



UNIVERSIDAD MICHOACANA
DE SAN NICOLAS DE HIDALGO
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y MÉDICAS



HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA
"EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS"

TESIS

UTILIDAD DE LA PRUEBA DE ANTIGENOS EN HECES PARA DIAGNOSTICO DE INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA.

Que para obtener el título de Médico Pediatra

Presenta:

AUTOR: DRA. AIDA ARACELY SANTOS AMADOR.

Residente de tercer año de pediatría

TUTOR: DRA. ROCIO GABRIELA AGUIÑAGA VILLASEÑOR.

Gastroenteróloga pediatra

ASESOR: DR. JOSE LUIS MARTINEZ TOLEDO.

2010

AUTORIZACION

Dr. Faustino Chávez Martínez
Director Del Hospital Infantil de Morelia
“Eva Sámano de López Mateos”

Dr. Luis Enrique González Gómez
Jefe de Enseñanza Del Hospital Infantil de Morelia
“Eva Sámano de López Mateos”

ASESORES DE TESIS

Dra. Rocío Gabriela Aguiñaga Villaseñor.
Gastroenterologa Pediatra Del Hospital Infantil de Morelia
“Eva Sámano de López Mateos”

Dr. José Luis Martínez Toledo
Epidemiólogo del Hospital Infantil de Morelia
“Eva Sámano de López Mateos”

PRESENTA

Dra. Aída Aracely Santos Amador
Médico Residente de Pediatría del Hospital Infantil de Morelia
“Eva Sámano de López Mateos”

DEDICATORIA

A mis padres, **Javier y Silvia**; por el incondicional apoyo que me han brindado toda la vida, y porque son mi más grande ejemplo como dadores de amor y comprensión, enseñándome el valor de la familia, y dándome así la herencia más rica que un ser humano puede tener.

AGRADECIMIENTOS.

A mi hija **Denise**, por la larga espera de volver a estar juntas, siendo mi motivación más grande para seguir luchando.

A ti **Edgar**, que estuviste a mi lado en esos momentos en que me hundía en la tristeza y desesperación, reforzando a cada momento el deseo de alcanzar esta meta, mi más grande sueño como profesionista.

A mi tío **Álvaro**, un padre para mí que me ha apoyado en mis estudios y quien fue el punto clave para poder iniciar este proyecto en mi vida.

A mis hermanos, **Irasema y Álvaro**, que al lado de mis padres han dado todo su amor y cuidados al ser más valioso para mí en este mundo, mi hija.

A mis amigos **Adriana, Aleida, Gaby, Cinthia, Sol** y el buen **Chente**, porque el destino nos marcó para estar juntos y no imagino otra residencia sin ustedes.

Y por supuesto a todos mis maestros que tuvieron que ver en mi formación como especialista, a todos los adscritos del Hospital Infantil de Morelia.

INDICE

1.- INTRODUCCION.....	2
2.- PROBLEMA	21
3.- JUSTIFICACION.....	22
4.- HIPOTESIS.....	23
5.- OBJETIVOS.....	24
6.- MATERIAL Y METODO.....	25
6.1.- DISEÑO DE ESTUDIO.....	25
6.2.- UNIVERSO.....	25
6.3.- CRITERIOS DE INCLUSION.....	25
6.4.- CRITERIOS DE EXCLUSION.....	25
6.5.- VARIABLES.....	26
7.- RESULTADOS.....	27
8.- CONCLUSION.....	34
9.- DISCUSION.....	35
10.- RECOMENDACIONES.....	36
11.- BIBLIOGRAFIA.....	37

INTRODUCCION

Las primeras observaciones de bacterias espirales en el estómago no son recientes. Ya en el año 1881, Rappin las observó en el estómago de los perros y a comienzos del siglo XX, Krienitz las describió en el estómago de pacientes con cáncer gástrico.

A pesar de que algunos autores sugirieron su implicación en la inflamación gástrica como hizo Steer en 1975, el hecho de que no logran cultivarla implicaba que no podía pasar más que de una hipótesis no demostrable³.

Hoy sabemos que la infección por *Helicobacter Pylori* es la enfermedad bacteriana crónica más extendida del mundo. Afecta al menos el 50% de la población mundial, con una distribución vinculada con el grado de desarrollo económico de cada país⁴. Sin embargo, la mayoría de las personas infectadas con *H. pylori* no experimentan signos o síntomas reconocibles de la enfermedad. En la mayoría de los niños, la presencia de *H. pylori* no conduce a enfermedad clínicamente aparente, aún cuando el organismo que coloniza la mucosa gástrica provoca la gastritis crónica activa.

Hay pruebas convincentes de que este organismo es asociado con una proporción significativa de úlcera duodenal y, en menor medida, con las úlceras gástricas en los niños. Hay datos epidemiológicos que relacionan la cronicidad con infección por *H. pylori*, probablemente a partir de la infancia, con el desarrollo de adenocarcinoma gástrico y linfoma gástrico⁴.

Hay muchos estudios que describen la prevalencia de la infección por *H. pylori*. La mayoría de los estudios epidemiológicos de *H. pylori* se han realizado en adultos que habían sido infectados durante muchos años antes de que los síntomas clínicos aparecieran.

La incidencia de *Helicobacter pylori* en los países industrializados se calcula en aproximadamente 0.5% de la población susceptible al año. En contraste, hay una incidencia estimada mayor de *H. pylori* en países en desarrollo de aproximadamente 3 a 10% por año⁵.

Características Microbiológicas

El *Helicobacter pylori* es una bacteria gram negativa, curvada, que mide 2-3 nm por 0.5 a 1,0 nm y posee seis flagelos unipolares cubiertos por una membrana y con terminación bulbar⁶.

Estos flagelos se hallan constituidos por unidades proteicas (flagelinas) de un peso molecular de 50.000 a 62.000 y estas flagelinas están codificadas por los genes Fla A y Fla B. Ambos genes han sido clonados y se han inducido mutaciones las que permitieron demostrar que la flagelina Fla A es esencial para la motilidad de la bacteria³.



Imagen de *Helicobacter pylori* por microscopía electrónica de barrido.

Una de las características bioquímicas más trascendentes de esta bacteria es la producción de una enzima ureasa, capaz de generar amonio a partir de la hidrólisis de la urea, lo que le permite rodearse de un medio alcalino, protegiéndose de la secreción ácida gástrica, hasta lograr su ubicación entre la superficie celular y la capa de moco que la recubre³.

Si bien se han identificado diversos reservorios no humanos de esta infección, las fuentes más importantes de diseminación son los seres humanos por vía oral-oral y fecal-oral.

Helicobacter pylori se tiñe como las bacterias gram negativas y se pueden observar en forma de bacilos curvados o espirales cuando se encuentran en la mucosa gástrica, aunque algo más rectos cuando se encuentran en medios de cultivo artificiales⁶.

Estos microorganismos para su acción patogénica deben adherirse y colonizar la mucosa, para lo primero juegan un papel muy importante dos genes: *hpaAc* *iceA*. A mayor número de bacterias adheridas mayor daño.

Las responsables del daño tisular son las enzimas que produce. Entre ellas hay que destacar a la ureasa cuya función es proteger a la bacteria frente al pH ácido originando productos oxidativos dañinos⁶.

Las fosfolipasas también tienen un importante papel al degradar los componentes lípidicos de la mucosa que le proporciona integridad. Otras enzimas con actividad proteolítica son catalasa y superóxido dismutasa⁶.

Los estudios de investigación se han centrado en dos factores bacterianos: citotoxina vacuolizante VacA (codificada por el gen *VacA* presente en todas las cepas) y la proteína CagA (codificada por el gen *CagA*, que no presenta toxicidad por sí misma, pero parece intervenir en la expresión de la toxina vacuolizante, está presente en el 80% de las cepas³).



Epidemiología

El *Helicobacter pylori* presenta una distribución mundial con una mayor probabilidad de infección en la infancia, y su prevalencia es mayor según aumenta la edad y, normalmente, disminuye con la mejora de las condiciones higiénico-sanitarias del medio⁷. En general, dos patrones epidemiológicos básicos definen su extensión, ya que los países con precarias condiciones higiénico-sanitarias presentan tasas elevadas de infección en la infancia (70-80%), son los denominados países o áreas geográficas del tipo 1, mientras que en la mayor parte de las naciones desarrolladas, regiones o grupo tipo 2, la infección se concentra en la edad adulta (efecto cohorte) con prevalencias de 11-60%⁷. Normalmente no se ha demostrado una influencia del sexo en la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori*, y tampoco se han identificado evidencias claras a favor de una relación étnica o racial, aunque en poblaciones hispanas o negras la prevalencia obtenida es superior, con independencia de la clase social o nivel socioeconómico. En términos generales, se han observado mayores tasas de infección en clases socialmente bajas y con nivel cultural escaso, con malos hábitos higiénico-dietéticos y hacinamiento⁴.

