



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA Y PUERICULTURA
HOSPITAL MILITAR DR CARLOS ARVELO

**INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN NIÑOS: FRECUENCIA,
DIAGNÓSTICO Y EPIDEMIOLOGÍA POSTERIOR AL TRATAMIENTO.**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Pediatría y Puericultura.

Rosalina Fernández Vásquez.
Sergio Andrés Malarov Mendieta.

Caracas, julio 2016.



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA Y PUERICULTURA
HOSPITAL MILITAR DR CARLOS ARVELO

**INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN NIÑOS: FRECUENCIA,
DIAGNÓSTICO Y EPIDEMIOLOGÍA POSTERIOR AL TRATAMIENTO.**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Pediatría y Puericultura.

Rosalina Fernández Vásquez.
Sergio Andrés Malarov Mendieta.

Tutor: Miroslava Rodríguez.

Caracas, julio 2016.



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **ROSALINA FERNÁNDEZ VÁSQUEZ, Pasaporte SCO372213**, bajo el título "**INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN NIÑOS: FRECUENCIA, DIAGNÓSTICO Y EPIDEMIOLOGÍA POSTERIOR AL TRATAMIENTO**", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA Y PUERICULTURA - HMCA**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 28 de julio de 2016 a las 8:30 am, para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que ésta hizo en Sala de Reuniones, Servicio de Pediatría, Hospital Militar Doctor Carlos Arvelo, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el Jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **APROBARLO**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado cumplió con lo establecido en las normas para la realización del Trabajo Especial de Grado.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 28 días del mes de julio del año 2016, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador de Jurado Miroslava Rodríguez.

Dianora Navarro / CI 4975607

Hospital Dr Miguel Pérez Carreño

Nina Colina / CI 12920659

Hospital Militar Dr Carlos Arvelo

Miroslava Rodríguez / CI 8382285

Hospital Militar Dr Carlos Arvelo

Tutor

MR/28jul2016





UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **SERGIO ANDRÉS MALAROV MENDIETA**, Pasaporte **30787248**, bajo el título "INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN NIÑOS: FRECUENCIA, DIAGNÓSTICO Y EPIDEMIOLOGÍA POSTERIOR AL TRATAMIENTO", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA Y PUERICULTURA - HMCA**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 28 de julio de 2016 a las 8:30 am, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que éste hizo en Sala de Reuniones, Servicio de Pediatría, Hospital Militar Doctor Carlos Arvelo, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **APROBARLO**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por el autor, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado cumplió con lo establecido en las normas para la realización del Trabajo Especial de Grado.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 28 días del mes de julio del año 2016, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador de Jurado Miroslava Rodríguez.



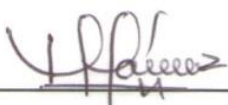
Dianora Navarro / CI 4975607

Hospital Dr Miguel Pérez Carreño



Nina Colina / CI 12920659

Hospital Militar Dr Carlos Arvelo



Miroslava Rodríguez / CI 8382285

Hospital Militar Dr Carlos Arvelo

Tutor



MR/28jul2016

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
VICERRECTORADO ACADÉMICO
SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA
Y TECNOLÓGICA (SICHT)

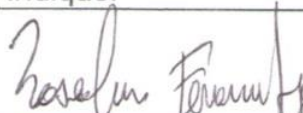
**AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE
LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y
TESIS DOCTORAL DE LA
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.**

Yo (nosotros), Rosalina Fernández Vásquez y Sergio Andrés Malarov Mendieta,
autor (es) del Trabajo Especial de Grado, HELICOBACTER PYLORI EN NIÑOS:
FRECUENCIA, DIAGNÓSTICO Y EPIDEMIOLOGÍA POSTERIOR AL
TRATAMIENTO.

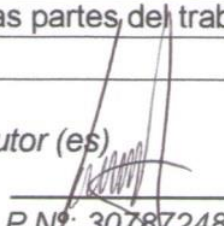
Presentado para optar al título de Especialista en Pediatría y Puericultura.

Autorizo (autorizamos) a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión
electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la
Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo
previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N°
4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

| | |
|-------------------------------------|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Si autorizo |
| <input type="checkbox"/> | Autorizo después de 1 año |
| <input type="checkbox"/> | No autorizo |
| <input type="checkbox"/> | Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo |
| Indique: | |



Firma(s) autor (es)



P N°: SCO372213

P N°: 30787248

e-mail: drarosalinafernandez@gmail.com

e-mail: drsergiomalarov@gmail.com

En Caracas, a los 10 días del mes de noviembre de 2016.

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado,
publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen
descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso
al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de
autor, porque este es intransferible.

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL.

Yo, Miroslava Rodríguez portador de la Cédula de
Identidad N° V- 8382285, tutor del trabajo: INFECCIÓN
POR HELICOBACTER PYLORI EN NIÑOS: FRECUENCIA, DIAGNÓSTICO Y
EPIDEMIOLOGÍA POSTERIOR AL TRATAMIENTO, realizado por el (los)
estudiante (es):

Rosalina Fernández Vásquez y

Sergio Andrés Malarov Mendieta

Certifico que este trabajo es la **versión definitiva**. Se incluyó las observaciones y
modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide
exactamente con la impresa.



Firma del Profesor

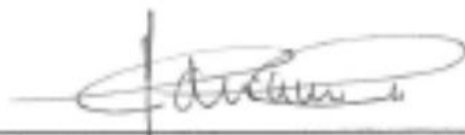
En Caracas a los 10 días del mes de noviembre de 2016.



Miroslava Rodríguez.

Tutor.

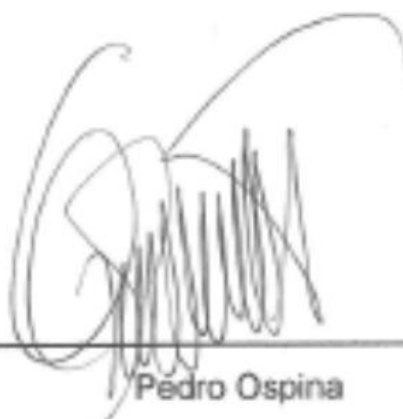
CI: 8382285



Ninoska Adrianni.

Director del Curso de Postgrado.

CI: 6560357



Pedro Ospina

Coordinador Docente del Curso de Postgrado.

CI: 5564229

*A nuestras familias, profesores y maestros que nos guiaron en este camino, y especialmente a la Dra Miroslava Rodríguez.
Muchas gracias.*

ÍNDICE DE CONTENIDO.

| | |
|--------------|----|
| RESUMEN | 1 |
| INTRODUCCIÓN | 3 |
| MÉTODOS | 20 |
| RESULTADOS | 23 |
| DISCUSIÓN | 25 |
| REFERENCIAS | 29 |
| ANEXOS | 35 |

INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN NIÑOS: FRECUENCIA, DIAGNÓSTICO Y EPIDEMIOLOGÍA POSTERIOR AL TRATAMIENTO.

Rosalina Fernández Vásquez. Pasaporte SC0372213. Sexo: Femenino. E-mail: drarosalinafernandez@gmail.com. Telf: 04141007177. Dirección: Calle Libertador, edificio El Márquez, piso 5, apartamento 26, La Paz, Caracas.

Curso de Especialización en Pediatría y Puericultura.

Sergio Andres Malarov Mendieta. Pasaporte 30787248. Sexo: Masculino. E-mail: drsergiomalarov@gmail.com. Telf: 04164486819. Dirección: Calle Circunvalación, Edificio Bloque 5, apartamento 26, San Martín, Caracas. Curso de Especialización en Pediatría y Puericultura

Tutor: **Miroslava Rodríguez.** C.I 8382285. Sexo: Femenino. E-mail: mirosvarela@hotmail.com. Telf: 04143280006. Dirección: Avenida Urbaneja edificio Palazzo Santa María, piso 5, Caracas. Especialista en Pediatría y Puericultura y Gastroenterología Pediátrica.

RESUMEN.

Objetivo: Caracterizar la frecuencia de la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) en niños post-tratamiento. **Método:** Estudio descriptivo, prospectivo y de corte transversal donde se incluyeron pacientes entre 2 y 16 años de edad que acudieron a la Unidad de Gastroenterología Pediátrica del Servicio de Pediatría y Puericultura del Hospital Militar "Dr Carlos Arvelo" en Venezuela en el período de enero 2011 hasta febrero 2015, con diagnóstico de infección por Hp y que recibieron tratamiento con triple terapia, posteriormente se le realizó serología IgM y estudio histopatológico de mucosa gástrica. Se recolectó la información y se procedió a su análisis estadístico. **Resultados:** La muestra fueron 85 pacientes. Hp post-tratamiento fue positivo en el 23,5%. El 62,3% fueron hembras. La edad media fue 8,9 con 3,3 años de desviación estándar. El rango etareo más frecuente fue de 6 a 9 años. El 67,1% fueron asintomáticos. El dolor abdominal fue el síntoma más frecuente con 23,5%. La serología post-tratamiento reportó una sensibilidad de 60% y una especificidad de 98% con un intervalo de confianza de 95%. **Conclusiones:** Se obtuvieron pacientes con positividad a Hp post-tratamiento con una frecuencia del 23,5%. Las hembras y el grupo etáreo de 6 a 9 años fueron predominantes. La mayoría de los pacientes estuvieron asintomáticos. El estudio histopatológico de mucosa gástrica demostró ser un método importante para el seguimiento de la patología mientras que la serología IgM demostró baja sensibilidad y una especificidad alta.

Palabras claves: *Helicobacter pylori*. Tratamiento. Diagnóstico.

ABSTRACT

Objective: To determine the *Helicobacter pylori* disease infection's frequency post-treatment **Methods:** We performed a prospective, descriptive and transversal study including patients between 2 and 16 years old who presented to the Pediatric Gastroenterology Unit, "Dr Carlos Arvelo" Hospital located in Caracas, Venezuela in the period from January 2011 to February 2015 with a diagnosis of Hp infection and received treatment with triple therapy. Serum IgM and gastric mucosal biopsy post-treatment was taken and processed. **Results:** Were included 85 patients and Hp post-treatment was positive in 23.5%. Female gender was

more frequent (62,3%), media age was 8,9 years with 3,3 standard desviation. The most frequent age was 6 to 9 years old. Asymptomatic patients was reported in 67,1%. Abdominal pain was the most frequent symptom. Sensitivity serology was reported in 60% and specificity in 98% with a confidence interval of 95%.

Conclusion: Patients with Hp post-treatment positivity were obtained with a frequency of 23.5%. Female gender and age group of 6-9 years were predominant. Most patients were asymptomatic. Histopathology of gastric mucosal proved an important method for monitoring pathology whereas. IgM serology showed a low sensitivity and high specificity.

Key word: Helicobacter pylori. Treatment. Diagnosis.

INTRODUCCIÓN.

Actualmente la infección por *Helicobacter pylori* (Hp), es una de las enfermedades infecciosas crónicas más frecuentes pudiendo afectar a cualquier estrato social, raza, sexo y grupo etario. A nivel mundial tiene una prevalencia estimada de más del 50% de la población, alcanzando posiblemente valores de hasta 70% en países en desarrollo y un 20-30% en los países industrializados. La mayoría de las personas infectadas están asintomáticas ⁽¹⁻³⁾.

Planteamiento y delimitación del problema.

