, uno de la endoscopia en el formato válido para el Hospital y un segundo (Anexo 1) correspondiente a la autorización para participar en el estudio. Los hallazgos de la endoscopia la histología se determinaron de acuerdo con los criterios de Sídney modificados. (50,51) (Anexo 3) Se utilizó la prueba de ureasa validada con anterioridad por el mismo grupo de Gastroenterología.(52) El análisis se hizo con el programa Stata versión 12. Tanto la endoscopia como las biopsias fueron realizadas por los tres gastroenterólogos Pediatras de la Institución y las biopsias fueron procesadas y analizadas por una sola patóloga, de acuerdo con los protocolos existentes.

6.5. DEFINICIÓN DE VARIABLES

NOMBRE	DEFINICIÓN	NATURALEZA Y ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDADES DE MEDICIÓN
Sexo	Condición femenina o masculina.	Cualitativa Nominal, dicotómica	1=Masculino 0= Femenino
Edad	El tiempo que ha vivido una persona en años	Cuantitativa	Años cumplidos
Clasificación endoscópica Sidney modificado	Dato obtenido del informe endoscópico realizado al paciente.	Cualitativa Nominal	Normal Gastritis eritematosa Gastritis erosiva Gastritis nodular Gastritis petequial Úlcera cicatrizada Úlcera activa
Clasificación histológica	Dato obtenido del informe histopatológico realizado al paciente	Cualitativa nominal	Normal Gastritis crónica - leve - moderada - severa Gastritis activa - leve - moderada - severa Presencia de folículos
Densidad de H.	Dato obtenido del	Cualitativa nominal	0/3 : Ausente

pylori	informe histopatológico realizado al paciente (Clasificación de Sidney modificada)		1/3 : Leve 2/3: Moderado 3/3: Marcado
Prueba rápida de Ureasa	Dato obtenido del análisis de la prueba rápida de ureasa, realizado durante la EVDA.	Cualitativa nominal, dicotómica	Positivo Negativo

6.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Desde el punto de vista ético, para el presente trabajo no existen impedimentos porque únicamente se revisaron y analizaron los datos de las historias clínicas de los pacientes que, por su condición clínica, requirieron endoscopia. Se solicitó firma del consentimiento informado a los padres o cuidadores, para acceder a los datos de la historia clínica y participar en el estudio. No se realizó ningún tipo de intervención adicional a la endoscopia y ninguna endoscopia se realizó para fines exclusivos del estudio. Los datos se publican en forma agrupada protegiendo la identidad de los pacientes.

6.7. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

La distribución de las variables continuas se analizó con la prueba de Shapiro-Wilk y se describió con medidas de tendencia central y de dispersión apropiadas según la distribución (media, DE y rangos o medianas, percentiles y rangos). Las variables categóricas se describen como proporciones e IC 95% calculado por el método binomial exacto. Estas variables se presentan en tablas y gráficas apropiadas para el tipo de variables. Para comparar variables categóricas se utilizó como indicador epidemiológico la razón de prevalencia (con IC 95%) por tratarse de un estudio de corte transversal y como indicador estadístico la prueba de independencia (Chi^2). Para investigar la concordancia entre los resultados de la

prueba de ureasa, histopatología, hallazgos clínicos y endoscópicos se utilizó el estadístico kappa.

7. Resultados

De un total de 64 pacientes reclutados, 58 cumplieron los criterios de inclusión y de estos, 37 (63.8%) fueron niñas. El *H. pylori* se identificó por histología con coloración de Gimsa en las biopsias gástricas de 32 niños, (55.1%), siendo predominante en las niñas Tabla 1, y en 34 pacientes que corresponde al 57%, el *Hp* se encontró por test de ureasa, que resulta ser similar a la identificación por histología.

Tabla 1. Hallazgo de *H. pylori* en biopsias por coloración de Gimsa en niños con dispepsia. HOMI 2015

Variable	Categorías	Hallazgo histológico de <i>H. pylori</i>				Total		p
		Positivo		Negativo		n	%	
		n	%	n	%			
Genero	Masculino	11	34,4%	10	38,5%	21	36,2%	,747
	Femenino	21	65,6%	16	61,5%	37	63,8%	
Total		32	100,0%	26	100,0%	58	100,0%	

La edad siguió una distribución normal, y las edades extremas fueron 5 y 17 años.