La prevalencia de infección en América Latina es alta, con una media del 60% en población sintomática (variación entre 30 y 90%) dependiente de las condiciones socioeconómica de la población⁴.

Aunque *H. pylori* puede ser adquirida en la infancia, existen lineamientos limitados en cuanto a su diagnóstico y tratamiento en niños y adolescentes. Tal evidencia basadas en directrices por consenso son necesario tanto para los médicos de atención primaria como para los de especialidad, para garantizar el uso juicioso de las pruebas de diagnóstico y los regímenes terapéuticos adecuados en los niños⁸.

Por lo que la sociedad norteamericana de gastroenterología pediátrica y nutrición ha desarrollado mediante un comité, las guías de práctica clínica en la evaluación y tratamiento de la enfermedad por *Helicobacter pylori*⁹.

Existen pruebas invasivas y no invasivas disponibles para la detección de *H. pylori*. Una prueba ideal es aquella que sea no invasiva o mínimamente invasiva, altamente curativo, barato y de fácil acceso que permita la diferenciación entre la infección activa o pasada con el organismo¹⁰.

De no llegarse a un diagnóstico preciso conlleva considerables costos financieros y sociales, incluyendo los gastos de más pruebas, visitas repetidas a los médicos de atención de la salud, tratamientos inadecuados, y faltas a la escuela o el trabajo. Debido a que no existe tal prueba ideal, las ventajas de las pruebas que están disponibles requieren la evaluación crítica para determinar su idoneidad del uso en niños¹⁰.

Pruebas para Helicobacter pylori y enfermedades relacionadas a Helicobacter.

Pruebas invasivas que requieren endoscopia

- ❖ *Biopsia e histología*
 - ❖ *Prueba rápida de ureasa*
 - ❖ *Cultivo bacteriano*
 - ❖ *Reacción en cadena de la polimerasa del DNA bacteriano*
-

Pruebas no invasivas

- ❖ *Anticuerpos séricos*
- ❖ *Anticuerpos salivales*
- ❖ *Anticuerpos urinarios*
- ❖ *Antígenos en heces*
- ❖ *Prueba del aliento de urea*

Pruebas invasoras a través de una endoscopia

Biopsias e Histopatología

El diagnóstico definitivo de *H. pylori* y la evidencia de las consecuencias de la infección puede hacerse de forma fiable sólo por endoscopia con múltiples biopsias obtenidas en una o más regiones del estómago, incluyendo antro, cuerpo y zonas de transición (es decir, cardias e incisura).

La histología proporciona información acerca de la presencia de *H. pylori* y la gravedad y la distribución topográfica de la gastritis como la presencia de gastritis atrófica, metaplasia intestinal, y asociado a la mucosa de tejido linfoide (MALT) ¹¹.

Como en adultos, las muestras de biopsia obtenidas en el antro prepilórica tienen el más alto rendimiento en la infección por *H. pylori*. Las muestras de tejido a menudo también se obtienen del cuerpo y de la transición de las zonas del estómago, especialmente si el paciente tiene poco tomando la medicación con antiácidos¹².

Se recomienda biopsias múltiples en los niños que se realice endoscopia documentada por enfermedad de úlcera péptica o sospecha de úlcera péptica como resultado de un estudio radiográfico. La óptima tinción de las secciones biopsiadas es el mejor determinante por patólogos expertos locales. El examen endoscópico y las muestras obtenidas en el esófago, el estómago y el duodeno también proporcionan información sobre otros trastornos del tracto gastrointestinal superior que puede ser la causa de los síntomas clínicos, incluyendo, por ejemplo, esofagitis y úlcera péptica que no se debe a *H. pylori*¹².

Hay desventajas a la endoscopia digestiva diagnóstica. Es un procedimiento relativamente invasivo que requiere sedación o anestesia. Además, la prueba sigue siendo relativamente cara en muchos centros, y el acceso a un endoscopista con experiencia pediátrica específica está limitado en muchas áreas geográficas¹².

Prueba de ureasa rápida de los tejidos de biopsia

Estas pruebas tienen un pobre valor predictivo positivo (tan bajo como 50%) en los niños, a pesar del valor negativo predictivo es alto (97-98%)¹³.

La precisión de la prueba depende de la cantidad de tejido de muestras sometidas a ensayo, la ubicación de sitios de la biopsia, de carga bacteriana, y el uso previo de antibióticos y el uso de inhibidores de la bomba de protones, así como la prevalencia de *H. pylori* en la población de prueba.

Cultivo bacteriano

El cultivo de *H. pylori* en la mucosa gástrica proporciona una oportunidad de obtener un perfil de sensibilidad a los antibióticos que permita identificar el fracaso del tratamiento potencial debido a los antibióticos resistentes¹⁴. El cultivo también proporciona una tensión bacteriana para uso en estudios epidemiológicos para examinar las asociaciones de las características de virulencia con el resultado de la enfermedad.

Sin embargo, el cultivo bacteriano de *H. pylori* es relativamente caro y las tasas de éxito para la recuperación del organismo en muchos laboratorios clínicos son bajos.

Actualmente, la normalización de los procedimientos de los cultivos no han sido establecidos, y cultivos de bacterias sólo se obtienen de forma rutinaria en entornos de investigación.

La Reacción en Cadena de la Polimerasa

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica muy sensible que puede utilizarse para detectar la presencia de *H. pylori* en los líquidos corporales (por ejemplo, el jugo gástrico y heces), los tejidos (por ejemplo, la mucosa gástrica) y agua¹⁵.

Las Pruebas de ADN genómico de *H. pylori* por PCR se puede utilizar para avanzar del conocimiento a nivel molecular, por ejemplo, proporcionando información acerca de las mutaciones puntuales que confieren la resistencia a los antibióticos y sobre los supuestos factores de virulencia bacteriana. Sin embargo, la PCR es caro, la especificidad puede verse comprometida por la contaminación inadvertida, y no está ampliamente disponible fuera del laboratorio de investigación¹⁵.

PRUEBAS NO INVASIVAS

Pruebas de inmunoensayo para detectar anticuerpos *H. pylori*

Pruebas de inmunoensayo de ELISA para la detección de anticuerpos de *H. pylori* son relativamente baratos y fácil de implementar en el ámbito clínico. Muchas pruebas están disponibles para su uso en prueba de sangre, plasma o suero¹⁶.

Sin embargo, en comparación con la histología, la sensibilidad y la especificidad de las pruebas serológicas son pobres tanto en adultos como niños, a menos que sea utilizado en las poblaciones en las que fueron desarrollados inicialmente¹⁶. En general, la exactitud de los inmunoensayos basados en suero y de todo el análisis de sangre para el uso en el consultorio del médico en los niños sintomáticos en los países desarrollados es pobre, con un rango de sensibilidad de sólo el 60% a 70%¹⁷. Además, la edad de corte relacionado a los valores de las pruebas inmunológicas comerciales no se han establecido para los niños. Un inmunoensayo desarrollado en un centro de investigación para detectar inmunoglobulina (Ig) G específica de *H. pylori* en los niños fue de 91% de sensibilidad en comparación con la sensibilidad de menos de 70% en tres ensayos disponibles¹⁷.

En las zonas con baja prevalencia de infección por *H. pylori*, como en los países desarrollados, las pruebas de suero y sangre entera no es lo suficientemente precisa de diagnosticar la infección por *H. pylori* en los niños. En consecuencia, los regímenes de tratamiento basados en los resultados de estas pruebas no son recomendados.

Las pruebas serológicas no pueden utilizarse de manera fiable para comprobar la erradicación de *H. pylori*, porque los títulos de anticuerpos pueden permanecer positivos durante meses, a pesar de la resolución de la infección¹⁷.

Prueba de anticuerpos *H. Pylori* en saliva y orina

Similares a las pruebas serológicas, las pruebas basadas en la saliva también detectan la presencia de *H. pylori* anticuerpos IgG específicos. Las pruebas son fáciles de realizar, indoloro y barato. Las pruebas en saliva son menos sensibles que los análisis de suero¹⁸. La concentración de proteínas de la saliva parece afectar la precisión de los resultados de la prueba. Ensayos basados en la orina son fácil de realizar, requiere un trabajo mínimo para la recolección, y sin dolor¹⁹. Sin embargo, estos ensayos son muy variable y todavía no están comercialmente disponibles. Por tanto, la saliva y los análisis de orina para la detección de *H. pylori* anticuerpos no se puede recomendar¹⁸.

Prueba de Antígenos en Heces para *H. pylori*.