Hemos observado en pacientes pediátricos que han sido diagnosticados con infección por Hp y han recibido tratamiento erradicador, controles post-tratamiento positivos, por tal motivo nos planteamos la siguiente interrogante:

¿Cuál será la frecuencia de infección post-tratamiento por Hp en niños con edades comprendidas entre 2 a 16 años que asisten a la Unidad de Gastroenterología Pediátrica dependiente del Servicio de Pediatría y Puericultura del Hospital Militar "Doctor (Dr) Carlos Arvelo", ubicado en la Ciudad de Caracas, Venezuela, en el período comprendido entre octubre 2014 y febrero 2015?

Justificación e importancia.

Hasta el momento, los tratamientos actuales están basados en esquemas de combinaciones de medicamentos, sin embargo ninguno ha demostrado 100% de efectividad en la erradicación del Hp. El tratamiento usado en la Unidad de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Militar "Dr Carlos Arvelo", esquema de triple terapia (2 antibióticos asociados a un inhibidor de bombas de protones (IBP) por 14 días) presenta una eficacia de erradicación de hasta 90% según la literatura internacional y que varía en dependencia de la epidemiología y resistencia local ⁽³⁻⁶⁾.

Entre los métodos diagnósticos utilizados en la Unidad de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Militar "Dr Carlos Arvelo", están la serología y el estudio histopatológico de la mucosa gástrica. La serología según la literatura reporta parámetros de menor sensibilidad y especificidad mientras que el estudio histopatológico (biopsia) presenta especificidad de hasta 80 - 90%. Por tal motivo creemos que es de importancia determinar el porcentaje de pacientes que resultan positivos a Hp post-tratamiento así como determinar la sensibilidad y

especificidad de los métodos diagnósticos utilizados y las características epidemiológicas (sexo, edad, clínica) de dichos pacientes con el fin de obtener información y sugerir recomendaciones adecuadas a la realidad epidemiológica.

Antecedentes.

En Venezuela, estudios recientes han revelado una alta prevalencia de la infección en niños, adolescentes (65%), adultos sintomáticos y asintomáticos (46-95%), coincidiendo con los parámetros internacionales que reportan prevalencias altas en distintos rangos etáreos ⁽⁶⁻⁹⁾.

Piñero R et al, en el año 2000 en Venezuela reportaron una elevada prevalencia de Hp en niños oscilando entre 30 a 80% determinada mediante IgG anti-Hp, rango que depende de las condiciones socioeconómicas de la población estudiada. Además reportó en una población rural un valor de 67% en un rango comprendido entre los 10 meses y 10 años de edad ⁽¹⁰⁾.

En el año 2001; Álvarez et al, estudiaron mediante método serológico de Elisa a 90 pacientes que acudieron a un ambulatorio urbano en el estado de Lara, Venezuela, con edades comprendidas entre 2 y 19 años. Obtuvieron una prevalencia de Hp del 56% de la muestra, sin predilección por el género y afectando el rango entre 11 y 16 años de edad en el 100% de los casos. La infección predominó en los estratos socioeconómicos bajos. En el 2002, en otro estudio realizado por los mismos autores en el estado Trujillo, Venezuela, evaluaron a 54 niños con clínica de dolor abdominal, náuseas y vómitos, mediante el mismo método diagnóstico, obteniendo como resultado positividad de Hp en el 15% de los pacientes con predominio en el rango de edad comprendido entre 8 a 11 años con un 88% ^(11,12).

Ortiz D et al, en el 2002, determinaron que en las principales ciudades de Venezuela en niños sintomáticos la prevalencia de Hp oscila de 30% en centros privados a 50% en hospitales públicos y en estos últimos asciende a 75% en niños con dolor abdominal recurrente ^(13, 14).

Lozano J et al, estudiaron entre julio 2003 a diciembre 2004 en la ciudad de Guayana, Venezuela, una muestra de 81 pacientes en edades comprendidas entre 13 y 67 años de edad, con promedio de 39,2 años, donde el 33,3% fueron varones y un 66,7% hembras, obteniendo resultados positivos para Hp en el 82,7% de los pacientes mediante estudio histológico de mucosa gástrica y no demostraron diferencia significativa en cuanto a la prevalencia según la

distribución por género. La infección por Hp fue más frecuente en los pacientes con gastritis de grado moderado a severo (>85%) y con predominio en las gastritis de tipo erosivas (89,7%) ⁽¹⁵⁾.

En el año 2005, De Sousa L et al, estudiaron en el estado de Mérida, Venezuela, 147 pacientes adultos, 109 varones (74,1%) y 38 hembras (24,9%), con edades comprendidas entre los 15 y 75 años, 97 de ellos presentaban clínica de dispepsia (pirosis, eructos, distensión abdominal, epigastralgia, plenitud gástrica, náuseas, vómitos, regurgitación) y 50 eran pacientes sin dispepsia con otro motivo de consulta (estreñimiento, hemorroides, pérdida de peso). Se les realizó estudio histopatológico de mucosa gástrica obtenida mediante Endoscopia Digestiva Superior (EDS), obtención de muestra de placa dental y saliva para determinar la presencia de Hp. La prevalencia de infección fue de 75,5%, sin embargo no se logró aislarlo en saliva ni placa dental. La prueba de ureasa en placa dental fue positiva en 99,3% de los pacientes y 89,8% en saliva. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de infección por Hp en pacientes dispépticos y sin dispepsia. Granda N et al, en el año 2009 evaluaron a 60 pacientes con clínica de dispepsia de más de un mes de evolución, con edades comprendidas entre 18 a 65 años (76,7% hembras, 23,3% varones) con una edad promedio de 38,3 años y obtuvieron una prevalencia de Hp de 98,3% mediante test de ureasa y 86,67% mediante histología. El síntoma más frecuente asociado antes, durante y posterior al tratamiento con triple terapia fue epigastralgia ⁽¹⁶⁾.

En 2006, Paez et al, en un estudio realizado a escolares de bajo estrato socioeconómico en la Ciudad de Valencia, Estado Carabobo, mediante Test de Carbono Expirado (C₁₃), reportaron positividad de 75 a 82% de la población estudiada ^(5, 14).

Perrone et al, en el año 2007 estudiaron a 111 pacientes, 71 sintomáticos y 40 asintomáticos, a los cuales se les tomó muestra de placa dental y de mucosa gástrica. En los pacientes sintomáticos el Hp fue detectado en mucosa gástrica en el 68% y en placa dental mediante PCR en el 17%. En el grupo de pacientes asintomáticos el Hp fue positivo en placa dental, mediante PCR en el 17%, concluyendo que ésta es un reservorio para Hp. Posteriormente en otro trabajo de investigación realizado en el año 2009, Perrone et al, estudiaron 128 pacientes provenientes de tres hospitales (2 de la ciudad de Caracas y uno del estado

Táchira) y portadores de clínica digestiva superior. El ADN de Hp fue detectado en el 64% de los pacientes mediante PCR. El gen vac A con su forma alélica S1 fue el más frecuente en un 62% ^(17, 18). Ortiz D et al, en el 2013 publican un trabajo donde determinan la genotipificación mediante PCR con resultados de 73% para cagA y 85% para vacA s1 m1 y demostrando que en algunos pacientes existe coexistencia de los diferentes serotipos de Hp ^(19,14).

Ortiz et al and Rodríguez et al, en el año 2010 y 2011 respectivamente determinaron la presencia de Hp entre el 10 y 90% de las poblaciones indígenas Warao que hacen residencia en distintas regiones de Venezuela ^(20, 21, 14).

En el año 2012, Piñero R et al, realizaron un estudio a 30 pacientes con criterios de videoendoscopia digestiva superior entre 20 y 82 años (10 varones, 20 hembras) con edad promedio de 49,6 años donde obtuvieron un 37% de positividad a Hp mediante estudio histológico de mucosa gástrica ⁽²²⁾.

Navarro D et al en el 2011, publican un estudio prospectivo y de seguimiento de 73 pacientes pediátricos con gastritis crónica activa (GCA) con presencia de bacilos de Hp en la mucosa, seleccionados de 268 pacientes que recibieron tratamiento en base a triple terapia por 14 días en un hospital público de la ciudad de Caracas entre 2008 y 2010. Las variables utilizadas fueron: indicación de la segunda endoscopia, tratamiento recibido, porcentaje de erradicación, falla de tratamiento y seguimiento por dos años. En sus resultados reportaron que la edad promedio correspondió a 7,94 años en un rango de 1 a 15 años, el 36,98% correspondió a varones y el 63,01% a hembras. El dolor abdominal crónico fue el principal motivo de indicación de la primera (67,12%) y segunda (63,01%) endoscopia. Otras indicaciones de segunda endoscopia fueron: infección severa por Hp, registro de cúmulos linfoides y lesiones de importancia como presencia de atrofia gástrica y metaplasia intestinal. 10 pacientes (32,25%) ameritaron una 3° endoscopia y 4 pacientes la realización de una 4°. Los pacientes recibieron triple terapia desde la primera hasta la cuarta endoscopia. En el primer tratamiento se aplicaron los siguientes esquemas terapéuticos: amoxicilina, metronidazol e inhibidor de bombas de protones (IBP) en un 63%; amoxicilina, claritromicina e IBP en un 24,65%; metronidazol, claritromicina e IBP en un 8,21 % y un último grupo fue amoxicilina, furaxolidona e IBP en un 2,73%. Entre los pacientes sometidos a una segunda endoscopia el esquema más utilizado fue amoxicilina, claritromicina e IBP en un 45,16% y el segundo fue amoxicilina, furaxolidona e

IBP en un 25,80%. Otro resultado a considerar de este trabajo es que hubo una diferencia significativa de erradicación de la bacteria con el primer esquema de tratamiento en 57,53% (amoxicilina, claritromicina e IBP) versus el esquema formado por amoxicilina, metronidazol e IBP (48,93%) y los autores plantean que se pudo inferir que hubo una falla en la erradicación de Hp usando metronidazol (23).

En forma general podemos decir que en Venezuela, la prevalencia de infección de Hp en niños es alta y oscila entre 30 y 80% dependiente de las condiciones socioeconómicas y regiones del país. Esta prevalencia varía en centros públicos y privados; y aumenta en niños con clínica de dolor abdominal recurrente. Respecto a la genotipificación el *cagA* y *vacAs1m1* son las tipificaciones más frecuentes y en muchos pacientes existe coexistencia de estos diferentes serotipos de Hp (14).

Marco Teórico.

La infección por *Helicobacter pylori* (Hp) y su relación con los desórdenes gastrointestinales fue descubierta por Robin Warren y Barry Marshall en 1983 siendo uno de los adelantos científicos más importantes de la actualidad.

El Hp es un bacilo gramnegativo, espiralado, curvo y microaerófilico que se encuentra en la mucosa gástrica del estómago humano y es asociado a diferentes enfermedades digestivas. Tiene una morfología espiral en forma de sacacorchos cuando se encuentra en la mucosa gástrica y menos espiral cuando crece en medios artificiales (2).

Presenta un tamaño de 0,5 a 1,0 μm de ancho y 3 μm de largo y características estructurales típicas de los bacilos gramnegativos con una membrana externa. Tiene de 4 a 8 flagelos polares, fundamentales para su movilidad, y que están recubiertos por una vaina de estructura lipídica similar a su membrana externa, con misión de proteger a los flagelos de su degradación por el medio ácido.