En la Tabla 2 se observa en orden de frecuencia los hallazgos endoscópicos de acuerdo con la clasificación de Sidney modificada. El 94% de los pacientes presentaron cambios patológicos en la EVDA y el cambio más frecuente fue eritema en 33 pacientes.

Tabla 2. Hallazgo endoscópicos en niños
con dispepsia, HOMI, 2015

Clasificación endoscópica	n	%
Gastritis eritematosa	25	42,4
Gastritis nodular	13	22,0
Gastritis erosiva	7	11,9
Gastritis eritematosa-erosiva	5	8,5
Gastritis eritematosa-nodular	3	5,1
Normal	3	5,1
Gastritis erosiva-nodular	2	3,4
Total	58	100,0

En la Tabla 3 se presenta la relación entre los hallazgos endoscópicos y la presencia de *Hp*. Entre los 32 pacientes con *Hp* positivo, la gastritis nodular, sumadas las que tienen erosión o eritema, fue la más numerosa con el 46,8%, (15 pacientes), y de los 26 negativos, 16 pacientes 57,7%, correspondían a gastritis eritematosa. Los tres pacientes normales a la endoscopia no tuvieron *Hp*.

Tabla 3. Correlación de hallazgos endoscópicos con la presencia de *Hp*.

Hallazgo histológico de H. pylori	Total	p
--------------------------------------	-------	---

Variable	Categorías	Positivo		Negativo		k	IC 95%			
		n	%	n	%		Lim inf	Lim sup		
Clasificación endoscópica	Gastritis erosiva-nodular	2	6,3%	0	0,0%	2	3,4%	0,056	-0,178	0,291
	Gastritis eritematosa-nodular	2	6,3%	1	3,8%	3	5,2%	0,022	-0,213	0,257
	Gastritis eritematosa-erosiva	3	9,4%	2	7,7%	5	8,6%	0,121	-0,221	0,252
	Gastritis nodular	11	34,4%	2	7,7%	13	22,4%	0,250	0,012	0,488
	Gastritis erosiva	5	15,6%	2	7,7%	7	12,1%	0,073	-0,166	0,311
	Gastritis eritematosa	9	28,1%	15	57,7%	24	41,4%	-0,287	-0,528	-0,047
	Normal	0	0,0%	3	11,5%	3	5,2%	-0,104	-0,335	0,126
Total		32	100,0%	26	100,0%	58	100,0%	-0,129	-0,249	-0,012

,034

Cuando se analizan los hallazgos histológico, solo un paciente tenía mucosa gástrica normal. De las alteraciones histológicas se resalta la gastritis con actividad, que corresponde al 56.9% (33 pacientes). Tabla 4.

Tabla 4. Hallazgos histológicos en niños con dispepsia, HOMI, 2015

Descripción histológica	n	%
Gastritis crónica sin actividad	21	36,2
Gastritis crónica activa	33	56,9
Gastritis crónica folicular	3	5,1
Normal	1	1,7
Total	59	100,0

En la Tabla 5 se relacionan los hallazgos histológicos con la presencia de *Hp*. De los 32 pacientes con *Hp* positivo, 29 pacientes (90.6%) presentaban un patrón de actividad. Igualmente cuando no había actividad, la mayor proporción 69.2% no tenían *Hp*.

Tabla 5. Características histológicas según la presencia de *Hp* en la histología en niños con dispepsia, HOMI 2015.

Variable	Categorías	Hallazgo histológico de <i>H. pylori</i>						k	IC 95%		p
		Positivo		Negativo		Total			Lim inf	Lim sup	
		n	%	n	%	n	%				
Descripción histológica	Gastritis crónica folicular	0	0,0%	3	11,5%	3	5,2%	-	-	0,126	,000
	Gastritis crónica activa	29	90,7%	4	15,3%	33	56,9%	0,285	0,049	0,520	
	Gastritis crónica sin actividad	3	9,4%	18	69,2%	21	36,2%	0,576	0,772	-0,380	
	Normal	0	0,0%	1	3,8%	1	1,7%	0,035	0,266	0,197	
Total		32	100,0%	26	100,0%	58	100,0%	0,177	0,105	0,243	

8. Discusión

La infección de *H. pylori* como causa primaria de los síntomas que corresponden a dispepsia funcional, una de las categorías del dolor abdominal funcional en la categorización de Roma III en niños, es un tema amplia y largamente discutido, sin que se haya dilucidado definitivamente.(24,34,53) A pesar de ser muy frecuente esta sintomatología en pediatría y la colonización de la mucosa gástrica tener un prevalencia entre el 60% a 90% en países de bajos y medianos ingresos, su relación de causalidad no ha podido establecerse.