La prueba de antígenos de *H. pylori* en heces ha demostrado resultados prometedores en los adultos para el diagnóstico no invasivo de la infección gástrica utilizando un kit disponible comercialmente²⁰.

Las pruebas de antígenos de *H. pylori* en heces también parece ser exactos para su uso en el seguimiento del éxito de la terapia para la erradicación. Sin embargo, los pacientes pueden ser renuentes a recoger las muestras de heces. Además, las heces refrigeradas tienen más dificultad para la prueba.

Estudios pediátricos adicionales evalúan la exactitud de la prueba de antígenos de heces para ambos el diagnóstico inicial y de seguimiento después del tratamiento se requiere de hacer recomendaciones específicas que deberán ser consideradas ²¹.

Pruebas de aliento de urea

Pruebas de aliento de urea son no invasivos y tienen una elevada sensibilidad y la especificidad (> 95%) tanto en los adultos y los niños²².

La prueba requiere la ingestión de cualquiera de ¹⁴C-urea radiactiva o la urea marcada con el isótopo estable ¹³C. Los resultados de las pruebas pueden verse influenciados por uso de antibióticos y medicamentos inhibidores de ácido y de por la presencia de la ureasa de otros organismos productores presentes en la cavidad oral. Los parámetros de la prueba son actualmente específicas de laboratorio (por ejemplo, las dosis para diferentes edades de los niños, los valores de corte, duración del ayuno, el uso de una prueba de comida, los tiempos de muestreo, y el calendario de la prueba después de la terapia) y no han sido bien estandarizada para los niños²².

Además, las pruebas de aliento con urea es técnicamente más difícil de realizar en niños pequeños y bebés, con las tasas de fracaso en la recaudación hasta el 10%, sobre todo fuera del marco de la investigación clínica. En resumen, el diagnóstico de *H. pylori* asociada a enfermedades actualmente se pueden realizar de forma fiable sólo por endoscopia con biopsias. El examen no invasivo más utilizado en la pantalla de los adultos para la infección por *H. pylori* es la serología. Desgraciadamente, actualmente disponibles las pruebas serológicas comerciales son a menudo poco fiables para la detección en los niños para la presencia de la infección por *H. pylori*. Toda la corriente de sangre, la saliva, la orina y los inmunoensayos son lo suficientemente sensibles o específicos para ser efectivos como herramientas de diagnóstico²¹.

Se dispone de datos insuficientes en los niños para confirmar la exactitud de los antígenos por *H. pylori* en la prueba de heces. La prueba del aliento tiene la promesa de proporcionar diagnóstico no invasivo y preciso de la infección por *H. pylori*; pero en la actualidad, no hay pruebas suficientes de que se puede utilizar para diagnosticar o excluir de forma fiable el *H. pylori* en enfermedades asociadas²³.

El principal objetivo de la prueba es diagnosticar la causa de los síntomas clínicos y no sólo para detectar la presencia de infección por *H. pylori*. El ensayo no es útil a menos que se modifique la gestión de la enfermedad.

Una variedad de pruebas invasivas y no invasivas existen para la detección de la infección por *H. pylori*, pero su grado de sensibilidad y especificidad varían, así como su idoneidad para el uso clínico en los niños. Por lo tanto, existe la posibilidad de la prueba inapropiada o el mal uso de las pruebas en los niños²³.

Varias líneas de evidencia, incluyendo las encuestas serológicas, evaluaciones endoscópicas, y los ensayos de tratamiento indican que el *H. pylori* no es una causa frecuente de dolor abdominal recurrente en los niños. Se han realizado seis estudios en América del Norte, Europa y Australia, con 2715 niños evaluados por esofagogastroduodenoscopia y la biopsia, serología o prueba del aliento con urea²⁴.

Aunque el 5% al 17% de los niños con dolor abdominal tenían evidencia de la infección con *H. pylori*, 5% a 29% de los niños sin dolor abdominal también estaban infectados con *H. pylori*. No hay datos convincentes para apoyar a las pruebas de rutina de los niños con dolor abdominal recurrente²². Investigadores también han buscado patrones de síntomas específicos en los niños infectados por *H. pylori*, pero ninguno hasta ahora ha sido detectado.

Se necesitan más estudios para determinar si los subgrupos de niños con dolor abdominal puede ser identificados en los cuales los signos y síntomas son causados por *H. pylori*. Se recomienda que los niños con dolor abdominal recurrente, en la ausencia de documentación de la enfermedad de úlcera, no hacerse la prueba de la infección por *H. pylori*.

Niños Asintomáticos, incluyendo los de Mayor riesgo de adquirir infección por *H. pylori*.

No hay datos convincentes para apoyar las pruebas de rutina en niños asintomáticos. Las pruebas de infección por *H. pylori* no se recomienda en niños sin síntomas clínicos, incluidos los que residen en centros de atención a largo plazo, los niños con talla baja, y los de mayor riesgo de adquirir la infección por *H. pylori*. Además, las supuestas manifestaciones extra-intestinales de la infección por *H. pylori* no se han demostrado de manera convincente. En consecuencia, un examen y tratamiento enfoque no es recomendable en estas circunstancias²⁵.

Historia familiar de cáncer gástrico o Úlcera péptica recurrente

No hay datos disponibles en la actualidad que admita la prueba de rutina en los niños con antecedentes familiares de enfermedades relacionadas a infección por *H. pylori*. La evidencia epidemiológica indica que existe un vínculo entre el cáncer gástrico (tanto el adenocarcinoma y el linfoma) y la infección por *H. pylori*.

Sin embargo, ningún estudio ha demostrado que la erradicación de *H. pylori* durante la infancia impide el desarrollo posterior de neoplasias gástricas. Hasta que los datos estén disponibles para definir mejor el papel de *H. pylori* en una variedad de cáncer gástrico y el papel de la erradicación de *H. pylori* en la prevención de la enfermedad, la detección de rutina de los niños con una familia de antecedentes de cáncer gástrico o úlcera péptica recurrente no es recomendable⁵².

En la rara circunstancia en que las pruebas histopatológicas de linfoma MALT se documente en un niño, la prueba para *H. pylori* se recomienda

Seguimiento del tratamiento para la infección por *H. pylori*.

Pruebas para confirmar la erradicación de la infección y la resolución de los síntomas asociados y las secuelas de la enfermedad es aconsejable en los niños seleccionados. Las guías en los adultos recomiendan la prueba después del tratamiento de úlcera péptica complicada²⁶, pero están limitados los estudios en niños. Como tal, hay pocos datos disponibles sobre la eficacia de la terapia en los niños, las pruebas después del tratamiento se recomienda en aquellos con enfermedad de úlcera péptica complicada (es decir, sangrado, perforación, o la obstrucción) o linfoma. Para los pacientes que permanecen sintomáticos, se recomienda que la endoscopia y la biopsia se realiza para evaluar la persistencia de *H. pylori* asociada a la enfermedad de úlcera péptica. Para los pacientes con una úlcera no complicada que son asintomáticos, después de la finalización de la terapia de erradicación, las pruebas de la persistencia de la infección no son necesarias. Sin embargo, algunos médicos abogan por el uso de las pruebas de urea del aliento en esta situación.

¿Cuándo está indicado el tratamiento para infección por *H. pylori* ?

El tratamiento de erradicación se recomienda para los niños que han conocido la infección activa por *H. pylori* y enfermedad gastrointestinal sintomática.

La infección activa por *H. pylori* se define como la identificación de los organismos por el examen histopatológico, o como un cultivo positivo de biopsia gástrica endoscópica. La serología no es una prueba fiable para la enfermedad activa, ya que puede indicar infección pasada pero no infección activa por *H. pylori*. No hay ensayos controlados aleatorios en los niños que determinan los ajustes precisos clínicos en los que la terapia de erradicación esté indicada²³.

Úlceras Duodenales y Gástricas

El tratamiento de erradicación se recomienda para los niños que tiene una úlcera duodenal o úlcera gástrica identificados en la endoscopia y *H. pylori* documentada por histopatología.

Una historia previa de úlcera gástrica o duodenal es también una indicación de tratamiento si la infección activa por *H. pylori* está documentada. Si una úlcera definitiva está presente en radiografía con contraste (por ejemplo, un cráter de la úlcera está presente), la terapia de erradicación está indicada si bien no invasivo o si la prueba invasiva resulta positiva para *H. pylori*.

Linfoma

El niño raro con evidencia patológica de linfoma y la infección por *H. pylori* deben ser tratados con tratamiento de erradicación. Otros estudios de pacientes pediátricos con linfoma deberían realizarse para controlar la recurrencia, la progresión, o la remisión del tumor después de la terapia²².