Ingresa por la boca y mediante los flagelos puede moverse en un medio de gran viscosidad, hasta ubicarse en la superficie de la capa de mucus que recubre las células epiteliales de la mucosa gástrica, fundus y del antro pilórico preferiblemente, a donde se adhiere por medio de adhesinas (6).

Su característica bioquímica más importante es la ureasa, considerablemente más potente que la de otras bacterias. Tiene otras dos enzimas muy útiles para su identificación cuando crece en medios de cultivo que son la oxidasa y la catalasa ^(2, 6).

Respecto a la prevalencia de la infección por Hp, las tasas más altas se encuentran en Europa del Este, Asia, países en desarrollo y las poblaciones en vías de desarrollo en países desarrollados (por ejemplo nativos americanos) y entre las poblaciones seleccionadas de los Estados Unidos como negros e hispanos ⁽⁸⁾.

La infección por Hp es casi siempre adquirida en la infancia, generalmente antes de los 10 años de edad, y si la infección no es tratada puede ser de por vida. En países en vías de desarrollo la prevalencia ya es alta al final del primer año de vida y aumenta alcanzando cifras de hasta 70% al final de la adolescencia ^(7 - 9). En países desarrollados la infección es excepcional en el primer año de vida, hay baja prevalencia en la infancia y un aumento posteriormente con la edad ⁽⁷⁾.

En 1993, en Europa un estudio realizado llamado EuroGast abarcó pacientes de 17 áreas geográficas, la mayoría europeas, en el que se dividía a los participantes en grupos de 25 a 34 y de 55 a 64 años y permitió demostrar la asociación existente entre la infección, edad y el desarrollo socioeconómico ⁽²⁴⁾.

En lo que respecta a Venezuela, existen muchos trabajos que reportan cifras importantes de prevalencia. En el año 2001, Cavazza et al realizaron un estudio donde se evaluó un total de 1.041 personas provenientes de distintos estados del país, obteniendo como resultado 370 adultos sintomáticos, 406 asintomáticos, 27 niños sintomáticos y 238 asintomáticos. La determinación de anticuerpos IgG específicos se realizó mediante ELISA. La presencia del gen cag A fue evaluada en 133 pacientes del área metropolitana y de la ciudad de San Cristóbal, Estado Táchira. Las biopsias se analizaron por diferentes métodos diagnósticos para Hp como cultivo, prueba de ureasa y PCR. En la población infantil, el porcentaje de niños con valores de anticuerpos IgG específicos anti-Hp positivos osciló entre 30 a 60%. En adultos sintomáticos la seroprevalencia estuvo entre 68 a 93% según el área geográfica estudiada. Una disminución de anticuerpos IgG anti-Hp se observó en pacientes con gastritis antral difusa asociada con metaplasia tipo II. En el grupo de pacientes de San Cristóbal se observaron títulos elevados en pacientes con gastritis antral difusa. Un 46% de las cepas de Hp aisladas de

pacientes del área metropolitana presentaron el gen *cag A* a diferencia del grupo de San Cristóbal donde se observó una frecuencia menor (26.41%) ⁽²⁵⁾.

Las vías de transmisión incluyen contacto persona a persona, fecal-oral y oral-oral. La transmisión persona-persona se corresponde con una mayor incidencia de infección por Hp en niños cuyo padre o madre están infectados. En la fecal-oral los patrones sociales y geográficos demuestran una alta incidencia en poblaciones en vías de desarrollo. Actualmente se conoce que la bacteria puede ser aislada en saliva y en placa dental pudiendo ser la cavidad oral un reservorio natural para condicionar la transmisión oral-oral.

La colonización por Hp es un factor importante a tener en cuenta y depende de varios factores relacionados con la virulencia del microorganismo, la susceptibilidad del huésped, condicionantes ambientales y el nivel socioeconómico. Su capacidad de colonización y virulencia depende de características de estructuras de la bacteria así como de su capacidad de producir enzimas y proteínas. Actualmente se han relacionado cepas con mayor capacidad de virulencia y resistencia a antibióticos asociado a la presencia del gen *CagA* ^(7, 26, 27).

La infección por Hp origina una respuesta inmune humoral y celular en la mucosa gástrica que condiciona a gastritis crónica. Las complicaciones como úlcera péptica, adenocarcinoma y linfoma gástrico se desarrollan solo en una minoría de personas infectadas y generalmente adultos, sin embargo la asociación de varios factores de riesgo y el grado de virulencia aumenta las probabilidades a desarrollarlas, además de favorecer las recurrencias ^(2, 3, 28, 29). Una vez que el Hp logra la colonización, se liberan sustancias tóxicas que estimulan la respuesta inmunológica local en la que fundamentalmente participan los neutrófilos y posteriormente es amplificada mediante la participación de linfocitos, neutrófilos, macrófagos, células mastoides y células no inmunes que liberan mediadores químicos ^(2, 3, 30).

La ureasa es la enzima más abundante producida por el Hp y su actividad depende del pH alrededor de la bacteria. El hábitat natural se encuentra debajo de la capa mucosa, donde el pH se aproxima a la neutralidad. El mecanismo de protección es producir ureasa que cataliza la hidrólisis de la urea presente en el estómago en amonio y CO₂, con el fin de aumentar el pH para permitirle acercarse a las células de la mucosa donde el medio es menos ácido que en el

centro de la cavidad gástrica. El amonio produce daño en la microcirculación del epitelio que conllevan a necrosis y contribuye a la gastritis crónica y carcinogénesis. A su vez el Hp tiene un mecanismo de regulación de la ureasa a través de una proteína denominada urel descrita por Sachs et al en el 2010, y le permite desactivar la producción de esta enzima si el pH aumenta hasta un rango entre 6 y 7 ⁽³¹⁾. Sin esta capacidad de autorregulación la bacteria se hace vulnerable al pH gástrico por lo que este mecanismo entre otros le confieren capacidad de adaptación, defensa y sobrevivencia ante condiciones hostiles ^(2, 3, 5, 31).

En vista que el Hp es una bacteria microaerófila que requiere niveles de oxígeno a muy bajas concentraciones y es vulnerable a altas concentraciones de este, posee un mecanismo antioxidante de protección compuesto hasta la actualidad por las siguientes enzimas: superóxido dismutasa, catalasa o peroxidasa, peroxirredoxinas y proteína Mdab. Estas regulan los procesos de oxidación-reducción de otras enzimas aún en estudio y a su vez se encuentran aumentadas en las cepas de Hp cagA positivas. La enzima superóxido dismutasa cataliza la transformación de superóxido en peróxido de hidrógeno, la catalasa la descomposición del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno, las peroxirredoxinas reducen el peróxido de hidrógeno, peroxinitrito y otros hidroperóxidos orgánicos a sus correspondientes alcoholes. En ocasiones este complejo sistema no logra compensar y se produce oxidación con lesión al ADN y ante esta situación el Hp cuenta con un sistema que le permite repararlo a través de las proteínas Rec A, Uvr ABC, endonucleasas, MutS y RuvC ⁽³²⁾.

Otra proteína denominada NAP (Neutrophil activating protein) que es codificada por el gen napA, es responsable de la activación de los neutrófilos, de la protección ante el estrés oxidativo y de la adhesión. Su función antioxidativa la realiza a través de su acción bacterioferritina que se encarga de captar los iones ferrosos libres intracelulares que pueden dañar el ADN del Hp.

Los flagelos son las estructuras que permiten la movilidad a la bacteria y por lo tanto la colonización. Cada Hp posee de 2 a 6 flagelos y cada uno está compuesto por proteínas flagelares llamadas flagelinas. La disposición de las proteínas y la configuración externa del flagelo no solo le permite movilidad sino atravesar la capa espesa de moco que reposa sobre el epitelio gástrico (ayudado con una enzima proteasa que digiere el moco), adherirse y penetrar en la mucosa.

La capacidad de adherirse a las células epiteliales gástricas receptoras del huésped es posible gracias a proteínas llamadas adhesinas ^(30, 33).

La proteína HpaA (*Helicobacter pylori* adhesin A) es una proteína de la membrana externa codificada por el gen hpaA que actúa como adhesina y es usada como antígeno de membrana para estudios y pruebas con vacunas. También se plantea que es reconocida por las células presentadoras de antígeno humanas estimulando la proliferación de los linfocitos T y B ^(31, 34).

La proteína BabA (blood antigen binding adhesion) es otra adhesina que permite la adhesión del Hp a las células epiteliales gástricas a través de los antígenos de Lewis (presentes en los eritrocitos y que definen el grupo sanguíneo). Esta es codificada por los genes babA1 y babA2. Además esta adhesión provoca una respuesta inmune no específica que contribuye a la gastritis crónica y a la pérdida de células epiteliales ^(35, 36, 37).

Otras proteínas como la SabA y OipA cumplen una función importante también. La proteína SabA (sialic acid binding adhesion) permite la adhesión del Hp a receptores del ácido siálico de los neutrófilos y origina la activación de la respuesta oxidativa ⁽³⁸⁾. La proteína OipA (outer membrane inflammatory protein) se asocia a una mayor producción de interleuquina 8, si bien todas las cepas de Hp la tienen codificada no todas la expresan ⁽³⁹⁾.

Otros factores que contribuyen con el daño a la mucosa gástrica son la proteína VacA y el Gen CagA. La proteína VacA (vacuolating cytotoxin) es una toxina codificada por el gen vacA, que induce vacuolización en las células epiteliales, muerte celular y destrucción de la integridad epitelial. Posee una estructura hexamérica y se ensambla en la bicapa lipídica celular del hospedador formando un canal selectivo de aniones. Produce un gradiente de pH que atrae sustancias alcalinas al interior haciendo que se capte agua por ósmosis, lo que origina una vacuolización alrededor del núcleo y más tarde el estallido y muerte celular. Es producida por aproximadamente el 50% de las cepas de Hp ⁽⁴⁰⁾. Otro autor explica que el gen Vac A puede generar distintas variantes de esta proteína y tener comportamientos distintos de agresividad ⁽⁴¹⁾. Otras propiedades que tiene esta proteína son la de poder llevar a la muerte programada de forma independiente a la vacuolización a través de la inducción de la liberación de citocromo C de las mitocondrias mediante la activación de proteínas proapoptóticas como Bax y Bak que inducen la apoptosis activando receptores

específicos y logran la ruptura de la membrana mitocondrial, además tienen la capacidad de inducir la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), provocar el desarrollo de procesos tumorgénicos, amplificar la respuesta inflamatoria de la mucosa gástrica e inducir la carcinogénesis ^(42, 43).

La presencia del gen CagA (cytotoxin-associated gene A) se asocia a la gastritis severa, atrofia de la mucosa, alto riesgo de úlcera y al cáncer gástrico. Este posee un segmento que se denomina CagPAI que contiene más de un gen de virulencia y se relaciona directamente con el desarrollo de la enfermedad. Este gen está regulado por complejos mecanismos que pueden activarse o no dependiendo de condiciones microambientales y puede a su vez activar distintas proteínas entre ellas una fosfatasa llamada SHP-2 ^(44, 45). La detección del estado CagA se puede realizar de forma directa mediante la realización de una PCR al ADN de la cepa a estudiar o de forma indirecta mediante serología. Sin embargo existe la posibilidad de falsos negativos por lo que se debe identificar las cepas Hp que poseen cagPAI mediante PCR ^(46, 47).