En Colombia existen pocos estudios que reporten la prevalencia de *H. pylori* y solo uno describe la presencia de *H. pylori* en el 69,1% de pacientes con dispepsia, pero fue realizado en población general (adultos y niños). (13)

De los estudios que analizan la presencia de *H. pylori* en población pediátrica, se ha reportado una prevalencia cercana al 60% en niños de más de 10 años y más baja en menores de 10 años. En otros reportan prevalencia entre 42 a 60% y un estudio realizado en cadáveres de niños menores de 12 años, describe la presencia de *H. pylori* en el 60% de los casos; en todos los casos las muestras han sido pequeñas y en este último las condiciones del estudio no fueron las habituales.(54,55)

En nuestro trabajo la muestra igualmente es pequeña y restringida a pacientes del área de influencia de pacientes de estrato socioeconómico, la mayoría de bajos ingresos y de medianos los menos, pertenecientes al régimen subsidiado y contributivo, de acuerdo con la legislación de salud de nuestro país. Sin embargo, al ser el grupo de sintomáticos para dolor epigástrico, su importancia radica en poder establecer la presencia de *H. pylori* y relacionarla con los cambios inflamatorios a la endoscopia y a la histología. De este modo pudimos hacer un acercamiento al papel que puede jugar el *H. pylori* en esta patología y brindar posibilidades entre otras a un tratamiento mejor orientado. La revisión y análisis de estos 58 pacientes con dispepsia, nos permite conocer que el *H. pylori* tanto por

ureasa como por coloración Gimsa, está presente en el 57% y 55,1% de los casos, respectivamente, prevalencia que se acerca a la descrita en estudios latinoamericanos o de países en desarrollo(6,8,10,18), y contrario a los estudios reportados en otros grupos poblacionales como Francia.(24)

El resultado mas importante del estudio, fue poder demostrar que su presencia se corresponde con cambios endoscópicos e histológicos en una proporción que resultó significativa.

En la endoscopia se relaciona claramente la presencia de *H. pylori* cuando hay cambios de hiperplasia nodular, como se relata en la literatura mundial,(11,28,34) y en la histología se identificó una clara correlación de la presencia de *H. pylori* y la actividad de la gastritis crónica; para ratificar esta relación de causalidad, ocurre lo contrario cuando *H. pylori* está ausente el 69,2% no hay gastritis activa.

Con los anteriores hallazgos se plantea la posibilidad de considerar al *H. pylori* como un importante factor en la agresión de la mucosa gástrica de niños, sintomáticos y que puede actuar como disparador de las lesiones. Si esto fuera ratificado con un grupo de mayor tamaño de muestra o por otros investigadores, se podría orientar un tratamiento, tan discutido en estos casos cuando se trata de tomar la decisión de erradicara al *H. pylori* en niños.

Este estudio en pediatría es un primer paso que intenta de manera concreta, relacionar la presencia de *H. pylori* y el daño de la mucosa gástrica en un grupo poblacional con características demográficas y clínicas similares.

9. Conclusiones

- La presencia de *H. pylori* en niños es frecuente desde edades tempranas, y en pacientes con síntomas dispépticos puede encontrarse en el 57% de ellos a los 11 años de edad.
- En pacientes con síntomas dispépticos, no existen diferencias significativas entre el género y la presencia de *H. pylori*.
- La mayoría de pacientes con síntomas dispépticos persistentes tienen un hallazgo anormal en la EVDA, lo cual sugiere que en esos casos los trastornos funcionales son diagnósticos diferenciales de exclusión.
- La gastritis crónica nodular es el hallazgo más frecuentemente asociado a la presencia de *H. pylori*.
- La gastritis con actividad desde el punto de vista de la histología, y la gastritis nodular en la endoscopia, tienen una clara correlación con la presencia de *H. pylori*, por lo tanto podría ser considerado un importante factor agresor de la mucosa gástrica y etiología de la dispepsia en niños.