La gastritis atrófica con metaplasia intestinal

El tratamiento de erradicación se recomienda para los niños que raramente han demostrado patológicamente gastritis atrófica con metaplasia intestinal, según la actualización de Sydney en la clasificación de la gastritis, además de la coexistencia con *H. pylori*. Debido a la naturaleza preneoplásicas de estos cambios patológicos, el seguimiento de la endoscopia, se recomienda para confirmar que la infección por *H. pylori* ha sido erradicada y para asegurar que no hay ninguna progresión subsecuente de la enfermedad de la mucosa gástrica²⁷.

Gastritis sin úlcera péptica

El descubrimiento de *H. pylori* asociada en la gastritis en ausencia de la enfermedad ulcerosa péptica durante la endoscopia de diagnóstico plantea un dilema para el endoscopista. La decisión para el tratamiento de *H. pylori* asociada a la gastritis sin la úlcera gástrica o duodenal en esta situación está sujeta a la sentencia del clínico y las deliberaciones con el paciente y la familia.

Los estudios en adultos sobre el efecto de tratamiento de erradicación en los síntomas abdominales han producido conflicto en los resultados. No hay ensayos controlados aleatorios en los niños. El impacto a largo plazo de la erradicación del *H. pylori* y la curación de la gastritis en el posterior desarrollo de la enfermedad de úlcera péptica, adenocarcinoma, o de linfoma es incierto. Aunque hay un pequeño riesgo de la vida de desarrollo de la enfermedad de úlcera péptica asociada con gastritis por *H. pylori*, no hay ensayos controlados que demuestren que la erradicación de *H. pylori* resulte en la prevención de la enfermedad de úlcera péptica. Además, no hay datos que muestran que la terapia de erradicación influya en el riesgo a largo plazo para el desarrollo de cáncer gástrico. El tratamiento con antibióticos puede dar como resultado reacciones adversas a drogas, promover la resistencia a los antibióticos, y aumentar el costo de atención. Por lo tanto, el comité de orientación para la infección por *H. pylori* concluye que no hay pruebas suficientes para apoyar ya sea el inicio o retención de la terapia de erradicación en esta situación²⁸.

Dolor abdominal recurrente y niños asintomáticos

No hay evidencia convincente, en el momento actual, para tratar a niños con infección por *H. pylori* y, o bien dispepsia no ulcerosa o dolor abdominal recurrente funcional. Tampoco hay pruebas convincentes de la actualidad que disponga que los niños asintomáticos que tienen un miembro en la familia con la infección por *H. pylori*, la úlcera péptica o cáncer gástrico necesiten tratamiento¹¹.

TRATAMIENTO

El régimen de tratamiento óptimo para la erradicación de *H. pylori* en niños no ha sido determinado. El tratamiento eficaz en los adultos se define como éxito en la erradicación de la Infección por *H. pylori* en un mínimo del 80% de los pacientes tratados. Aunque parece que las opciones de tratamiento que han sido eficaces en los adultos también son eficaces en los niños, los estudios controlados en la población pediátrica son necesarios para confirmar o refutar esta suposición. Desgraciadamente, la escasez de datos disponibles en la actualidad en los niños son de etiqueta abierta, series de casos y sin control, las observaciones anecdóticas que no cumplen los criterios mínimos para determinar la eficacia. La sensibilidad in vitro de *H. pylori* a un medicamento específico no garantiza que la bacteria sea efectivamente erradicada del estómago humano. Por lo tanto, las estrategias actuales de tratamiento para erradicar el *H. pylori* se han desarrollado principalmente por metodología de ensayo y error. El determinante más importante de éxito de la terapia de erradicación es el cumplimiento del régimen de tratamiento combinado prescrito. Hay bien descritos los fracasos del tratamiento debido al cumplimiento subóptimo. Para aumentar la adhesión al régimen de tratamiento, el número de medicamentos prescritos, la frecuencia de la administración y la duración del tratamiento se mantienen a lo estrictamente necesario para un tratamiento exitoso. Se recomienda que el tratamiento inicial consista en tres medicamentos, administrados dos veces al día, durante 1 a 2 semana²⁹.

En concreto, tres opciones terapéuticas de primera línea se recomiendan para uso en niños y adolescentes. Para los pacientes en quienes el tratamiento inicial ha fracasado, otras dos opciones son recomendadas, incluyendo una opción con cuatro medicamentos. Se recomienda que la monoterapia y regímenes de dos drogas deban evitarse, porque son ineficaces y aumenta la probabilidad de adquirir resistencia a los antibióticos³⁰.

La resistencia antimicrobiana primaria también puede resultar en el fracaso del tratamiento, incluso cuando se ha usado un régimen de tres o cuatro fármacos²².

La resistencia de *H. pylori* a los nitro-imidazoles causa un aumento en la tasa de los fracasos terapéuticos en los regímenes de uso de metronidazol²².

Una mayor prevalencia de la resistencia a la claritromicina, documentado en los últimos años, especialmente en Europa, eventualmente podría afectar a la eficacia terapéutica de este antibiótico en regímenes de tratamiento de *H. pylori*. Resultados en algunos estudios sugieren que la terapia previa con un inhibidor de la bomba de protones también reduce la eficacia de la erradicación en los protocolos de tratamiento. Se necesitan estudios para determinar la importancia relativa de estos factores de riesgo en poblaciones pediátricas³⁰.

Terapia de erradicación para infección por *H. pylori* en niños.

Opción de primera línea	Medicamentos	Dosis	
1	Amoxicilina	50 mg/kg/día hasta 1 gr por día	
	claritromicina	15 mg/kg/día hasta 500mg por día	
2	Inhibidor de la bomba de protones: omeprazol	1 mg/kg/día hasta 20 mg diarios	
	amoxicilina	50 mg/kg/ día hasta 1 gr diario	
3	metronidazol	20 mg/kg/día – 500 mg diarios	
	Inhibidor de la bomba de protones: omeprazol	1 mg/kg/día hasta 20 mg diarios	
	claritromicina	15 mg/kg/día hasta 500 mg diarios	
	metronidazol	20 mg/kg/día hasta 500 mg diarios	
Opciones de segunda línea	4	Inhibidor de la bomba de protones: omeprazol	1 mg/kg/día hasta 20 mg diarios
		Subsalicilato de bismuto	1 tableta (262mg) o 15 ml (17.6 mg/ml)
	5	Metronidazol	20 mg/kg/día- 500 mg diarios
		Inhibidor de la bomba de protones: omeprazol más un antibiótico adicional:	1mg/kg/día hasta 20 mg diarios
		Amoxicilina o	50mg/kg/día hasta 1 gr diario
		Tetraciclina o	50mg/kg/día- 1 gr diario
		claritromicina	15 mg/kg/día- 500mg diarios
		metronidazol	20 mg/kg/día-500mg
5	Ranitidina y citrato de bismuto	1 tableta diaria	
	Claritromicina	15 mg/kg/día-500mg	
	metronidazol	20 mg/kg/día-500mg	

PROBLEMA

¿CÚAL ES LA UTILIDAD DE LA PRUEBA DE DETECCION DE ANTIGENOS EN HECES COMO METODO DIAGNOSTICO NO INVASIVO PARA INFECCION POR *HELICOBACTER PYLORI* EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA?

JUSTIFICACION

El redescubrimiento del *Helicobacter pylori*, y el progresivo conocimiento de su relación con distintas enfermedades clásicamente consideradas de origen “péptico”, ha estimulado un gran esfuerzo en investigación clínica y básica. Esta creciente acumulación de información ha hecho necesario reevaluar los conceptos de gastritis, dolor abdominal y dispepsia en pediatría. *Helicobacter pylori* es el patógeno más común del tracto gastrointestinal en seres humanos y es la causa más frecuente de gastritis crónica y úlcera gastroduodenal, y está relacionado etiológicamente con algunos cánceres gástricos. La asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y otras condiciones, como dolor abdominal recurrente y dispepsia no ulcerosa, no ha sido demostrada. Aunque la mayoría de la población mundial está colonizada por *H. pylori*, solo una pequeña proporción tendrá manifestaciones clínicas producidas por la infección. El desafío para los próximos años en pediatría es poder predecir quiénes están expuestos a desarrollar las complicaciones mencionadas, para poder desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas localizadas en niños de riesgo¹.

La infección por *H. pylori* puede ser diagnosticada por métodos no invasivos o por biopsia endoscópica de la mucosa gástrica; la selección adecuada de la prueba más apropiada depende del cuadro clínico. Los métodos no invasivos incluyen la prueba del aliento de urea, pruebas serológicas, y detección de antígenos en materia fecal².

Lo que nos motiva a llevar el siguiente estudio, ya que nos encontramos en un hospital de segundo nivel en el que no contamos con endoscopías, y que de poderse realizar conllevaría todos los riesgos propios de cualquier método invasivo, por lo que se prefiere la realización de un método no invasivo, fácil de realizarse en los niños y con un menor costo que se encuentre a nuestro alcance.