Otros factores de importancia son el liposacárido LPS y la proteína Tip alfa. La expresión de LPS está asociada a patologías severas y estimula una respuesta inmune baja por lo que la infección por Hp puede persistir durante más tiempo. Una característica es que no estimula la producción de interleuquina 8 ⁽⁴⁸⁾.

El Tip α (TNF- α inducing protein) es una proteína con factor carcinogénico importante a través de su capacidad de inducir el factor necrótico tumoral alfa (TNF- α) y la activación de NF- κ B. Todo este complejo sistema de mecanismos mediados genéticamente, con producción de enzimas, proteínas, coadyuvantes y condicionados por el sistema inmune del paciente darán la clínica y el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, existe una alta tasa de portadores asintomáticos o con clínica leve por la cual no acuden a consulta ⁽⁴⁹⁾.

Referente a la clínica, la mayoría de la población es asintomática. En niños, cuando están presentes los síntomas, los más frecuentes son epigastralgia, náuseas, vómitos, pirosis y sensación de plenitud gástrica. Ocasionalmente la infección por Hp es la causa de una enteropatía con pérdida de proteínas y otras veces puede llevar a retraso pondoestatural y diarrea crónica dando un cuadro clínicamente compatible con síndrome de malabsorción intestinal. Además la infección se ha relacionado con talla baja y retraso puberal en niñas preadolescentes y anemia ferropénica de causa no explicada ⁽⁷⁾.

En el diagnóstico existen diferentes métodos y pueden ser clasificados en invasivos y no invasivos según la realización de endoscopia digestiva superior (EDS) para obtener la muestra a estudiar.

Entre los no invasivos encontramos test de úrea, serológicos entre otros. El test de úrea en aliento es un método basado en determinar la actividad de la enzima ureasa que posee el Hp a través de la detección de CO₂ expirado marcado con carbono radioactivo. Esta prueba consiste en ingerir úrea radiomarcada con carbono 14 (C₁₄) en adulto y carbono 13 (C₁₃) en niños. La úrea es catalizada por la enzima ureasa mediante una reacción de hidrólisis generando CO₂ y amonio, donde el primero difunde a la mucosa gástrica y circulación general siendo posteriormente espirado por el paciente y en vista de que está radiomarcado con carbono puede ser detectado. Esta prueba tiene una sensibilidad del 88 al 95% y especificidad de 95 al 100% ^(18 - 13).

Referente a los métodos diagnósticos serológicos, se basan en la detección de anticuerpos específicos frente a Hp en suero, saliva, orina. Es útil en el estudio de poblaciones seleccionadas aunque su principal problema radica en que no puede diferenciar la infección activa de la exposición previa al microorganismo. El sistema inmune responde con un aumento transitorio de IgM, seguido de un aumento de anticuerpos de los tipos IgG e IgA que persisten durante la infección. La principal respuesta sistémica es de tipo IgG por lo que la detección de estos anticuerpos mediante el método de ELISA cuantitativo es la más utilizada para el diagnóstico y para la monitorización del tratamiento. La sensibilidad de este método en suero y orina muestran un rango similar, entre 90% y 100%, mientras que la especificidad varía entre el 76% al 96%. Sin embargo realizada en saliva ambos parámetros ofrecen un rango bastante inferior. Una ventaja de la serología es que no se afecta por el tratamiento reciente con inhibidores de bomba de protones o antibióticos. Un problema de esta técnica es la prolongada latencia entre la desaparición del Hp y la negativización de los anticuerpos ^(18 - 11).

Otros métodos serológicos como la técnica del Western Blot es utilizada para el estudio de la respuesta frente a antígenos concretos. La detección del antígeno de Hp en heces mediante la técnica de inmunoensayo enzimático se realiza con anticuerpos policlonales. La sensibilidad de esta prueba se encuentra alrededor del 94% y la especificidad entre el 86% al 92%. La sensibilidad

disminuye a 69% si la muestra de heces permanece a temperatura ambiente por 2 a 3 días ^(18 - 13).

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), es un método de alta sensibilidad y especificidad para detectar la presencia de Hp en fluidos y tejidos corporales (jugo gástrico, heces y mucosa gástrica). Esta técnica en ventaja a otros métodos permite diferenciar entre recurrencia y reinfección; permite una rápida detección de genes específicos e información acerca de las mutaciones puntuales que confieren mayor virulencia así como resistencia a los antibióticos; un mejor conocimiento de las formas de transmisión y la epidemiología de la infección. Recientemente se han realizado estudios de detección de ácido desoxirribonucleico (ADN) de Hp en muestras de heces mediante PCR con una especificidad del 100% pero con una sensibilidad alrededor del 60% por lo que no sustituye el antígeno fecal. Como puntos negativos es un método de alta complejidad y costosa ^(1, 9, 18, 10, 12).

Entre los métodos invasivos encontramos a aquellos que conllevan la realización de EDS para la obtención de la muestra a analizar. Entre ellos, el estudio histológico de la mucosa gástrica ^(12, 13). La histología proporciona información sobre la presencia de Hp además de la severidad y distribución topográfica de la gastritis, úlcera y otras patologías como carcinoma. Para una adecuada técnica se recomienda que la muestra debe ser tomada de varios sitios del estómago incluyendo antro, cuerpo y zonas de transición (cardias e incisura) ^(12,13).

El test de ureasa en tejido de mucosa gástrica obtenida mediante EDS detecta la actividad de la enzima ureasa. La técnica más común es el CLOtest (prueba Campylobacter Like Organism), que consiste en colocar una o dos piezas de mucosa en agar que contiene úrea y un reactivo de pH. La ureasa hidroliza la úrea liberando amonio y CO₂, el cual alcaliniza el pH produciendo un cambio de color del reactivo de amarillo ambar a rosado fucsia. La sensibilidad es de 90 a 95% con una especificidad entre 95 al 100%. La obtención de tejido del fondo y antro gástrico aumenta la sensibilidad de la prueba. Se han desarrollado kits rápidos de este test que son capaces de ofrecer el resultado en 1 hora con una sensibilidad y especificidad comparables a la prueba convencional de 24 horas.

El cultivo es el método diagnóstico más específico sin embargo carece de buena sensibilidad. Para su realización se utilizan diferentes medios de cultivos

como Skirrow, agar Müller – Hinton, agar infusión cerebro-corazón o agar Wilkins Chalgren. Este método ofrece la posibilidad de realizar una prueba de sensibilidad antibiótica, sin embargo es costoso, de larga duración (tiempo promedio de incubación es de 10 días) y de compleja realización ^(18, 12, 13).

Una vez diagnosticada la enfermedad debe plantearse la instauración de tratamiento. El tratamiento ideal es aquel que consigue tasa de erradicación superior al 90% con la menor duración posible (para asegurar el cumplimiento) y con mínimos efectos secundarios ⁽¹⁶⁾.

Las pautas de tratamiento se basan en combinaciones de medicamentos, encontrando actualmente las terapias triple, cuádruple, secuencial y concomitante. La terapia triple se conforma de 2 antibióticos junto a un antisecretores que generalmente es un inhibidor de la bomba de protones (IBP) por 14 días. La terapia cuádruple consiste en el esquema anterior más un medicamento como sales de bismuto. La terapia secuencial está determinada por 3 antibióticos que se alternan entre si más un IBP por un plazo de 10 días, mientras que la terapia concomitante utiliza 3 antibióticos e IBP de forma simultánea o 2 antibióticos más sales de bismuto e IBP pero en un plazo de 7 días ⁽⁵⁾.

El consenso sobre Hp realizado por la sociedad venezolana de gastroenterología en el año 2014, recomienda como tratamiento de primera línea la triple terapia o terapia estándar y la terapia secuencial en segunda opción. La terapia estándar se basa en amoxicilina (50mg/Kg/día), claritromicina (20mg/Kg/día) y un IBP (2mg/Kg/día) 2 veces al día por 14 días. En caso de alergia a las penicilinas recomienda metronidazol (30 mg/Kg/día) y claritromicina (20mg/Kg/día). Respecto a la terapia secuencial, introducida con el fin de superar la resistencia a la claritromicina y aumentar el porcentaje de erradicación del Hp, recomienda la conformada por un inhibidor de bomba de protones y amoxicilina en los primeros 5 días de tratamiento seguidos de claritromicina y metronidazol ó tinidazol por los próximos 5 días completando 10 días de tratamiento.

Respecto al tratamiento de segunda línea menciona 3 opciones de terapias como son la terapia cuádruple conformada por sales de bismuto (8 mg/Kg/día), amoxicilina (50 mg/Kg/día), metronidazol (30 mg/Kg/día) e IBP (2mg/Kg/día); la terapia concomitante (IBP, amoxicilina, bismuto y claritromicina en lugar de metronidazol) y la triple terapia utilizando quinolona (IBP, amoxicilina y

levofloxacinó o moxifloxacina). En adultos este régimen parece ser efectivo, sin embargo el estudio de su uso en niños es limitada y además hay preocupación por el incremento de la resistencia a las quinolonas, por lo tanto este esquema no debería ser usado si el niño ha recibido fluoroquinolonas previamente ⁽⁴⁷⁾.

La elección de la pauta terapéutica más adecuada debe hacerse teniendo en cuenta las tasas locales de resistencias antimicrobianas. En caso de no evidenciar erradicación debe investigarse el cumplimiento terapéutico, hacer estudios de resistencias bacterianas e instaurar el tratamiento según antibiograma ⁽⁷⁾.

Existen discrepancias en cuanto a la duración del tratamiento y aunque en los niños infectados por Hp se han obtenido tasas de erradicación altas con pautas de dos semanas, existen numerosos estudios europeos que confirman la validez de pautas de tratamiento de una semana de duración. En los últimos años se está promoviendo el uso de probióticos como el *Lactobacillus reuteri* como tratamiento coadyuvante junto con la triple terapia ya que reducen los principales efectos adversos de la medicación (náuseas, diarrea, alteraciones del gusto) y simultáneamente pueden inhibir el crecimiento del Hp y su adhesión al epitelio de las células gástricas permitiendo tasas de erradicación más elevadas ^(7, 48).

Otro aspecto importante a considerar es la demostración de la erradicación de Hp. En adultos debido a su patogenia y rol oncogénico se recomienda la comprobación de su erradicación con un grado de recomendación alta (generalmente dada por opiniones de expertos) pero con un nivel de evidencia baja, sin embargo en niños los consensos no recomiendan demostrarla y menos en pacientes asintomáticos. Respecto al método no invasivo a utilizar se recomienda la prueba de aliento marcada con carbono 13 (C₁₃) e incluso con administración de ácido cítrico previo (Consenso Europeo) que permite elevar la sensibilidad de la prueba. Como segunda opción se recomienda antígenos en heces. Respecto a la serología como prueba de erradicación algunos autores no la recomiendan en vista de que puede mantenerse positiva o elevada por meses. El tiempo ideal posterior a un tratamiento erradicador sigue siendo controversial donde muchos estudios plantean realizarlo mínimo después de las 4 semanas de finalizado, sin embargo Gisbert et al en el año 2005 realizó una revisión sistemática y demostró que las tasas de recrudescencia (reaparición de la misma cepa de Hp que infectaba inicialmente al paciente) o reinfección (cepa distinta a la

infección inicial) eran discretamente inferiores en estudios que realizaban los controles a las 8 semanas (tasa reinfección anual del 3,5%) respecto a los que evaluaban la curación a las 4 semanas (tasa reinfección anual del 4,6%), en este contexto, algunos autores plantean realizarla en períodos de 6 a 8 semanas ^(49, 50). Vakil et al en el año 2013, estudiaron 419 pacientes que recibieron un tratamiento erradicador y no detectaron diferencias significativas entre realizar la prueba de confirmación de curación a las 4 semanas versus 8 semanas y plantean que es posible retrasar el control más allá de este período en función de las preferencias del médico tratante y la disponibilidad de las pruebas diagnósticas ⁽⁵¹⁾.