Anexo 1

Universidad Nacional de Colombia

Departamento de Pediatría

Prevalencia de *Helicobacter pylori* en niños con síntomas dispépticos

Formulario de Consentimiento Informado

En este hospital se está realizando un estudio sobre la relación que existe entre la infección por la bacteria *Helicobacter pylori* y los síntomas de dispepsia en niños entre los 4 y los 18 años de edad a quienes se les hizo una endoscopia de las vías digestivas altas (esófago, estómago y duodeno) en este Hospital. Su hijo puede participar en este estudio.

Para el estudio se va a revisar y extraer de la historia clínica la información obtenida en la consulta médica, la endoscopia y los resultados de las biopsias para investigar la frecuencia de la bacteria *H. pylori* en niños con los síntomas mencionados. Este estudio no implica una intervención para los niños y su participación no implica un costo adicional.

Por participar en el estudio no recibirá compensación económica alguna, pero el estudio no tiene costo para Usted o la Entidad aseguradora. Es probable que su hijo no reciba ningún beneficio personal por participar en este estudio; pero los resultados acumulados servirán para mejorar la conducta y manejo de los síntomas dispépticos en los niños.

Los resultados de esta investigación serán publicados en revistas científicas o presentados en reuniones médicas como datos acumulados, pero la identidad de los niños no será divulgada. La información de salud será mantenida en forma confidencial.

Su participación en este estudio es voluntaria, pero se requiere la forma de este consentimiento. Esta autorización estará vigente hasta el final del estudio. Si Usted decide no participar en estudio o decide cancelar la autorización en cualquier momento del estudio, esto no afectará la atención médica de su paciente.

Nos comprometemos a proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio.

Al firmar este documento Usted confirma que ha leído la información provista, o se le ha leído y explicado de manera adecuada, que todas sus preguntas sobre el estudio y participación fueron respondidas satisfactoriamente y que consiente voluntariamente participar en este estudio de investigación. Al firmar esta hoja de consentimiento, no he renunciado a ninguno de mis derechos legales.

Nombre paciente: _____

N° documento: _____

Acepta participar: Si No

Nombre y Firma del representante Legal

Fecha

Nombre y Firma del Investigador Principal o persona

Fecha

Autorizada para obtener el consentimiento

Anexo 2

Anexo 2: Formato estudio Histopatología

ESTUDIO *H. pylori* – UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

NOMBRE: _____ HC: _____ FECHA: _____

Estudio de histopatología:

- 1. Normal
 - 2. Gastritis crónica
 - 3. Gastritis Activa
 - 4. Presencia de folículos
 - 5. Presencia de metaplasia
 - 6. Otros
- _____

Grado de cronicidad

- Leve
- Moderado
- Severo

Grado de actividad

- Leve
- Moderado
- Severo

Presencia de Helicobacter pylori por histología:

- 0/3 Ausente 1/3 Leve 2/3 Moderado 3/3 Severo

Comentarios: _____

Bibliografía

1. Azevedo NF, Huntington J, Goodman KJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* and public health implications. *Helicobacter*. 2009;14:1–7.
2. Feldman, Sleisenger, Fordtran. Chapter 50 - *Helicobacter pylori*. In: *Gastrointestinal and Liver Disease*, 9th ed . 2010. p. 833–45.
3. Kato S, Sherman P. What Is New Related to *Helicobacter pylori* Infection in Children and Teenagers ? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(May):415–21.
4. Delaney B, Moayyedi P, Forman D. *Helicobacter pylori* infection. *Clin Evid*. 2002;(8):453–68.
5. Czinn SJ. *Helicobacter pylori* infection: Detection, investigation, and management. *J Pediatr*. 2005;146(3):S21–6.
6. Torres J, Pérez-pérez G, Goodman KJ, Atherton JC, Gold BD, Harris PR, et al. A Comprehensive Review of the Natural History of *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Arch Med Res*. 2000;31(2000):431–69.
7. Uemura, Naomi. Okamoto, Shiro. Yamamoto S, Histologic. *Helicobacter pylori* infection and the development of Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(11):784–9.
8. Roma E, Miele E. *Helicobacter pylori* Infection in Pediatrics. *Helicobacter*. 2015;20:47–53.
9. Spee L a a, Madderom MB, Pijpers M, van Leeuwen Y, Berger MY. Association between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms in

children. *Pediatrics*. 2010;125(3):e651–69.

10. Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2015;20:1–7.
11. Figueiredo C, Costa S, Karameris A, Machado JC. Pathogenesis of Gastric Cancer. *Helicobacter*. 2015;20:30–5.
12. Venerito M, Vasapolli R, Rokkas T, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and Gastrointestinal Malignancies. *Helicobacter*. 2015;20(March):36–9.
13. Issn V, Rodrigues RV. La seroprevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en niños de diferentes niveles socioeconómicos en Porto Velho , Estado de Rondônia. *Rev la Soc Bras Med Trop*. 2007;40(5).
14. Logan RP, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ*. 2001;323(7318):920–2.
15. Ramírez-Ramos A SSR. Contribución Latinoamericana al estudio del *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2009;39:197–218.
16. Saadah OI. *Helicobacter pylori* infection in Saudi children; clinical, endoscopic and pathological findings. *Arab J Gastroenterol*. *Arab Journal of Gastroenterology*; 2010;11(1):39–43.
17. Feldman. Feldman: Sleisenger and Fordtran ' s , 9th ed . Feldman: Sleisenger and Fordtran ' s *Gastrointestinal and Liver Disease* , 9th ed . In: *Gastrointestinal and Liver Disease*. 2010. p. 12–3.
18. Sarmiento F, Chdvez Q, M BP, W EK, P MTV, R MG. Infeccion por *Helicobacter pylori* y dano gastrico en ninos de nivel socioeconomico bajo.

- Am J Gastroenterol. 1997;68(6).
19. Ortiz D, Cavazza M, Rodríguez O, Hagel I, Correnti M, Convit J. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Warao lineage communities of Delta Amacuro State, Venezuela. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003;98(6):721–5.
 20. Goodman KJ, Correa P, Tenganá Aux HJ, Ramírez H, DeLany JP, Guerrero Pepinosa O, et al. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol*. 1996;144(3):290–9.
 21. Poveda GF, Carrillo KS, Monje ME, Cruz CA, Cancino AG. *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal symptoms on Chilean pregnant women. *Rev Assoc Med Bras*. 2014;60(4):306–10.
 22. Clínicos H, Edoscópicos E, En YVACA, Con P, Lara E, Armanie D. Histológicos Asociados a La Considerando Los Genotipos Cag a Hospital Central Universitario “ Antonio María Pineda ”. Barquisimeto. 2010;2008–10.
 23. Bravo LE, Mera R, Reina JC, Pradilla A, Alzate A, Fonham E, et al. Impact of *Helicobacter pylori* Infection on Growth of Children : A Prospective Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(November):614–9.
 24. Kalach N, Mention K, Guimber D, Michaud L, Spyckerelle C, Gottrand F. *Helicobacter pylori* infection is not associated with specific symptoms in nonulcer-dyspeptic children. *Pediatrics* [Internet]. 2005;115(1):17–21. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=rzh&AN=2005089033&lang=nl&site=ehost-live&scope=site>
 25. Sarmiento F, Garay S, Echeverry J. Prevalencia serológica de *Helicobacter pylori* en una población hospitalaria de tercer nivel. In: 22 Congreso Colombiano de Pediatría. Santa Marta; 2001.

26. Nunes A, Rocha R, Vale FF, Vieira L, Sampaio D a., Dias R, et al. Genome Sequencing of 10 *Helicobacter pylori* Pediatric Strains from Patients with Nonulcer Dyspepsia and Peptic Ulcer Disease. *Genome Announc.* 2015;3(1):e01488–14.
27. Ho YM, Ho KY, Ascencio F, Ho B. Neither gastric topological distribution nor principle virulence genes of *Helicobacter pylori* contributes to clinical outcomes. *World J Gastroenterol.* 2004;10(22):3274–7.
28. Sgouras DN, Trang TTH, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter.* 2015;20:8–16.
29. Logan RP. Urea breath tests in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Gut.* 1998;43 Suppl 1(suppl 1):S47–50.
30. Oncayo JI, Antacruz JJ, Lvarez A, Ranco B, Lopez M, Angel A, et al. Comparación de métodos diagnósticos en la infección por *Helicobacter pylori* en Quindío , Colombia. *Am J Gastroenterol.* 2006;37:203–12.
31. Walduck A, Andersen LP, Raghavan S. Inflammation, Immunity, and Vaccines for *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter.* 2015;20:17–25.
32. Potamitis GS, Axon ATR. *Helicobacter pylori* and Nonmalignant Diseases. *Helicobacter.* 2015;20:26–9.
33. Selimoglu MA, Karabiber H, Otlu B, Yildirim O, Ozer A, Samdanci E. Correlation of clinical, endoscopic, and histological findings with virulence factors in children with *Helicobacter pylori* gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(6):602–6.

34. Harris D. P, Godoy F. A, Guiraldes C. E. Dolor abdominal, dispepsia y gastritis en pediatría: Rol del *Helicobacter pylori*. *Rev Chil pediatría*. 2001;72(2):81–91.
35. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527–37.
36. Gonzales M, Corona F. Dolor abdominal recurrente (DAR) o crónico en niños y adolescentes. *Rev Med Clin Condes*. 2011;22(2):177–83.
37. Zeiter DK, Hyams JS. Recurrent abdominal pain in children. *Pediatr Clin North Am*. 2002;49(1):53–71.
38. Javier Torres, Pérez-Pérez G, Goodman KJ. A Comprehensive Review of the Natural History of *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Arch Med Res*. 2000;31(5):431–69.
39. Lee YY, Chua ASB. Role of *Helicobacter pylori* in Functional Dyspepsia: More Controversies Than Answers. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(3):417.
40. Drossman D a. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377–90.
41. Gisbert JP, Calvet X, Gabriel R, María Pajares J. Infección por *helicobacter pylori* y dispepsia funcional. metaanálisis de la eficacia del tratamiento erradicador. *Med Clin (Barc)*. 2002;118(11):405–9.
42. American Academy of Pediatrics. Chronic Abdominal Pain in Children. *Pediatrics*. 2005;115(3):812–5.

43. Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, et al. Chronic Abdominal Pain In Children: a Technical Report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(3):249–61.
44. Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, Kountouras J. Extragastric Diseases and Helicobacter pylori. *Helicobacter.* 2015;20:40–6.
45. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(2):230–43.
46. Raguza D, Machado RS, Ogata SK, Granato CFH, Patrício FRS, Kawakami E. Validation of a monoclonal stool antigen test for diagnosing Helicobacter pylori infection in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(4):400–3.
47. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for Helicobacter pylori. *Ann Intern Med.* 1998;129(7):547–50.
48. Kodama M, Murakami K, Okimoto T, Fukuda Y, Shimoyama T, Okuda M, et al. Influence of proton pump inhibitor treatment on Helicobacter pylori stool antigen test. *World J Gastroenterol.* 2012;18(1):44–8.
49. O'Connor A, Gisbert JP, O'Morain C, Ladas S. Treatment of Helicobacter pylori Infection 2015. *Helicobacter.* 2015;20:54–61.
50. Khakoo SI, Lobo AJ, Shepherd NA, Wilkinson SP. Histological assessment

of the Sydney classification of endoscopic gastritis. *Gut*. 1994;35(9):1172–5.

51. Stolte M, Meining a. The updated Sydney system: Classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol*. 2001;15(9):591–8.
52. Sarmiento F, Rojas A, Quintero E, Echeverry J, Jaramillo L, Murcia S, et al. Rendimiento diagnóstico de una prueba de ureasa nativa de bajo costo, respecto al hallazgo histológico de *Helicobacter pylori* en un hospital de III nivel. In: 22 Congreso Colombiano de Pediatría. Santa Marta; 2001.
53. Selgrad M, Kandulski A, Malfertheiner P. Dyspepsia and *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Basel Switz*. 2008;26(3):210–4.
54. Guerrero Lozano R. *Helicobacter pylori*. *PRECOP*. 2011;2011:24–35.
55. Duque J. *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica de cadáveres de niños. *IATREIA*. 1999;12(3):135–8.