HIPOTESIS

LA PRUEBA DE ANTIGENOS EN HECES COMO METODO DIAGNOSTICO DISPONIBLE EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA ES UTIL PARA CONFIRMAR LA SOSPECHA DE ENFERMEDAD POR *HELICOBACTER PYLORI*.

OBJETIVOS

GENERAL

Conocer la frecuencia y evaluar los procedimientos diagnósticos de Infección por *Helicobacter pylori* en niños atendidos en el Hospital Infantil de Morelia.

ESPECIFICOS

- 1.- Determinar la utilidad de la prueba de Antígenos en heces para diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes del Hospital Infantil de Morelia.
- 2.- Describir las principales manifestaciones clínicas en pacientes con infección por *H. pylori*.
- 3.- Conocer la frecuencia por grupo de edad y sexo en paciente con infección por *H. pylori*.

MATERIAL Y METODO

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional, analítico de cohorte.

6.2 UNIVERSO Y MUESTRA

Pacientes de la consulta externa de gastroenterología con sospecha de Infección por *Helicobacter pylori*, durante el período enero 2008-diciembre 2009.

6.3 CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Niños menores de 15 años
- 2.- ambos sexos
- 3.- sospecha de Infección por *Helicobacter pylori*
- 4.- pruebas de Anticuerpos anti-*Helicobacter pylori* y Antígenos de *Helicobacter pylori* en heces.

6.4 CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.- que recibieron tratamiento previo para Infección por *Helicobacter pylori*.
- 2.- sin pruebas de Anticuerpos anti-*Helicobacter pylori* y Antígenos en heces.

PROCEDIMIENTO DE DATOS

Se llenó una ficha de recolección de información por cada paciente que ingresó al estudio (anexo1).

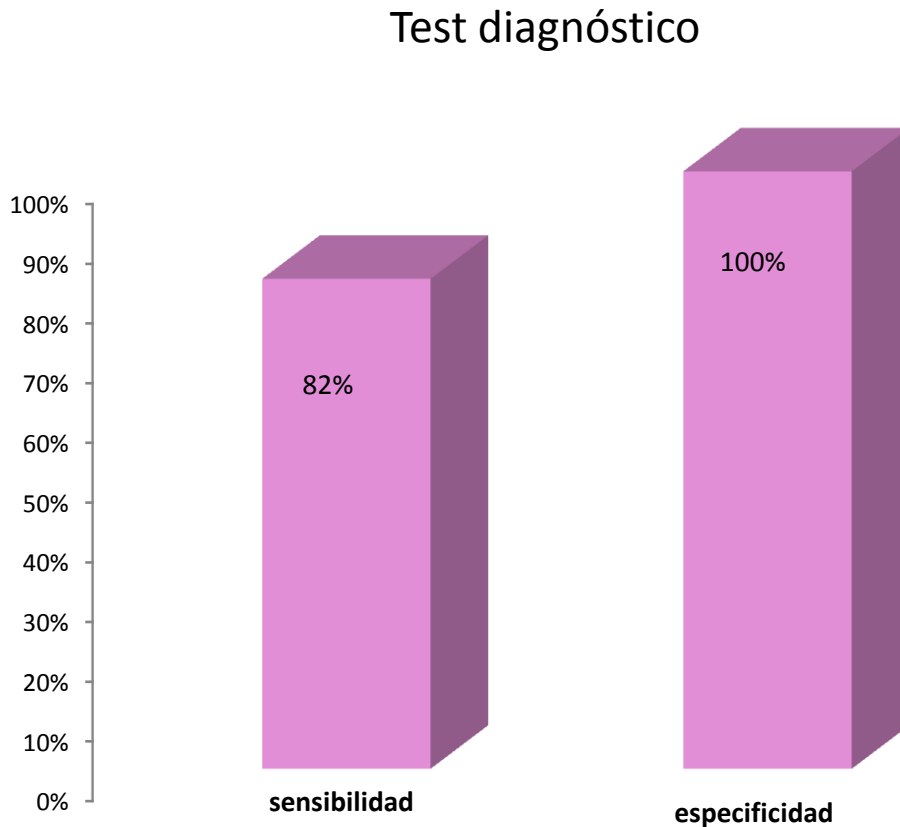
La información requerida para el presente estudio se obtuvo de fuente secundaria ya que se extrajo de los expedientes clínicos, mismos que se capturaron de las hojas diarias de la consulta externa del servicio de gastroenterología, realizándose así mismo una revisión exhaustiva de las notas médicas y de los resultados de laboratorio en las fechas comprendidas.

Se utilizó el programa Microsoft office Excel 2007.

6.5 VARIABLES

- 1.- EDAD.- variable numérica discreta; tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de realizar el estudio.
- 2.- SEXO.- variable cualitativa nominal; diferencia constitutiva entre el hombre y la mujer.
- 3.- MOTIVO PRINCIPAL DE CONSULTA.- variable cualitativa nominal; manifestación clínica por la que solicitó la atención médica e indicó la sospecha de infección.
- 4.- EVOLUCION.- variable numérica discreta; tiempo de manifestarse el cuadro clínico.
- 5.- ANTÍGENOS EN HECES PARA *Helicobacter pylori*.- variable cualitativa nominal.

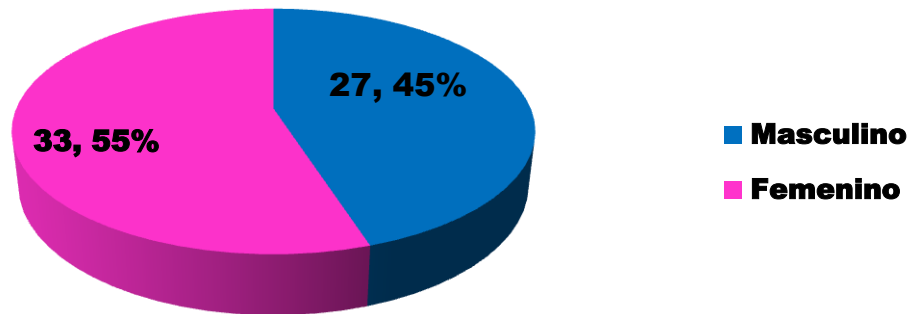
7. RESULTADOS.



Se realizó mediante un test diagnóstico valorando el número de enfermos y sanos mediante el test positivo y negativo, tomando en cuenta que en nuestro hospital no contamos con el recurso de la endoscopia, se realizó el diagnóstico comparativo con confirmándose la Infección por clínica y prueba serológica de anticuerpos.

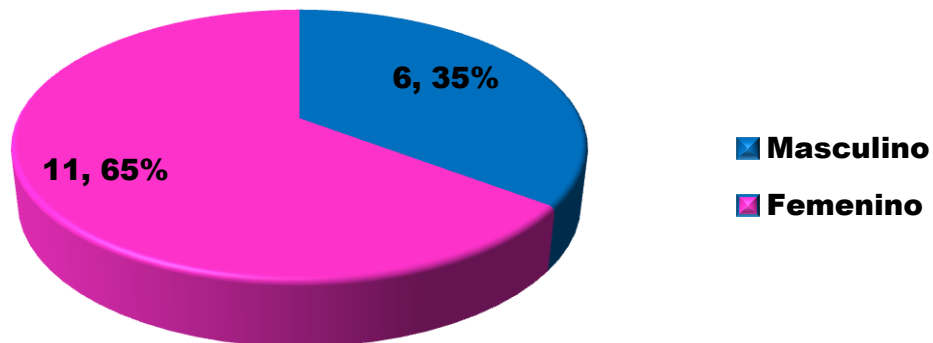
De esta manera se obtuvo una sensibilidad de 82% y una especificidad del 100%. Con un valor predictivo positivo de 100%, y valor predictivo negativo 93%, lo que le coloca en una prueba no invasiva totalmente útil por si sola para confirmar el diagnóstico y sobre todo a nuestro alcance.

Gráfica 1.- Grupo por sexo



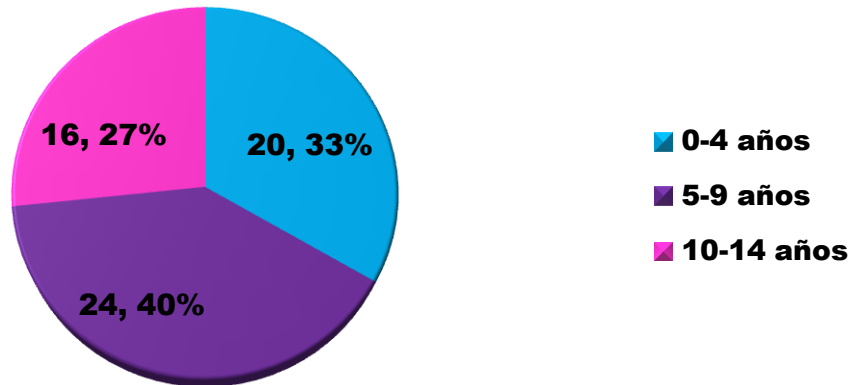
Se realizó a 60 pacientes con sospecha de infección por *Helicobacter pylori*, las pruebas de detección de anticuerpos anti-*Helicobacter pylori* y antígenos en heces, de los cuales, la mayoría correspondió al sexo femenino con 55%, siendo de la muestra 33 pacientes; y el 45% fue en hombres, en total 27.

Gráfica 2.- Grupo por sexo de casos positivos



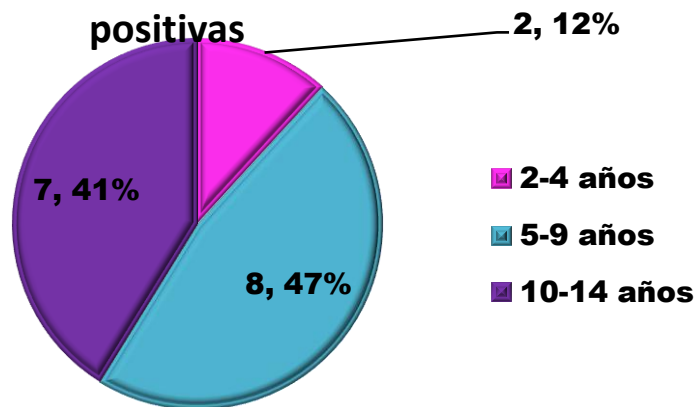
De las 60 pruebas que se realizaron, solo 17 resultaron positivas, de esta población, presentó un mayor porcentaje en el sexo femenino con 65%, y en hombres solo un 35%. Presentando una relación de 1.8:1, con predominio en mujeres.

Gráfico 3. Grupos de edad



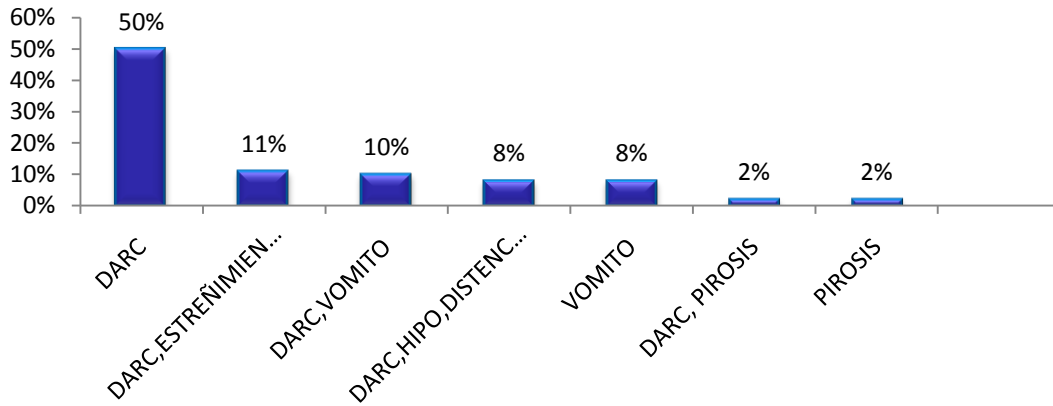
De acuerdo al grupo de edad, el mayor grupo que se ingresó por sospecha de Infección por *Helicobacter pylori* correspondió al grupo en etapa escolar de entre 5 y 9 años de edad con 40%, seguido del grupo comprendido de lactantes y preescolares con 33%, y el menor grupo con 27% fue el de los adolescentes.

Gráfico 4.- Grupo de edad de pruebas



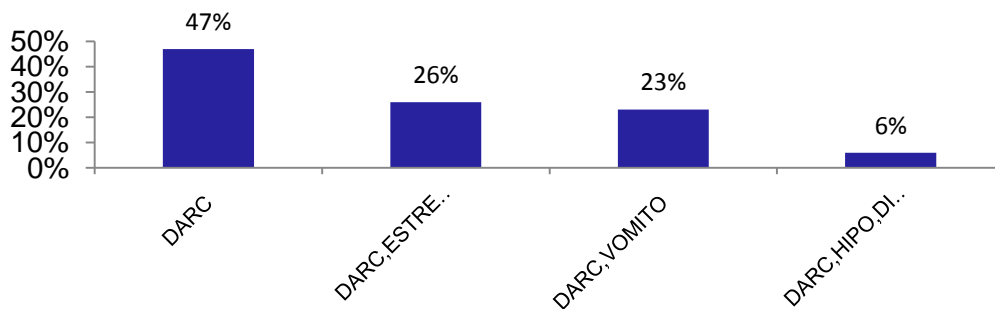
De los 17 casos en que se confirmó la infección por *Helicobacter pylori*, la mayoría correspondió con 47% al grupo de 5 a 9 años de edad, seguidos en esta ocasión por el grupo de adolescentes, con solo 2 casos confirmados en el grupo etario de preescolares.

Grafica 5.- Principal manifestación clínica de sospecha de infección por *Helicobacter pylori*.



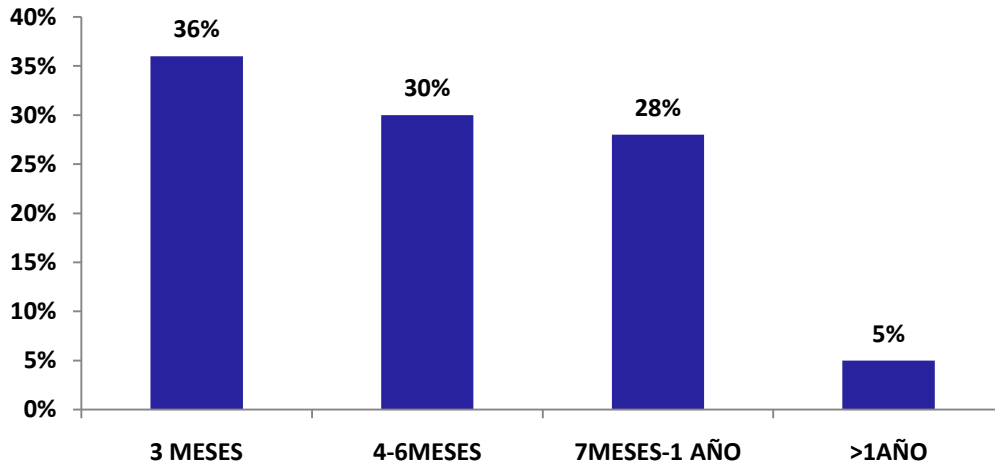
El dolor abdominal crónico recurrente (actualmente llamado dolor funcional), fue el síntoma que con mayor frecuencia presentaron por sí solo el 50% de la población estudiada; del resto de la muestra además del dolor abdominal, se acompañó de otro signo o síntoma como estreñimiento, vómito, hipo, distensión abdominal y pirosis, siendo solo un 10% de la población que no refirió en ningún momento del estudio dolor abdominal.

Gráfica 6.- principal manifestación clínica en los casos positivos de Infección por *Helicobacter pylori*.



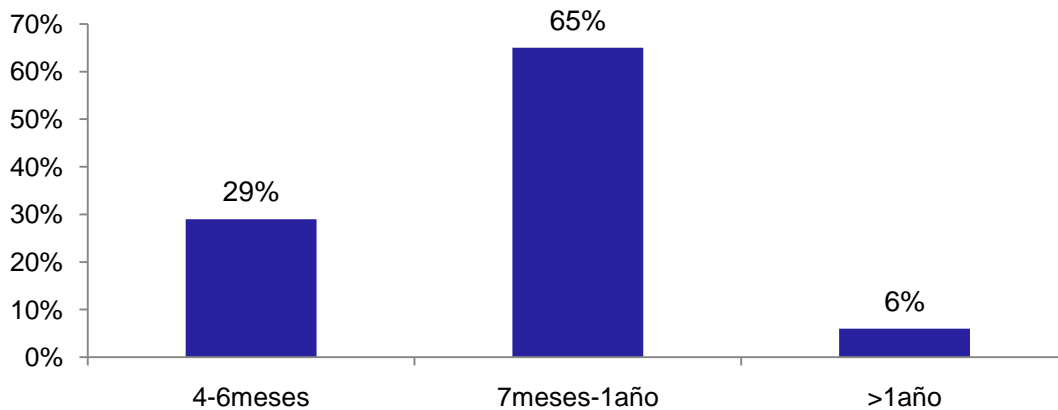
El síntoma que con mayor frecuencia se presentó en los casos confirmados fue el dolor abdominal crónico recurrente con 47%, seguido de dolor y estreñimiento con 26%, dolor y vómito con 23%, dolor, hipo y distensión abdominal con 6%.

Gráfica 7.- Tiempo de evolución de la principal manifestación clínica en todos los casos de sospecha



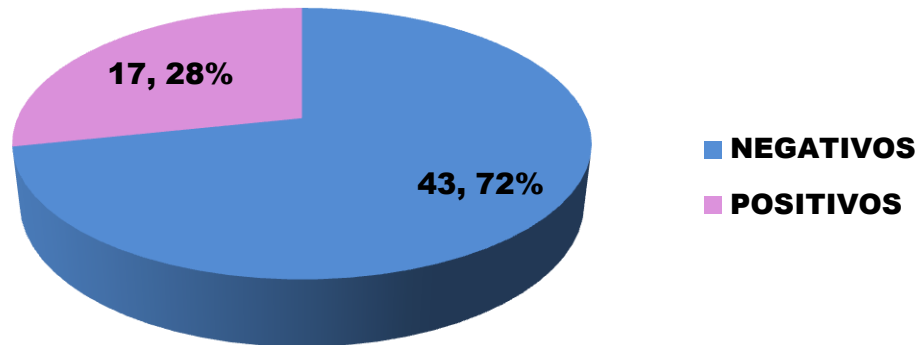
El 36% de los casos estudiados refirieron un tiempo de evolución de los síntomas de 3 meses, mientras que el porcentaje mínimo de 5% correspondió a aquellos con una evolución mayor de un año.

Gráfica 8.- Tiempo de evolución de casos positivos



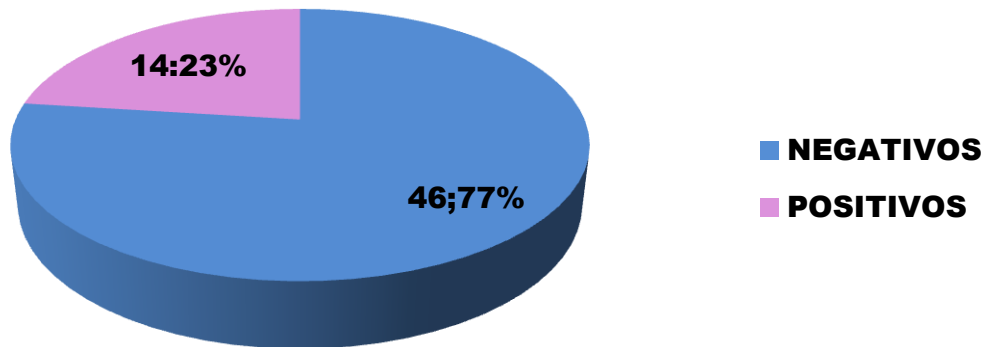
Sin embargo en los casos confirmados, la mayoría refirió presentar la sintomatología entre 7 meses y un año de evolución, ninguno refirió la mínima de 3 meses de evolución.

Gráfica 9.- Anticuerpos AntiHelicobacter pylori IgG e IgM en suero (método por ELISA)



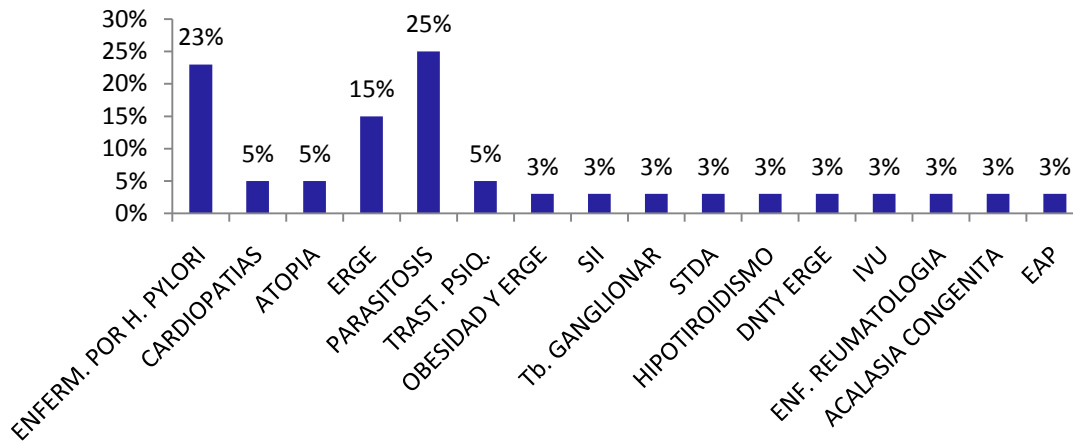
En cuanto a la prueba de detección de Anticuerpos AntiHelicobacter pylori IgG e IgM en suero realizado por método de ELISA, resultó positivo solo el 28% que correspondieron a 17 pacientes, y el 72% negativo

Gráfica 10.- Antígenos de Helicobacter pylori en heces (Método Inmunocromatografía)



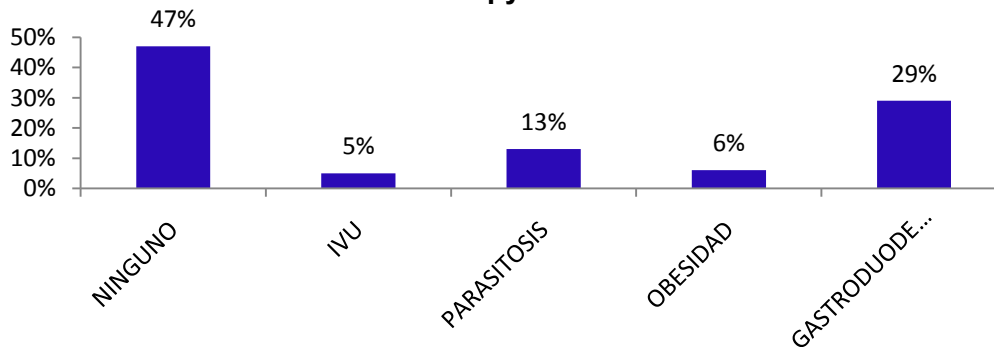
De la prueba realizada de antígenos de Helicobacter pylori en heces por método de inmunocromatografía fue positiva en 14 casos que corresponde a 23%, siendo menor que la detección de anticuerpos en suero por 3 casos.

Gráfica 11.- Diagnósticos finales



De los 60 casos estudiados, en el 25% de la población de la población se concluyó que la sintomatología se debió a parasitosis (causadas en primer lugar por *Blastocystis hominis*, seguido de *endolimax nana*, *áscaris lumbricoides* y *entamoeba hystolítica*); en segundo lugar fue confirmado el diagnóstico de Infección por *Helicobacter pylori* en un 23%, y en tercer lugar se determinó solo enfermedad por reflujo gastroesofágico en un 15%. Se presentaron otros casos con diagnósticos finales de cardiopatías, atopia y trastornos psiquiátricos principalmente a los que se les relacionó la presencia del dolor abdominal crónico recurrente.

Gráfica 12.- Otros diagnósticos asociados a Infección por *H. pylori*



En los pacientes que se confirmó la infección por *Helicobacter pylori*, el 29% presentó además gastroduodenitis, lo cual se diagnóstico mediante hallazgos radiográficos tras haberseles realizado serie esofagogastroduodenal; otro 15% resultó con coproparasitoscópicos positivos; en un caso se agregó infección de vías urinarias; y un caso con diagnóstico de obesidad.

8 CONCLUSIONES

El espectro de pacientes incluidos en este estudio, fue estrictamente seleccionado cumpliendo con los criterios, siendo una muestra considerable de 60 pacientes a quienes se les realizó ambas pruebas de detección de anticuerpos en suero y antígenos en heces, encontrando una prevalencia baja de 28%. Con 17 pruebas positivas.

Se obtuvo una media de edad de 6 años, observándose una mayor afectación en el grupo de 5 a 9 años (40%). Con predominio del sexo femenino (65%) con una relación 1.8:1. Encontrándose menos infectados el grupo de los adolescentes.

Se realizó mediante un test diagnóstico valorando el número de enfermos y sanos mediante el test positivo y negativo, tomando en cuenta que en este hospital no contamos con el recurso de la endoscopia, se realizó el diagnóstico comparativo con confirmándose la Infección por clínica y prueba serológica de anticuerpos.

De esta manera se obtuvo una sensibilidad de 82% y una especificidad del 100%. Con un valor predictivo positivo de 100%, y valor predictivo negativo 93%, lo que le coloca en una prueba no invasiva totalmente útil por si sola para confirmar el diagnóstico y sobre todo que está a nuestro alcance.

De los 60 casos estudiados, en el 25% de la población se concluyó que la sintomatología se debió a parasitosis (causadas en primer lugar por *Blastocystis hominis*, seguido de *endolimax nana*, *áscaris lumbricoides* y *entamoeba histolítica*); en segundo lugar fue confirmado el diagnóstico de Infección por *Helicobacter pylori* en un 23%, y en tercer lugar se determinó solo enfermedad por reflujo gastroesofágico en un 15%. Se presentaron otros casos con diagnósticos finales de cardiopatías, atopia y trastornos psiquiátricos principalmente a los que se les relacionó la presencia del dolor abdominal crónico recurrente.

En los pacientes que se confirmó la infección por *Helicobacter pylori*, el 29% presentó además gastroduodenitis, lo cual se diagnóstico mediante hallazgos radiográficos tras haberseles realizado serie esofagogastroduodenal; otro 15% resultó con coproparasitoscópicos positivos; en un caso se agregó infección de vías urinarias; y un caso con diagnóstico de obesidad.

9. DISCUSION

En este estudio el gran hallazgo fue la relación de *Helicobacter pylori* con Dolor abdominal recurrente, ya que a pesar de que fue el principal síntoma que presentaron, el dolor abdominal se relacionó aun más con enfermedades parasitarias, lo que hace pensar que un alto porcentaje de dolor funcional denominado actualmente, no sea estrictamente de origen funcional y que más bien sea causa de enfermedades parasitarias, lo cual coincide con la bibliografía mencionada.

Dentro de la batería de estudios que se realizó fue la serie de 3 coproparasitoscópicos, dando importantes resultados, como la presencia de *Blastocystis hominis* en primer lugar, lo que lo hace obligadamente el diagnóstico diferencial de infección por *Helicobacter pylori*.

Solo en una escasa población se encontró la relación de *Helicobacter pylori* con gastroduodenitis, la cual se realizó mediante hallazgos radiográficos tras haberse realizado serie esofagogastroduodenal, siendo esta patología de las principales complicaciones en este estudio.

Finalmente en el test diagnóstico comparativo de la cual se requiere una sensibilidad y especificidad del 80% o más como regla para definirla útil, se realizó mediante una tabla Excel denominada 2x2, obteniéndose una sensibilidad y especificidad por arriba de lo solicitado, lo que convierte la prueba de detección de antígenos en heces para infección por *Helicobacter pylori* altamente útil, además para nada invasiva, y fácil de realizarse. Es importante mencionar que al encontrarnos en un hospital de segundo nivel en el que no contamos con un endoscopista para realizar el estándar de oro de las pruebas invasivas, se comparó con la prueba serológica que hasta hace dos años era la única prueba a nuestro alcance, empezando a usarse la detección de antígenos en heces con apoyo del laboratorio Dipromi con mayor frecuencia y accesibilidad.

Por lo que nuestros resultados comparados con los estudios realizados en Madrid, España, donde existe una alta prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en su población es similar, ya que reportan un cociente de probabilidad positiva de 99.9 para el test de antígenos en heces, con la diferencia que predomina en el grupo de edad de 11-17 años, y en nosotros la incidencia fue mayor en el grupo de 5-9 años.

10. RECOMENDACIONES

La prueba de detección de antígenos de *Helicobacter pylori* en heces no es una prueba agresiva, se considera de muy fácil realización en los niños, y si se realiza la conservación adecuada de las heces, permitirá realizar posteriores análisis de la misma muestra.

Si la realización de esta prueba se logra introducir de forma rutinaria, se modificaría la práctica habitual ante un caso de sospecha fundada de infección por *Helicobacter pylori*; ya que este método diagnóstico no invasivo no supone desplazar a los pacientes a la aplicación de técnicas instrumentales agresivas (endoscopia) o difíciles de realizar, sobre todo en niños pequeños.

Es imprescindible determinar claramente las situaciones clínicas en las que estaría indicado solicitarla para obtener una mayor eficiencia de la misma y así evitar su sobreutilización.

11. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Harris Paul D, Guiraldes Ernesto, Rol del *H. pylori*, Rev. Chil. pediatr. v 72 2001 Marz;15:32.
- 2.-Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002 Oct 10;347(15):1175-86
- 3.- García Campos JM, Alarcón, López Brea M, "La infección por *H. pylori*". Bio Press.net N°8, dic 2003.
- 4.- III Simposio Internacional de Patología Gastroduodenal "Helicobacter pylori" Primer consenso Argentino para su diagnóstico y tratamiento. Neuquen. Abril 2000.
- 5.- Cave DR. 1997. Epidemiology and Transmission of Helicobacter Pylori Infections. How Is Helicobacter pylori transmitted? Gastroenterology. 113:S9-S14.
- 6.- Boixeda D Martín C. Gisbert JP. Patogenia de la infección por *H. pylori*. Barcelona; JR Prous SA, 1996; 35-47.
- 7.- Martín de Argile C. Boixeda de Miguel D, Gisbert JP. Epidemiología de la infección por Helicobacter pylori. Barcelona; JR Prous1997:75-91.
- 8.- Parsonnet J. The incidence of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol 1995; 9:45-51.
- 9.- Sackett DL. Richardson WS, Rosenberg W, et al. Evidence-based Medicine: How to practice and teach EBM. Edinburgh: Churchill Livinston; 1998.
- 10.- Olson AD, Frendrick AM, Deuth D, et al. Evaluation of initial non invasive therapy in pediatric patients presenting with suspected ulcer disease. Gastrointest. Endosc. 1996; 44:554-561.
- 11.- Dohil R, Hassall E, Jevon G., et al. Gastritis and gastropathy of Childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999; 29:378-94.
- 12.- Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of Helicobacter pylori: a topographic study of *H. pylori* density and distribution Gastroenterology. 1997; 112: 2108-10.

13.- Elitsur Y, Neace C. Detection of Helicobacter pylori organism by Hp. Fast in children. Dig Dis Sci; 1999; 44:1169-72.

14.- Van der Hulst RW, van der Ende A, Homan A, et al. Influence of metronidazole resistance on efficacy of quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication Gut 1998; 42:166.169.

15.- Westblom T. Molecular diagnosis of Helicobacter pylori. ImmunInvest.1997; 26:13-74.

16.- Breslin NP, O'Morain CA. Noninvasive diagnosis of Helicobacter pylori, a review. Helicobacter, 1997; 2:111-117.

17.- Khanna B, Cutler A, Israel NR, et al. Use caution with serologic testing for Helicobacter pylori infection in children. Infect Dis. 1998; 178:460-465.

18.- Fallone CA, Elizov M, Cleland P, et al. Detection of Helicobacter pylori infection by saliva IgG testing. Am J Gastroenterol. 1996;91:1145-1149.

19.- Alemohammad MM, Foley TJ, Cohen H. Detection of immunoglobulin G antibodies to Helicobacter pylori in urine by an enzyme immunoassay method. J Clin Microbiol. 1993; 31:2174-2177.

20.- Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori with a new non-invasive antigen-based assay. Lancet.1999; 354:30-33.

21.- Elitsu Y, Hill I, Lichtman SN, et al. Prospective comparison of rapid urease test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in symptomatic children: a pediatric multicenter study. Am J Gastroenterol.1998;93:217-219.

22.- Benjamin D. Gold, Colleti B, Abbott, Helicobacter pylori Infection in Children: Recommendations for diagnosis and Treatment. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Nov 2000;31: 490-497.

23.- Snyder JD, Hardy SC, Thorne GM, et al. Primary antral gastritis in young American children: low prevalence of Helicobacter pylori. Dig Dis Sci. 1994; 39:1859-63.

24.- Hardikar, W, Feekery C, Smith A, et al. Helicobacter pylori and recurrent abdominal pain in children. J pediatr Gastroenterol Nutr. 1996; 22: 148-52.

25.- Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Non gastrointestinal tract associations of helicobacter pylori infection. What is the evidence? Arch InterMed 1999; 159:925-940

26.- Howden CW. For What conditions is there evidence-based justification for treatment of Helicobacter pylori infection? Gastroenterology. 1997; 113:107-112.

27.- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system. Am J SurgPathol.1994; 20:1161-1181.

28.- Blecker U, Gold BD. Treatment of helicobacter pylori infection: a review, Pediatr Infect Dis J. 1997;16:391-399.

29.- Harris A. Current regimens for treatment of Helicobacter pylori infection. Br Med Bull. 1998;54; 195-205.

30.- Behrens R, Lang T, Keller KM, et al. Dual versus triple therapy of H. pylori infection: results of a multicentre trial. Arch Dis Child.1999; 81:68-70.