Referente a los parámetros estadísticos a utilizar en este trabajo, se define frecuencia como la proporción de individuos de un grupo o una población (en nuestro caso pacientes que presentaron infección por Hp y fueron tratados) y que presentan una característica o evento determinado en un momento o en un período determinado (es nuestro estudio, serología y/o biopsia positiva).

Sensibilidad se define como la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en una prueba diagnóstica un resultado positivo; en nuestro caso, un resultado de serología positivo en un paciente con biopsia positiva. Se obtiene aplicando la siguiente fórmula: verdaderos positivos / (verdaderos positivos + falsos negativos). Los verdaderos positivos son aquellos pacientes que padeciendo la enfermedad y/o teniendo un resultado positivo en la biopsia presenten un resultado positivo en la serología. Los falsos negativos serían aquellos pacientes que padeciendo la enfermedad y/o teniendo un resultado positivo en la biopsia presenten un resultado negativo en la serología.

La especificidad es la probabilidad de que un paciente sano tenga un resultado negativo en la prueba. Es el porcentaje de verdaderos negativos. En nuestro caso, la probabilidad de obtener un resultado de serología negativo en un paciente sano con biopsia negativa. Se obtiene aplicando la siguiente fórmula: verdaderos negativos / (verdaderos negativos + falsos positivos). Los verdaderos negativos son aquellos pacientes sanos que teniendo un resultado negativo en la biopsia presenten un resultado negativo en la serología. Los falsos positivos son aquellos pacientes sanos con un resultado de biopsia negativo pero con resultado positivo en la serología.

Los valores predictivos (positivo y negativo) miden la eficacia real de una prueba diagnóstica. Son probabilidades del resultado y establecen la probabilidad de padecer o no una enfermedad una vez conocido el resultado de la prueba diagnóstica. Son índices que evalúan el comportamiento de la prueba diagnóstica en una población con una determinada proporción de enfermos por lo que sirven para medir la relevancia de la sensibilidad y especificidad en una determinada población ⁽⁵²⁾.

Objetivo General.

Caracterizar la frecuencia de la infección por *Helicobacter pylori* en niños que asisten a la Unidad de Gastroenterología Pediátrica del Servicio de Pediatría y Puericultura del Hospital Militar "Dr Carlos Arvelo" post-tratamiento.

Objetivos específicos.

1. Determinar la frecuencia de pacientes con resultados positivos de estudios serológicos y anatomopatológicos post-tratamiento para *Helicobacter pylori*.
2. Definir las características epidemiológicas de los pacientes estudiados.
3. Precisar la sensibilidad y especificidad post-tratamiento de la serología.

Aspectos éticos.

El acto médico se refiere a las acciones que realiza el profesional de la medicina en el desempeño de su profesión frente al paciente (ética médica individual) y a la sociedad (ética médica social).

La docencia e investigación médica son parte constitutiva de la práctica médica y su realización se inscribe en las más antiguas tradiciones, son esfuerzos sociales corporativos de las más alta responsabilidad por lo que su orientación y control se fundamenta en los principios éticos más relevantes de nuestra época. Para el cumplimiento de sus fines el médico debe capacitarse permanentemente en los avances científicos, tecnológicos y de gestión. Nuestro estudio cumple con los cuatro principios éticos universales: autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia establecidos en la Declaración de Helsinki (Punto 25) y Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres humanos (Pauta 4).

La autonomía expresa que el paciente tiene derecho a decidir sobre sí mismo de acuerdo a su vida personal, proyecto de vida y código de valores sin influencias de presiones externas o internas, este principio se cumplió al respetar la decisión de los pacientes al aceptar o no la participación en la investigación sin influenciar su decisión.

La beneficencia permite darle al paciente el mayor beneficio posible respetando sus propios valores, esta promueve el mejor interés del paciente pero sin tener en cuenta la opinión de éste. Supone que el médico posee una formación y conocimientos de los que el paciente carece, por lo que aquél (médico) sabe lo más conveniente para éste (paciente). El estudio permite otorgarle al médico mayor información y conocimiento sobre cómo afecta esta patología a los pacientes permitiendo mayor estrategia, planificación y beneficios en sus acciones futuras tanto diagnósticas y terapéuticas.

El principio de no maleficencia se basa en no causar daño intencionalmente o perjudicar al paciente ("Primum non nocere"). El principio de justicia es el que permite que todas las personas obtengan la misma consideración y respeto, nadie debe ser discriminado por su raza, sexo, edad, ideas, creencias o posición social (53).

En nuestra investigación, se realizaron procedimientos diagnósticos para Hp y se administró tratamiento médico sin exponer la vida ni la moral de los pacientes estudiados. En nuestro caso se explicó al paciente y/o representante legal todos los pasos de la investigación, se le brindó información del protocolo, de los riesgos y beneficios de participar o no en dicho estudio, se le respondieron todas las dudas y se le entregó un consentimiento informado el cual fue firmado por el representante legal. Se le explicó que es libre de abandonar el estudio cuando desee sin ningún tipo de cuestionamiento ni repercusión.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Departamento de Pediatría y Puericultura del Hospital Militar "Dr Carlos Arvelo" así como del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.

MÉTODOS.

Tipo de estudio.

El estudio fue descriptivo, prospectivo y de corte transversal.

Población y Muestra.

La muestra se conformó por pacientes comprendidos entre 2 y 16 años de edad que acudieron a la Unidad de Gastroenterología Pediátrica dependiente del Servicio de Pediatría del Hospital Militar "Dr Carlos Arvelo" en la ciudad de Caracas, Venezuela, que fueron diagnosticados con infección por Hp mediante serología IgM y estudio histopatológico de mucosa gástrica obtenida mediante endoscopia digestiva superior (EDS) y que recibieron el tratamiento en base triple: amoxicilina (50mg/Kg/día), 3 veces al día con presentación farmacológica de 250mg/5cc o 2 veces al día en presentación de 750mg/5cc; claritromicina (15mg/Kg/día), 2 veces al día por 14 días asociado a un inhibidor de bomba de protones (IBP) (2mg/kg/día), 2 veces al día por 14 días. El lapso de estudio comprendió desde enero del 2011 hasta febrero del 2015.

Criterios de inclusión:

1. Edad de 2 a 16 años.
2. Diagnóstico de infección por Hp mediante serología y estudio histopatológico de mucosa gástrica.
3. Tratamiento basado en terapia triple cumplido y mínimo de 6 semanas transcurridas desde su finalización para la realización de la serología y obtención de muestra de mucosa gástrica mediante EDS post-tratamiento.
4. Aceptación mediante consentimiento informado por parte del representante legal del paciente a participar de dicho estudio.

Criterios de exclusión:

1. Rechazar participar en el estudio.
2. Abandono del protocolo.

Procedimientos.

Posterior a la aprobación de la investigación por parte de la Comisión Académica y Comisión de Ética del Departamento de Pediatría del Hospital Militar "Dr Carlos Arvelo", Comisión de Ética y Docencia e Investigación del Hospital Militar "Dr Carlos Arvelo", Comisión de Ética y Comisión de Estudios de Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, se

seleccionaron 85 pacientes en edades comprendidas entre 2 a 16 años de una población de 105 pacientes, que acudieron a la Unidad de Gastroenterología Pediátrica perteneciente al Servicio de Pediatría del Hospital Militar "Dr Carlos Arvelo" que cumplían con los siguientes requisitos: serología IgM pre-tratamiento; estudio histopatológico de mucosa gástrica pre-tratamiento obtenida mediante EDS positiva para Hp; haber cumplido el tratamiento en base triple conformado por: amoxicilina (50mg/Kg/día, 3 veces al día con presentación farmacológica de 250mg/5cc o 2 veces al día en presentación de 750mg/5cc), claritromicina (15mg/Kg/día, 2 veces al día por 14 días) y un inhibidor de bomba de protones (IBP) (2mg/kg/día, 2 veces al día por 14 días); haber transcurrido un lapso de 6 semanas posterior a la finalización de dicho esquema de tratamiento y aceptación del protocolo de estudio y firma del consentimiento informado por el representante legal previa explicación y aclaración de dudas al paciente y/o representante legal.

Se realizó recolección de información en planilla de datos y por protocolo de estudio se realizó obtención de muestra sanguínea (3 a 5 cc) para determinación de IgM post-tratamiento mediante técnica de Elisa para Hp y EDS post-tratamiento con obtención de muestra de mucosa gástrica para estudio histológico mediante tinción de giemsa. El día 14 de tratamiento se estableció como día cero para determinar el tiempo post-tratamiento. La muestra sanguínea para IgM fue realizada en 2 laboratorios privados de reconocida calidad en vista de no contarse con dicho medio en la institución. La EDS fue realizada en la Unidad de Gastroenterología Pediátrica con equipo marca Olympus, modelo Evis Excera 160 con fibra de 7,8 mm de grosor y analizada en el departamento de anatomía patológica de la institución. Respecto al procesamiento y análisis de la información se utilizó el programa estadístico Excel en su versión 2010 y SPSS en su versión 20.0 de la organización mundial de la salud.

Tratamiento estadístico adecuado.

Se calculó la media, mediana y desviación estándar de las variables continuas y a las variables nominales se les realizó frecuencia y porcentaje.

Se obtuvo la sensibilidad y especificidad de la serología IgM post-tratamiento para Hp, donde en nuestro caso sensibilidad fue la probabilidad de obtener un resultado de serología positivo en un paciente con biopsia positiva y especificidad como la probabilidad de obtener un resultado de serología negativo en un paciente sano con biopsia negativa con valor de contraste si $p < 0,05$.

Se relacionó mediante prueba de McNemar los resultados de serología IgM pre-tratamiento con los de post-tratamiento con valor de significancia $p < 0,05$.

Se relacionó mediante prueba de Chi cuadrado los resultados de serología IgM post-tratamiento con los de biopsia post-tratamiento con valor de significancia $p < 0,05$.

RESULTADOS.

La muestra correspondió a 85 pacientes entre 2 y 16 años con diagnóstico de infección por Hp mediante serología y estudio histológico que recibieron tratamiento médico basado en triple terapia (amoxicilina, claritromicina e IBP por 14 días). El tiempo promedio en el cual se realizó la serología IgM y EDS con biopsia post-tratamiento determinado a partir del día cero (día 14 del tratamiento) fue de 7 semanas y 4 días con una desviación estándar de ± 4 días en un rango de 6 semanas, 3 días a 14 semanas, 1 día con una desviación estándar de ± 3 días.

El 62,3% (53 pacientes) (tabla 2 de anexos) correspondió a hembras mientras que el 37,6% (32 pacientes) a varones.

Respecto a la edad, la media de la muestra correspondió a 8,9 años y la mediana a 9 años con una desviación estándar $\pm 3,3$ años. En los varones la media fue 8,5 años, la mediana de 9,5 años y una desviación estándar de $\pm 3,3$ años; mientras que en las hembras la media y mediana fue de 9,0 años con una desviación estándar de $\pm 3,3$ años.

En grupos por edades, el rango de 6 a 9 años representó el 38,8% (33 pacientes) de la muestra, las hembras representaron al 29,41% del grupo respecto a los varones con un 9,4%. El rango de 10 a 13 años correspondió al 35,3% (30 pacientes) y tuvo una distribución igual respecto al género. El rango de 2 a 5 años correspondió al 16,5% seguido del de 14 a 17 años con 9,4%.

Respecto a la clínica post-tratamiento, el 67,1% de los pacientes estuvo asintomático, el 25,8% presentó 1 síntoma y el 3,5% dos. El dolor abdominal fue el síntoma más frecuente con el 23,5% seguido de náusea y/o vómitos con el 5,9%, plenitud gástrica y estreñimiento con 3,5% e hiporexia 2,4%.

Los pacientes positivos post-tratamiento a Hp (tabla 3 de anexos) correspondieron al 23,5%. La biopsia post-tratamiento resultó positiva en el 23,5% de los pacientes mientras que la serología IgM post-tratamiento en el 15,3%. De los pacientes que presentaron biopsia positiva el 65% presentó serología positiva. Al comparar los resultados de serología IgM pre y post-tratamiento (tabla 4.1 de anexos) encontramos que 12 pacientes persistieron con positividad post-tratamiento, mientras que 56 pacientes positivos pre-tratamiento resultaron negativos posteriormente. 1 paciente negativo pre-tratamiento fue positivo post-

tratamiento. Los cambios en los resultados dependientes de la serología IgM (80% positividad pre-tratamiento vs 15,3% post-tratamiento) fueron estadísticamente significativos mediante prueba de Mc Nemar ($p=0.001$).

Al contrastar los resultados de la biopsia post-tratamiento con IgM post-tratamiento (tabla 4.2 de anexos) encontramos los siguientes resultados: 12 pacientes con biopsia positiva presentaron IgM positiva, 8 pacientes con biopsia positiva presentaron serología negativa y 1 paciente con biopsia negativa presentó serología positiva. Estos resultados fueron estadísticamente significativos mediante test de Chi cuadrado ($p=0.001$).

La serología IgM post-tratamiento (tabla 4.3 de anexos) reportó una sensibilidad de 60% y una especificidad de 98% con un intervalo de confianza de 95%.

DISCUSIÓN.

En nuestro estudio el 62,3% de la muestra correspondió a hembras. Este resultado coincide con el trabajo de García G et al, realizado en el 2011 en un hospital público en Caracas donde evaluaron 73 pacientes post-tratamiento con edades comprendidas entre 1 y 15 años con gastritis crónica activa (GCA) y presencia de bacilos de Hp en la mucosa, seleccionados de 268 pacientes que recibieron tratamiento en base de triple terapia por 14 días entre los años 2008 y 2010 obteniendo como resultado que el 63,01% correspondió a hembras ⁽²³⁾. Otros estudios realizados en adultos en población venezolana demuestran también predominio de hembras como los trabajos de Granda N et al, en el año 2009 y el de Lozano J et al, realizado en Guyana durante el período 2003-2004. Granda et al, evaluaron 60 pacientes con edades entre 18 y 65 años donde el 76,7% correspondió a hembras y Lozano et al, 81 pacientes entre 13 y 67 años con un resultado de 66,7% ⁽¹⁵⁾. Sin embargo, no coincide con otros trabajos, pero es importante acotar que estos son pre-tratamiento, como por ejemplo el realizado por De Sousa et al, en el año 2005 en el estado Mérida, Venezuela, donde estudiaron 147 pacientes con edades entre 15 y 75 años y el 74,1% de la muestra correspondió a varones ⁽¹⁶⁾. Además Álvarez et al, en el año 2001 en el estado Lara, Venezuela, evaluaron 90 pacientes con edades pediátricas comprendidas entre 2 y 19 años y obtuvieron como resultado que no había relación entre infección por Hp y género ⁽¹¹⁾. Respecto a la población pediátrica venezolana, es necesario realizar más estudios de seguimiento pre y post-tratamiento para determinar si existe relación entre infección por Hp y género.

La infección por Hp es generalmente adquirida en la infancia antes de la edad de 10 años, en países en vías de desarrollo la prevalencia ya es alta al final del primer año de vida y aumenta hasta alcanzar, a los 15 años de edad, cifras de aproximadamente 70% ⁽⁷⁻⁹⁾. Nuestro estudio reportó una edad promedio de $8,9 \pm 3$ años, siendo en varones 8,5 y en hembras 9 años ± 3 años. Estos datos se aproximan al trabajo de García et al, donde reportó un promedio de 7,94 años en un rango de 1 a 15 años ⁽²³⁾.

La frecuencia de Hp obtenida en nuestro estudio fue de 23,5%, el mayor número de pacientes se ubicó en el rango de 6 a 9 años que representó el 38,8% de la muestra y en segundo lugar estuvo el rango de 10 a 13 años con 35,2%. En el trabajo de García et al, fueron seleccionados 73 pacientes de una población de 268 que recibieron tratamiento, la frecuencia fue de 27% post-tratamiento, cifra similar a nuestro estudio, además en dicho estudio un 32% ameritó una tercera EDS y un 5,4% una cuarta en vista de persistencia de clínica y positividad ⁽²³⁾. Nuestro resultado también se aproxima al estudio de Álvarez et al, en el 2001 donde obtuvieron una prevalencia de 56% en pacientes entre 2 y 19 años con 100% de positividad en el rango de 11 a 16 años ⁽¹¹⁾. En otro estudio realizado en el año 2002 en el estado de Trujillo, Venezuela, demostraron una prevalencia de 88% en el rango de 8 a 11 años ⁽¹²⁾. Otro estudio como el de Piñero R et al, realizado en el año 2000 en Venezuela reportó valores elevados de IgG anti-Hp en niños con edades entre 10 meses y 10 años ⁽¹⁰⁾.

El 67,1% de los pacientes de nuestro estudio fue asintomático, coincidiendo con la mayoría de los trabajos internacionales, nacionales y estadísticas de la Organización Mundial de la Salud ^(1- 3). Un estudio realizado en Venezuela por Cavazza et al, en el año 2001 evaluaron 1041 pacientes (adultos y niños) donde el 62,8% (644 pacientes) fueron asintomáticos, sin embargo esta cifra aumentó a 89% en pacientes pediátrico (238 asintomáticos de un total de 265) aproximándose a nuestra cifra, en comparación al 52% reportada en adultos (406 adultos de 776 en total) ⁽²⁵⁾.

Perrone et al, en el año 2007 en Caracas, Venezuela estudiaron a 111 pacientes determinando la presencia de Hp mediante PCR en muestra de placa dental y mucosa gástrica, obteniendo como resultado su presencia en el 17% de los pacientes asintomáticos (no coincidiendo con nuestro resultado) y demostrando que la placa dental es un reservorio importante en nuestro país ⁽¹⁷⁾.

El 25,8% de los pacientes en nuestro estudio presentaron 1 síntoma y el 3,5% 2 o más. El dolor abdominal ocupó el primer lugar con el 23,5%, náusea y/o vómitos ocuparon el segundo con un 5,9% seguido de plenitud gástrica y estreñimiento con un 3,5% e hiporexia con un 2,4%. Este resultado coincide con varios trabajos a nivel nacional como el de García G et al, donde el dolor abdominal crónico fue el principal motivo de consulta e indicación de endoscopia primaria (67,12%) y secundaria (63,01%) y el de Álvarez et al, realizado en Trujillo

en el 2002 donde evaluaron a 54 pacientes con clínica de dolor abdominal, náuseas y vómitos obteniéndose positividad mediante serología por Elisa para Hp en el 15% de los pacientes ^(12, 23).

Duarte et al, en el 2014 en el Estado de Carabobo, Venezuela, reportaron en una muestra de 1758 pacientes una prevalencia de 85,9 %, siendo la epigastralgia el síntoma más frecuente (20%), seguido de acidez (12,4 %), pirosis (10,6 %) y vómitos (10,1 %) ⁽⁵⁰⁾. De Sousa et al, en el 2005 en Mérida, Venezuela, reportaron clínica de dispepsia (pirosis, eructos, distensión abdominal, epigastralgia, sensación temprana de llenura, náuseas, vómitos, regurgitación) en el 65,9% de 147 pacientes comprendidos entre 15 y 75 años de edad con positividad para Hp. Granda N et al, en el año 2009 evaluaron 60 pacientes con clínica de dispepsia de más de un mes de evolución con edades entre 18 a 65 años y demostraron positividad para Hp en el 98,3% ⁽¹⁶⁾.

En nuestro estudio la serología (IgM) post-tratamiento resultó positiva en el 15,3% de los pacientes, reportó una sensibilidad de 0,6 (60%) y una especificidad de 0,98 (98%). Respecto a la sensibilidad, esta fue inferior a valores que reporta la literatura internacional que la ubica entre 90% y 100%, mientras que la especificidad se ubicó arriba de parámetros internacionales que oscilan entre el 76% al 96% ^(11, 26). Respecto a estos resultados debemos considerar distintos factores que pudieron haberlos condicionado. La sensibilidad baja pudiera ser explicada a causa de que la IgM en el momento de realizarse su determinación, se encontraba en una curva en descenso siendo no detectable y debido a que existieron pacientes que se les realizó el estudio posterior a las 12 semanas del tratamiento erradicador (promedio 7 semanas, 4 días y desviación estándar de ± 3 días, rango de 6 semanas, 3 días a 14 semanas, 1 día con una desviación estándar de ± 3 días). Otros factores a considerar son el uso de un parámetro cualitativo en la IgM y la utilización de distintos laboratorios (2) para procesar dicha prueba. En el primer caso un parámetro cuantitativo nos hubiera permitido un mejor análisis e interpretación de la curva de dicha inmunoglobulina y respecto a los distintos laboratorios pudiera condicionar dicho resultado. Sin embargo la baja sensibilidad post-tratamiento coincide con otros trabajos internacionales recientes donde concluyen que no recomiendan el uso de la serología como parámetro de verificación de erradicación de Hp con un grado de recomendación fuerte y una calidad de evidencia alta ⁽⁴⁹⁾.

La biopsia post-tratamiento resultó positiva en el 23,5% de los pacientes y de estos, el 65% resultaron con serología positiva. Los varones resultaron con positividad a Hp en el 8,2%, mientras que las hembras en el 15,2%. Respecto a estos resultados no podemos definir la o las causas que condicionaron la positividad de Hp post-tratamiento y un tratamiento fallido, tampoco si hubo resistencia a medicamentos o si la positividad es una reinfección o recrudescencia en vista de que no contamos con cultivos y antibiogramas ni PCR para identificar las cepas presentes.

Conclusiones.

La frecuencia de Hp post-tratamiento fue de 23,5% diagnosticado por estudio histológico de mucosa gástrica y serología IgM. El rango etareo donde mayor se detectó la infección fue de 6 a 9 años. Las hembras predominaron sobre los varones y la mayoría de los pacientes no presentaron síntomas.

El estudio histológico de mucosa gástrica demostró ser un método importante para el seguimiento y verificación de erradicación del Hp, mientras que la serología IgM demostró una baja sensibilidad.

Recomendaciones.

Es importante realizar estudios posteriores de resistencia del Hp a antibióticos así como estudios con el objetivo de determinar si existe reinfección o recrudescencia y sus causas.

Verificar y aumentar las medidas de control higiénico ambientales y el cumplimiento de las consultas con odontólogos.

Investigar los contactos de infección en el núcleo familiar y verificar el cumplimiento del tratamiento.

REFERENCIAS.

1. Pueyo A, Huarte M, Jiménez C. Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori*. *Anales Sis San Navarra*.1998;21:9-17.
2. Who.int [Internet]. Organización Mundial de la Salud: Iniciativa para la Investigación de Vacunas. *Helicobacter pylori* [actualizado 2011 may; citado 2013 may 13]. Disponible en: http://www.who.int/topics/infectious_diseases/es/
3. Hunt R, Xiao S, Megraud F, Leon R, Bazzoli L, Van der Merwe S, et al. Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología. *Helicobacter pylori* en los países en desarrollo. Organización Mundial de Gastroenterología. *Rev Gut* [Internet]. 2010 [citado 2013 may 15]. Disponible en: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/helicobacter_pylori_en_los_paises_desarrollo.pdf
4. Hernández T. *Helicobacter pylori*. La bacteria que más infecta al ser humano. *Rev Cub* [Internet]. 2011 [citado 2013 may 15]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ali/vol15_1_01/ali06101.pdf
5. Páez MC, Barón MA, Solano L, Nadaff G, Boccio J, Barrado A. Infección por *Helicobacter pylori* (13C-UBT) y factores nutricionales y socioeconómicos asociados en escolares de estratos bajos de la ciudad de Valencia. Venezuela. *Arch Latinoam Nutr*. 2006; 56: 342-349.
6. Alarcón T, Baquero T, Domingo D, López R. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Microbiol* [Internet]. 2011 [citado 2013 may 15]. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiología/cap17.htm>
7. Martínez M, Perdomo M. Infección por *Helicobacter pylori* en niños. Protocolos diagnósticos y terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. *Rev Esp Gast* [Internet]. 2012 [citado 2013 may 15]. Disponible en: <http://www.gastroinf.com/Protocolos%20SEGHNP.pdf>
8. Rodríguez J, Gutiérrez J. Efecto de la erradicación del *Helicobacter pylori* sobre la secreción ácida gástrica. *Rev Ven Ped* [Internet]. 2007 [citado 2013 may 15]. Disponible en:

9. Steven J. Helicobacter pylori infection: detection, investigation, and management. Jour Ped [Internet]. 2005 [citado 2013 may 15]. Disponible en: <http://www.sepeap.org/archivos/pdf/10175.pdf>
10. Piñero R, Plasencio A, Ávila M, Urresterazu MI, Serrano N, Correnti M, et al. Helicobacter pylori en niños de "El Clavo", una población rural venezolana. Rev Soc Ven Gast. 2000;54:14-17.
11. Álvarez A, Arrieche D, Cala E, Aristimuño L, Rodríguez R. Diagnóstico de infección por Helicobacter pylori en niños y adolescentes mediante determinación de IgG. Rev Soc Ven Microbiol. 2002;22:2.
12. Álvarez A, Mendoza M, Márquez L, Rojas E. Infección por Helicobacter pylori en niños que acuden a la emergencia del hospital "José Gregorio Hernández" de Trujillo, Venezuela. Rev Soc Ven Microbiol. 2003; 23:7-8.
13. Ortiz D, Daoud G, Daoud N, Cavazza M, Urresterazu MI, Serrano N, et al. Evaluación de los niveles de IgA secretora en niños con gastritis crónica infectados con Helicobacter pylori. Arch Ven Pueric Ped 2002;65:44-49.
14. Ortiz D, Daoud G, Salgado A, Cavazza ME. Helicobacter pylori infection in children: should it be carefully assessed? Eur Rev Medl Pharmacol Sci. 2016; 20:1798-1813.
15. Lozano J, Lucena M, Pereira K, Fuentes Y. Prevalencia de infección por Helicobacter pylori en pacientes con gastritis. Correlación anatomopatológica. Experiencia personal. Rev Gen. 2006;60:193-195.
16. De Sousa L, Vásquez L, Velasco J, Parlapiano D. Aislamiento de Helicobacter pylori en mucosa gástrica, placa dental y saliva en una población de los andes venezolanos. Invest Clín. 2006; 47:2.
17. Perrone M, Correnti M, Berroterán A, López T, Ávila M, Cavazza M, et al. La placa dental como reservorio de Helicobacter pylori. Rev Soc Ven Microbiol. 2007; 2:2.
18. Perrone M, González G, Camorlinga M, Correnti M, Cavazza M, Torres J. Genotipos vacA de Helicobacter pylori en una población venezolana. Rev Soc Ven Microbiol. 2009; 29:1.
19. Ortiz-princz D, Villalta B, Urresterazu M, Serrano N, Cavazza M. Detection of Helicobacter pylori genes in Venezuelan children with recurrent

- abdominal pain: an infection to monitor closely. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2013; 33:322-327.
20. Ortiz D, Guariglia V, Ávila M, Correnti M, Perrone M, Gutierrez B, et al. *Helicobacter pylori* cagA and vacA genotypes in Cuban and Venezuelan populations. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2010;105:331-335.
 21. Rodríguez O, Ortiz D, Cavazza ME, López E, Hagel I. Evaluación de la posible asociación entre la presencia de parásitos intestinales y *Helicobacter pylori* en población infantil de la etnia Warao, Venezuela. *Bol Mal Salud Amb.* 2011;LI: 41-50.
 22. Piñero R, Lara A, Piñero R, Ruíz M, Sierra M. Diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* en cuerpo gástrico con magnificación endoscópica y "Flexible Spectral Imaging Colour Enhancement" (FICE). *Rev Gen.* 2013;67:2.
 23. García G, Navarro D, López K, Durango R, Arrieta A, Quintero M. Erradicación de *Helicobacter pylori* post-tratamiento en niños con endoscopia control. *Rev Gen.* 2011;65:96-100.
 24. The Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet.* 1993;341:1359-1362.
 25. Cavazza M, Correnti de Plata M, Urrestarazu M, Vivas J, Perrone M, Serrano N, et al. *Helicobacter pylori* infection in Venezuela. *Clin Microbiol Infect.* 2001; 7(1):331.
 26. Wen S, Moss SF. *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2009; 282:1-8.
 27. Allen LA. Rate and extend of *Helicobacter pylori* phagocytosis. *Methods Mol Biol.* 2008;431:147-57.
 28. Bauerfeind P, Garner R, Dunn BE, Mobley HL. Synthesis and activity of *Helicobacter pylori* urease and catalase at low pH. *Rev Gut.* 1997;40:25-30.
 29. Long M, Luo J, Li Y, Zeng FY, Li M. Detection and evaluation of antibodies against neutrophil-activating protein of *Helicobacter pylori* in patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2009;15:2381– 8.
 30. Beswick E, Suarez G, Reyes V. *Helicobacter pylori* and host interactions that influence pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2006;12:5599-5605.

31. Nvström J, Svennerholm AM. Oral immunization with HpaA affords therapeutic protective immunity against *H. pylori* that is reflected by specific mucosa immune responses. *Vaccine*. 2007;25:2591–8.
32. Wirh H, Yang M, Sanabria E, Berg D, Dubois A. Host Lewis phenotype-dependent *Helicobacter pylori* Lewis antigen expression in rhesus monkeys. *FASEB J*. 2006;20:1534 – 36.
33. Wirth HP, Yang M, Peek R, Hook J, Fried M. Phenotypic diversity in Lewis expression of *Helicobacter pylori* isolates from the same host. *J Clin Lab Med*. 1999;133:488 – 500.
34. Olfat F, Zheng Q, Oleastro M. Correlation of the *Helicobacter pylori* adherence factor BabA with duodenal ulcer disease in four European countries. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2005;44:151-156.
35. Unemo M, Aspholm M, Ilver D, Bergstrom J, Boren T. The sialic acid binding SabA adhesion of *Helicobacter pylori* essential for nonopsonic activation of human neutrophils. *J Biol Chem*. 2005;280:15390-15397.
36. Yamaoka Y, Kato M, Asaka M. Geographic Differences in Gastric Cancer Incidence can be explained by differences between *Helicobacter pylori* strains. *Intern Med*. 2008;47:1077 – 83.
37. Yamazaki S, Yamakawa A, Okuda T. Distinct diversity of *vacA*, *cagA* and *cagE* genes of *Helicobacter pylori* associated with peptic ulcer in Japan. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3906-16.
38. Yang JC, Kuo CH, Wang HJ, Wang TC, Chang CS. Vacuolating toxin gene polymorphism among *Helicobacter pylori* clinical isolates and its association with m1, m2, or chimeric *vacA* middle types. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:1152 – 57.
39. Rudnicka A, Chimela M. Inflammation and host immune response in *Helicobacter pylori* infections. *Curr Trends Immunol*. 2004;6:1-19.
40. Atherton J, Peek RM, Tham KT, Cover TL. Clinical and pathological importance of heterogeneity in *vacA*, the vacuolating cytotoxin gene in *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol*. 1997;112:92 – 99.
41. Chromvarin C, Namwat W, Chaicumpar K, Mairiang P, Sangchan A. Prevalence of *Helicobacter pylori vacA*, *cagA*, *cagE*, *iceA* and *babA2* genotypes in Thai dyspeptic patients. *Int J Infect Dis*. 2008;1:30 – 6.

42. Panayotopoulou E, Sgouras D, Papadakos K, Kalliaropoulos A. Strategy to characterize the number and type of repeating EPIYA phosphorylation motifs in the carboxyl terminus of CagA protein in *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Clin Microbiol.* 2006;45:488 – 95.
43. Cerezo S, Ponce M, Gutiérrez G. Diagnóstico microbiológico, serológico, y genotipificación de *Helicobacter pylori* aislado de biopsias de niños y adultos. Detección molecular de la isla de patogenicidad cag de *Helicobacter pylori*. *Rev Lat Microbiol.* 2006;2:99 – 104.
44. Sicinschi L, Correa P, Bravo L, Schneider B. A positive assay for identification of cagA negative strains of *Helicobacter pylori*. *J Microbiol Meth.* 2003;55:625 – 33.
45. Salaun L, Saunders NJ. Population-associated differences between the phase variable LPS biosynthetic genes of *Helicobacter pylori*. *BMC Microbiol.* 2006;6:79 – 90.
46. Suganuma M, Kuzuhara T, Yamaguchi K, Fujiki H. Carcinogenic Role of Tumor Necrosis Factor- α Inducing Protein of *Helicobacter pylori* in Human Stomach. *BME.* 2006;31:1 – 8.
47. Pierre R, Rodríguez M. Primer consenso venezolano sobre *Helicobacter pylori* en niños. Sociedad venezolana de gastroenterología pediátrica. *Rev Ven Gast* [Internet]. 2014 [citado 2013 may 15]. Disponible en: http://sovegastro.org/pdf/15-092014_consenso_venezolano_sobre_helicobacter_pylori_en_ninos.pdf
48. Duharte S and col. Caracterización de los pacientes infectados por *Helicobacter pylori* durante un trienio. *Rev Cub Med* [Internet]. 2014 [citado 2015 set 21]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000700007
49. Gisbert JP et al. III Conferencia Española de consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013 [citado 2016 octubre 28]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2013.01.011>
50. Gisbert JP. The recurrence of *Helicobacter pylori* infection: incidence and variables influencing it. A critical review. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2083-99.

51. Vakil N, Zullo A, Ricci C, Hassan C, Vaira D. Duplicate breath testing to confirm eradication of *Helicobacter pylori*: incremental benefit and cost in 419 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1304-8.
52. Depool R, Monasterio D. Probabilidad y estadística. Aplicaciones a la ingeniería. *Rev Ven [Internet]*. 2013 [citado 2013 may 15]. Disponible en: <http://www.bqto.unexpo.edu.ve/avisos/probabilidadyestadistica%282-7-13%29.pdf>
53. Fernández L. La ética en la práctica médica. *Rev Med [Internet]*. 2013 [citado 2013 may 15]. Disponible en: http://www.uv.mx/rm/num_anteriores/revmedica_vol11_num1/articulos/etica.pdf

ANEXOS.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Caracas, _____ de _____ del 20_____

Nombre: _____ Edad: _____ Género: (V) (H)

Nombre del representante: _____

Cédula de identidad: _____

Domicilio: _____

Télefono: _____

Declaro haber leído la información descrita y que mis preguntas acerca de la investigación de tesis han sido respondidas satisfactoriamente. Al firmar este documento, indico que he sido informado/a de la investigación titulada: **“INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN NIÑOS: FRECUENCIA, DIAGNÓSTICO Y EPIDEMIOLOGÍA POSTERIOR AL TRATAMIENTO”** y que consiento voluntariamente participar; por lo que autorizo a los ciudadanos, médicos, Sergio Malarov y Rosalina Fernández a que se me realice extracción de muestra sanguínea y de mucosa gástrica a través de endoscopia digestiva superior con el fin de realizar estudio serológico e histológico para el diagnóstico de Helicobacter pylori.

Entiendo que tengo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento sin que ello me afecte de alguna forma.

Nombre del representante: _____

Firma: _____ Ciudad y fecha: _____

Confirmando que he explicado la naturaleza y el propósito de la investigación al paciente y representante legal y que han dado su consentimiento libremente.

Nombre del médico:

Firma: _____ Ciudad y fecha: _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación clínica llamado **“INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN NIÑOS: FRECUENCIA, DIAGNÓSTICO Y EPIDEMIOLOGÍA POSTERIOR AL TRATAMIENTO”**.

Dicho estudio tiene como propósito u objetivo general:

Caracterizar la frecuencia de la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) en niños que asisten a la unidad de Gastroenterología Pediátrica del Servicio de Pediatría y Puericultura del Hospital Militar “Dr Carlos Arvelo” post-tratamiento.

Como objetivos específicos:

4. Determinar la frecuencia de pacientes con resultados positivos de estudios serológicos y anatomopatológicos post-tratamiento para Hp.
5. Precisar la sensibilidad y especificidad post-tratamiento de la serología.
6. Definir las características epidemiológicas de los pacientes estudiados.

Dicho estudio consiste en evaluar pacientes que presenten infección por Hp y que acuden a la Unidad de Gastroenterología Pediátrica perteneciente al Servicio de Pediatría y Puericultura del Hospital Militar “Dr Carlos Arvelo” ubicado en la ciudad de Caracas, Venezuela.

Dicha infección debió ser diagnosticada por estudio histológico (biopsia) de mucosa gástrica obtenida mediante procedimiento de endoscopia digestiva superior para determinar la presencia de la bacteria (Hp), además de extracción de muestra sanguínea y determinación de serología IgM y que hayan recibido el tratamiento médico cumpliendo con las dosis y días (14) indicados. A estos pacientes se le realizará (repetirá) ambas pruebas posterior a 6 semanas de haber finalizado el tratamiento.

Para su información esta planilla es un “Consentimiento Informado”, documento legal en el cual se le explica el estudio, objetivos, procedimientos que se le realizarán a su representado legal, riesgos y complicaciones que puede estar expuesto. Y es un mecanismo en el cual usted acepta (en caso de estar de acuerdo y firmarlo) que su hijo, bajo su responsabilidad, sea partícipe en este estudio.

Es importante que sepa que usted es libre de decidir a participar o no en este estudio así como a abandonarlo en cualquier momento sin ningún tipo de reclamo

por parte de los investigadores, ni cambio en la relación profesional con los médicos, así como a realizar todas las preguntas y a aclarar todas sus dudas. Debe saber que este estudio está aprobado por el comité de Ética del Hospital Militar "Dr Carlos Arvelo" así como igual comité de la Comisión de Postgrados de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.

Una vez que usted conozca los procedimientos y las pruebas que se realizarán, a usted se le pedirá que firme este formato para que lo incluyan en el estudio.

Así mismo los médicos responsables del estudio están en condiciones de retirar del estudio a su representado legal si no se logran los siguientes requisitos: no se cumplan las instrucciones médicas y / o si hay algún riesgo con algún procedimiento al realizarlo y / u otro motivo que se considere pertinente.

Siempre se le explicará y aclararan las dudas del motivo del retiro del estudio.

Los criterios de inclusión o participación son:

5. Edad de 2 a 16 años.
6. Diagnóstico de infección por Hp mediante serología y estudio histopatológico de mucosa gástrica.
7. Tratamiento basado en terapia triple cumplido y mínimo de 6 semanas transcurridas desde su finalización para la realización de la serología y obtención de muestra de mucosa gástrica mediante EDS post-tratamiento.
8. Aceptación mediante consentimiento informado por parte del representante legal del paciente a participar de dicho estudio.

Criterios de exclusión o no participación son:

3. Rechazar participar en el estudio.
4. Abandono del protocolo.

En caso de que usted considere que ha salido perjudicado, se le solicita que le comunique al médico a cargo del estudio la situación, para entender el motivo, aclarar dudas, gestionar atención médica inmediata en caso de que sea necesaria y orientarlo en los aspectos que usted necesite en caso de no estar al alcance.

Al firmar este formato usted no pierde ninguno de sus derechos legales. Usted, como representante legal de un participante en un estudio clínico de investigación, continúa teniendo sus derechos.

Confidencialidad.

Para los fines de este estudio, la Universidad Central de Venezuela, el Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" y los investigadores, usarán la información médica

recogida o creada como parte del estudio, de las siguientes fuentes como son los registros médicos (historias médicas) y las pruebas realizadas que se identifican por su nombre o por cualquier otra forma. Sin embargo, para la elaboración del informe final o la publicación respectiva o difusión del estudio, ninguno de los participantes será identificado por su nombre, sino por un “número de participación”. Durante el estudio, usted no tendrá acceso a parte de la información obtenida., sin embargo si estará disponible una vez finalizado.

Tabla 1.

VARIABLES y su operacionalización.

| VARIABLES | TIPO VARIABLE | ESCALA MEDICION |
|------------------------------------|----------------------|------------------------|
| Edad | Continua | Años |
| Género | Nominal | Varón, Hembra. |
| Biopsia gástrica | Nominal | Positiva, Negativa. |
| Serología | Nominal. | Positiva, Negativa. |
| Sensibilidad IgM post-tratamiento | Continua | Número decimal. |
| Especificidad IgM post-tratamiento | Continua | Número decimal. |
| Síntomas | Nominal | Presente, Ausente. |
| Síntomas | Discreta | 0, 1, 2, ≥ 3 . |

- Positividad de estudios (serología IgM y biopsia de mucosa gástrica para Hp): positivo, negativo, frecuencia.
- Sensibilidad de la serología post-tratamiento (IgM): valor nominal 0 a 1 y en porcentaje.
- Especificidad de la serología post-tratamiento (IgM): valor nominal 0 a 1 y en porcentaje.
- Género: varón, hembra.
- Edad: años.
- Síntomas: presentes, ausentes. Número de síntomas: 0, 1, 2, ≥ 3 .

Tabla 2.

Características de la muestra según datos clínicos y epidemiológicos.

| Variables | n | % |
|----------------------|----------|----------|
| n | | |
| Género | | |
| Varones | 32 | 37,6 |
| Hembras | 53 | 62,4 |
| Grupos de edades | | |
| 02 - 05 | 14 | 16,5 |
| 06 - 09 | 33 | 38,8 |
| 10 - 13 | 30 | 35,3 |
| 14 - 17 | 08 | 9,4 |
| Síntomas | | |
| Asintomático | 57 | 67,1 |
| Dolor abdominal | 20 | 23,5 |
| Nauseas/vómitos | 5 | 5,9 |
| Plenitud epigástrica | 3 | 3,5 |
| Estreñimiento | 3 | 3,5 |
| Hiporexia | 2 | 2,4 |
| Acidez | 0 | 0,0 |
| Otros | 1 | 1,2 |
| Síntomas | | |
| 1 | 22 | 25,8 |
| 2 | 3 | 3,5 |
| ≥3 | 2 | 2,3 |

Tabla 3.

Característica de la muestra según resultado de la Biopsia post-tratamiento e IgM pre y post-tratamiento.

| Variables | n | % |
|--------------------------|----------|----------|
| Biopsia post-tratamiento | | |
| Positiva | 20 | 23,5 |
| Negativa | 65 | 76,5 |
| IgM pre-tratamiento | | |
| Positivo | 68 | 80,0 |
| Negativo | 17 | 20,0 |
| IgM post-tratamiento | | |
| Positivo | 13 | 15,3 |
| Negativo | 72 | 84,7 |

Tabla 4.1

Cambio en el resultado de la IgM pre y post-tratamiento.

| IgM post- tratamiento | IgM pre-tratamiento | | Total |
|----------------------------------|----------------------------|-----------------|--------------|
| | Positivo | Negativo | |
| Positivo | 12 | 1 | 13 |
| Negativo | 56 | 16 | 72 |
| Total | 68 | 17 | 85 |

p de McNemar = 0,001

Tabla 4.2

Relación del resultado de la Biopsia post-tratamiento e IgM post-tratamiento.

| IgM post-tratamiento | Biopsia post-tratamiento | | Total |
|----------------------|--------------------------|-----------|-----------|
| | Positivo | Negativo | |
| Positivo | 12 | 1 | 13 |
| Negativo | 8 | 64 | 72 |
| Total | 20 | 65 | 85 |

$\chi^2 = 40,348$ ($p = 0,001$)

Tabla 4.3

Valores diagnósticos de la IgM post-tratamiento.

| Indicadores | Valores | IC - 95% | |
|---------------|---------|----------|--------|
| Sensibilidad | 60,0 | 36,1 | 80,9 |
| Especificidad | 98,5 | 91,7 | 100,0 |
| VPP | 92,3 | 64,0 | 99,8 |
| VPN | 88,9 | 79,3 | 95,1 |
| Prevalencia | 23,5 | 15,0 | 34,0 |
| RVP | 39,00 | 5,40 | 284,76 |
| RVN | 0,41 | 0,24 | 0,70 |

Planilla de recolección de datos.

| n° | Edad (años) | Género | Pre-Tto | | Post-Tto | | Asintomático | Plenitud gástrica | Nauseas /Vómitos | Acidez | Dolor abdominal | Hiporexia | Estreñimiento | Otros | n° síntomas | |
|----|----------------|--------|---------|---------|----------|---------|--------------|----------------------|---------------------|--------|--------------------|-----------|---------------|-------|----------------|--|
| | | | IgM | Biopsia | IgM | Biopsia | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |