



**CONCORDANCIA ENTRE TEST DE UREASA Y REPORTE
HISTOPATOLÓGICO PARA DIAGNÓSTICO DE INFECCION POR *Helicobacter
pylori* EN PACIENTES PEDIATRICOS ATENDIDOS EN UN CENTRO
HOSPITALARIO DE CARTAGENA DE INDIAS**

CESAR AUGUSTO MENDIETA PATIÑO

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2018**

**CONCORDANCIA ENTRE TEST DE UREASA Y REPORTE
HISTOPATOLÓGICO PARA DIAGNÓSTICO DE INFECCION POR *Helicobacter
pylori* EN PACIENTES PEDIATRICOS ATENDIDOS EN UN CENTRO
HOSPITALARIO DE CARTAGENA DE INDIAS**

CESAR AUGUSTO MENDIETA PATIÑO
Pediatría

Tesis o trabajo de investigación para optar el título de
Especialista en Pediatría

TUTORES

RODRIGO DE VIVERO
MD. Esp. Pediatría y Gastroenterología

YALEYVIS BUELVAS MONTES
Bióloga M. Sc. Microbiología

ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON
MD. M. Sc. Salud Pública

UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2018

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., Julio de 2018

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico a mi madre **ALICIA PATIÑO REYES**, quien es la principal arquitecta de todo lo que soy y me representa, a quien debo mi vida y jamás serán suficientes las palabras para agradecer su apoyo incondicional y su comprensión a pesar de los errores.

A mis hijas **Danna** y **Valery** quienes son el motor que impulsa cada uno de mis actos, este que a pesar de las adversidades no me deja parar de buscar la forma de ser cada día un poco mejor.

Mis hermanos Juan David Y Edgar Fernando siempre están en mi corazón.

AGRADECIMIENTOS

Mis más sinceros agradecimientos a cada una de las personas que contribuyeron a mi formación personal, moral y académica, durante estos 3 años, tanto a los pacientes y sus padres, así como a cada auxiliar, enfermero, médico (cualquiera que fuese su nivel profesional); como a todos mis amigos quienes me apoyaron y acompañaron durante este proceso.

Quiero agradecer a la Dra. Natalia Lemus y a la Dra. María Fernanda Lengua quienes siempre estuvieron dispuestas a escucharme, dándome consejo y ayuda. Así como a los Drs. Rodrigo de Vivero, Enrique Ramos y Yaleyvis Buelvas por su dedicación, esfuerzo, asesoría para la realización de este proyecto. Por último y no menos importante a cada estudiante especialmente a Iván Acevedo quienes participaron de la recolección y procesamiento de datos y muestras.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCION	11
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
2. JUSTIFICACIÓN	15
3. OBJETIVOS	17
3. 1. OBJETIVO GENERAL	17
3. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
4. MARCO TEÓRICO.....	18
4. 1. DESCRIPCIÓN TEÓRICA	18
4. 1. 1. GENERALIDADES.....	18
4. 1. 2. MANIFESTACIONES CLINICAS.....	19
4. 1. 3. DIAGNÓSTICO	20
4. 1. 4. TRATAMIENTO y mecanismos de resistencia	21
4. 2. ESTADO DEL ARTE (ANTECEDENTES)	23
4. 3. MARCO LEGAL (ASPECTOS ÉTICOS).....	26
5. METODOLOGÍA.....	27
5. 1. TIPO DE DISEÑO.....	27
5. 2. POBLACIÓN.....	27
5. 2. 1. Población Marco o referencia.....	27
5. 2. 2. Población de estudio	27
5. 2. 3. Población sujeto de estudio	27
5. 3. MUESTRA Y MUESTREO.....	28
5. 4. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	28
5. 5. TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	29
5. 5. 1. Fuentes	29
5. 5. 2. Fases	29
6. RESULTADOS	32
7. DISCUSIÓN	33
8. CONCLUSIONES.....	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
TABLAS	40
ANEXOS	43

Tabla 1. Secuencia de cebadores y sondas.....	40
Tabla 2. Características generales de los pacientes de estudio.....	40
Tabla 3 Antecedentes de tratamiento previo y hallazgos paraclínicos	41
Tabla 4 Propiedades diagnósticas del Test de Ureasa y concordancia diagnóstica para identificación de <i>Helicobacter pylori</i> comparado con patología.....	42

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Formato de recolección de datos.....	43
Anexo B. Consentimiento informado	43

RESUMEN

Contexto: La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es la infección crónica más prevalente a nivel mundial, la cual se encuentra relacionada con diversos síndromes clínicos desde gastritis aguda y crónica, hasta el devastador MALT o adenocarcinoma gástrico entre otras entidades. El requerimiento de procedimiento invasivos para su aislamiento, así como la gran variabilidad genética de este microorganismo, representan un reto clínico para su adecuado diagnóstico y tratamiento.

Objetivos: Determinar la correlación entre diferentes pruebas diagnósticas para la detección de *H. pylori*, **Métodos:** El presente es un estudio descriptivo transversal de enfoque cuantitativo, llevado a cabo mediante recolección de muestras de mucosa gástrica, previo consentimiento informado y diligenciamiento de encuesta de datos demográficos, para su posterior análisis de laboratorio y estadístico. En pacientes a quienes se les realizó esofagogastroduodenoscopia en una IPS de Cartagena.

Resultados: Se realizaron un total de 15 esofagogastroduodenoscopias en el intervalo de tiempo determinado, se documentó por reporte histopatológico la presencia de *H. pylori* en el 46,7% del total de muestras. Se logró establecer una concordancia entre dicho reporte histopatológico y el test de ureasa calculando un índice Kappa de 0.4 (IC 95%: -0,104 – 0,904), $p=0,1222$

Conclusiones: En este estudio no se logró demostrar concordancia entre el test de ureasa y el hallazgo histopatológico de infección por *H. pylori*, como se ha descrito en diversa literatura, posiblemente debido a el tamaño reducido de la muestra.

Palabras clave: (*Helicobacter pylori*, Ureasa, Biopsia, esofagogastroduodenoscopia)

ABSTRACT

Background: Infection by *H. pylori* is the most prevalent infectious disease in the world, which is related with diverse syndromes from acute and chronic gastritis, to the devastating MALT or Gastric adenocarcinoma. The need of invasive procedures for the isolation of this bacteria, as its wide genetic variability, represent a clinical challenge for the accurate diagnostic and treatment.

Objectives: Determinate the correlation between different diagnostic test for the detection of *H. pylori*

Methods: This is a transversal descriptive study with a quantitative nature, was carried out through recollection of gastric mucosal samples, with a previous approval and full fill of demographic data registration, to continue with the laboratory and statistical analysis. In a population with patients which endoscopy was performed in a IPS in Cartagena.

Results: 15 endoscopies where performed in a determined time interval, this was documented by histopatological report of the *H. pylori* presence in 46.7% of the samples. We achieved to establish a concordance between this histopatological report and the urease test calculating the Kappa index of 0.4 (IC 95%-0.104-0.904), $p=0.1222$

Conclusions: In this study, no agreement was reached between the urease test and the histopathological finding of *H. pylori* infection, as described in several literatures, possibly due to the small sample size.

Key Words: (*Helicobacter pylori*, Urease, Biopsy, Endoscopy Digestive System)

INTRODUCCION

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una bacteria Gram negativa, generalmente adquirida durante la niñez. Este microorganismo ha sido globalmente relacionada con diversas enfermedades digestivas, desde la gastritis, ulcera péptica, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa, hasta la más catastrófica, el desarrollo de cáncer gástrico, por lo cual su diseminación bajo la óptica de salud pública, es un tema de interés, adicionalmente se han identificado cepas resistentes a tratamientos, por lo que la OMS promulga la elevada necesidad de un abordaje terapéutico oportuno y adecuado para esta infección.

El objetivo de este trabajo de investigación, es determinar cuál es la prueba más específica para la detección de *H. pylori*, así como conocer el perfil molecular de resistencia a nivel local de esta bacteria en la población pediátrica, con el fin de establecer novedosos métodos de diagnóstico y ruta de tratamiento amoldada a nuestro contexto, obteniendo así una mayor tasa de erradicación y disminuyendo consecuencias de infecciones crónicas por *H. pylori*; para ello se tendrán en cuenta información obtenida de historias clínicas, estableciendo relación entre diferentes métodos diagnósticos para la identificación de la infección, y métodos moleculares como la PCR (Reacción en Cadena de Polimerasa) para determinar la presencia de genes que confieran resistencia a antibióticos asociado a expresión de factores de virulencia, esperando además establecer un perfil sociodemográfico que nos permita relacionar condiciones asociadas a tener en cuenta a la hora disminuir la tasa de complicaciones a largo plazo, causadas por la infección crónica.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El *H. pylori*, es un patógeno universal que afecta más de la mitad de la población mundial, siendo la infección crónica más frecuente del mundo(1), la colonización por esta bacteria se ocasiona generalmente en la niñez, aun así sus complicaciones se relacionan con la cronicidad de la exposición a la infección, dentro de las implicaciones se encuentran patologías como la migraña abdominal, vómito cíclico, gastritis crónica(2), incluso se ha establecido como factor etiológico relacionado a patologías tan catastróficas como el cáncer gástrico asociado a tejido linfoide (MALT)(3), adicionalmente, existe la posibilidad de afecciones extra intestinales por daño de la pared vascular causado directamente por el agente infeccioso o indirectamente con la producción de mediadores inflamatorios(2).

A pesar de las graves consecuencias producidas por la infección por *H. pylori* y el esquema de tratamiento instaurando en la actualidad, en Colombia la población adulta tiene una incidencia 4.4 por cada 10.000 habitantes, la prevalencia de la infección en pacientes dispépticos es mayor a 80%(4), en niños se estima una frecuencia de aproximadamente 3 al 6 % en aquellos que han sido llevados a endoscopia digestiva superior (5).

Se han documentado consecuencia de tipo nutricional a largo plazo en poblaciones latinoamericanas, con una disminución en la tabla de crecimiento de los niños infectados con la bacteria, asociado a las condiciones de extrema pobreza y malas prácticas alimenticias (6). A nivel mundial son muchos los estudios que relacionan las afecciones infecciosas con ciertas condiciones socioeconómicas en grupos poblacionales. En cuando al contexto local, en la ciudad de Cartagena, tasa de desempleo a septiembre de 2012 fue de 9,7%, así, de cada 100 cartageneros, aproximadamente 10 están desempleados. El 26% de la población del Distrito de Cartagena vive con necesidades básica insatisfecha, por lo cual podremos concluir que existe el ambiente propicio para la diseminación de la infección.

Dentro del perfil epidemiológico de Cartagena se encuentra el cáncer gástrico como una de las 10 causas de mortalidad relacionadas con neoplasias, en el mismo boletín, se reportan hasta 6 brotes de enfermedades transmitidas por alimentos 213 caso estudiado se habla de hasta un 69.5% en casos de brotes reportados en Cartagena (7), sin embargo, no se establece una relación directa con el *H. pylori*.

Para el diagnóstico de la infección con *H. pylori* existen varios métodos que se pueden utilizar para detectar la presencia de esta bacteria: directos/invasivos, que requieren endoscopias y muestras de biopsia gástrica, están los indirectos/ no invasivos, como la prueba de urea en aliento y las pruebas serológicas. Sin embargo, varios autores coinciden(8), aunque todas son utilizadas en la actualidad, una sola prueba no es suficiente para el diagnóstico de la infección a excepción del cultivo, debido a que cada una presenta sensibilidad y especificidad variable de acuerdo a varios factores implicados, tanto con la variabilidad de la bacteria y factores del huésped como las características clínicas por eso se recomienda realizar dos pruebas para confirmar el diagnóstico(9).

La resistencia a antibacterianos es una problemática mundial de la que no está exenta *H. pylori*, La OMS ha alertado sobre tasas de resistencia de antibióticos de primera línea como la Claritromicina para tratamiento de infección por *H. pylori* en países desarrollados tales como Japón, estados unidos, España (5), con respecto a Colombia la tasa de resistencia varía según al antibiótico tenido en cuenta, con respecto al Metrodinazol con tasas de 97.6% (6), a la Amoxicilina se mostraron tasas de 20,5% y 9,5%(6, 7), teniendo en cuenta la Claritromicina se encontraron tasas de 15%(6, 10). Por lo tanto la alta prevalencia de la infección por *H. pylori*, las consecuencias producidas por este, agregado a la creciente resistencia, llevan a la necesidad de promover el conocimiento sobre el perfil de resistencia según el contexto geográfico, para la implementación del adecuado abordaje terapéutico, Sin embargo no existen suficientes estudios que incluyan población pediátrica para la determinación del patrón de sensibilidad en el país, de hecho a nivel local no existen

estudios, lo cual lleva a la necesidad de la realización de estos estudios, para así poder responder la siguiente pregunta problema.

¿Cuál es la técnica de diagnóstico más apropiada para la infección con *H. pylori* y determinar el perfil de resistencia del *H. pylori*, en población la infantil en Cartagena?

2. JUSTIFICACIÓN

La infección por *H. pylori* a ha sido catalogada como la infección crónica más prevalente a nivel mundial, siendo esta la causa de una gran variedad de cuadros clínicos tanto gastrointestinales como extragastrointestinales, con una mayor implicación de estas últimas en población pediátrica y no como se pensaba anteriormente que se trataba de una infección sintomática. Esto hace necesario la realización de múltiples estudios en esta población para conocer factores sociodemográficos, cuadros clínicos asociados, implicaciones patológicas y a su vez datos relacionados con la variabilidad genética atribuida al *H. pilory*, que se puedan ver implicados o relacionados en el establecimiento de nuevos esquemas de tratamiento.

Este estudio se hace factible dado que se cuenta con el servicio de gastroenterología pediátrica con la programación ocasional para la realización de esofagogastroduodenoscopia diagnóstica con el fin de evaluar entre otras cosas la presencia de lesiones, o signos de infección activa por *H. pylori* y a su vez la toma de muestras de mucosa gástricas para determinar por medio de estudio histopatológico la presencia de *H. pylori*. Así mismo la Universidad del SINU cuenta con equipos de última tecnología disponibles para este estudio tal como lo es el equipo de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

La importancia de este estudio deriva de la necesidad de determinar una epidemiología local tanto de prevalencia como su relación con factores sociodemográficos, y asociación con complicaciones clínicas. De igual forma dada las tasas crecientes de resistencia a nivel mundial reportadas por la OMS respaldan la necesidad de conocer el perfil local de resistencia y así poder determinar la mejor estrategia terapéutica en cada región.

Por otro lado, el impacto social y económico de esta infección se ha venido conociendo cada vez más, a la vez que se relaciona con patologías tan prevalentes

en la infancia como lo es la anemia crónica que a su vez impacta en el crecimiento y desarrollo cognitivo de cada uno de los niños infectados. Sin olvidar el ausentismo escolar por cuadros como dolor abdominal recurrente y la necesidad de exponer a los niños a terapias invasivas en ocasiones múltiples como lo es la esofagogastroduodenoscopia, incluyendo los riesgos inherentes a la sedación necesaria para la realización de dicho procedimiento. Esto de la mano del impacto económico que se genera por terapias a repetición, procedimientos diagnósticos cada vez más costosos para determinar respuesta a manejos empíricos que desconocen las tasas de sensibilidad o resistencia a las terapias utilizadas a nivel local.

3. OBJETIVOS

3. 1. OBJETIVO GENERAL

Establecer la concordancia diagnóstica entre el test de ureasa y hallazgo histopatológico de infección por *Helicobacter pylori*.

3. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar sociodemográficamente a la población sujeto de estudio.
- Identificar los esquemas de tratamiento previamente recibido por los sujetos de estudios.
- Describir los hallazgos histopatológicos obtenidos a partir de biopsias gástrica de los sujetos de estudios
- Identificar los pacientes positivos para *H. pylori* mediante el test de ureasa
- Relacionar las variables sociodemográficas con los hallazgos paraclínicos obtenidos en los sujetos de estudio
- Establecer la concordancia entre el test de ureasa y el reporte patológico de infección por *H. pylori* mediante el coeficiente Kappa.

4. MARCO TEÓRICO

4. 1. DESCRIPCIÓN TEÓRICA

4. 1. 1. GENERALIDADES

El *H. pylori* infecta aproximadamente al 50% de la población mundial, posicionándola como la infección bacteriana más común, el conocimiento sobre esta bacteria es importante en el abordaje pediátrico debido a que esta infección se adquiere en la niñez. Este Microorganismo es un bacilo pequeño (0.5 – 1 µm de ancho por 2.5 – 4 µm de largo), curvo, microaerófilo y gramnegativo(11).

Hasta la fecha, en todos los mamíferos estudiados se ha detectado la colonización por una o más especies de *Helicobacter*, siendo la *H. pylori* la especie más importante para el ser humano desde el punto de vista médico y puede considerarse el prototipo de este grupo de microorganismos gástricos. Las células del *H. pylori* son móviles, con un rápido movimiento en espiral y poseen múltiples flagelos polares, recubiertos por una vaina. Una característica bioquímica destacada de estos *Helicobacter* es su elevada producción de ureasa, la cual es un hexámero que consiste en subunidades de 61 y 28 kDa que son esenciales para su actividad y supervivencia al crear un microambiente alcalino.

Aunque el *H. pylori* es homogéneo en las características bioquímicas utilizadas en microbiología química incluida la positividad a la ureasa, oxidasa y catalasa, existe una amplia variación a nivel genético entre cepas, tanto en el contenido de genes como en las secuencias de nucleótidos de genes individuales. Se han determinado la secuencia genética completa de al menos 20 cepas diferentes de *H. pylori*. El ser humano puede estar colonizado al mismo tiempo por más de una cepa de *H. pylori*. A través de las mutaciones puntuales y la recombinación intergenómica e intragenómica el *H. pylori* es una de las más variadas especies de la biosfera humana. El estudio de la expresión de genes de virulencia como el gen Cag de una

cepa es pertinente para el riesgo de diversos desenlaces clínicos, ya que esta es una proteína secretada relacionada con el proceso fisiopatológico de enfermedades relacionadas con el *H. pylori*. En la mayoría de las regiones del mundo, en las poblaciones de *H. pylori* están presentes cepas tanto CagA+ como CagA-, lo que sugiere que la adquisición de esta región cromosómica por la bacteria es antigua(12).

4. 1. 2. MANIFESTACIONES CLINICAS

El desarrollo de gastritis sucede en la mayoría de pacientes con *H. pylori*, pero las complicaciones asociadas a la infección se desarrollan en pocos. La probabilidad estimada para el desarrollo de úlcera peptídica se estima entre 10% - 15%, mientras que para el desarrollo del cáncer gástrico es de menos de 1%, este hallazgo es especialmente veraz en la niñez, en los que la úlcera peptídica es considerada menos común que en adultos. Los niños no tienen sintomatología del todo específica para la infección por *H. pylori*, síntomas como epigastralgia, dolor abdominal difuso, pirosis retroesternal, sensación de plenitud precoz, halitosis, puede presentarse tanto en la fase aguda como crónica de la infección(13); otros como despertar nocturno con dolor abdominal, hematemesis, o vómitos recurrentes son sugestivos, pero no predictores de la infección. Dichos síntomas se presentan en el caso que una úlcera gástrica o duodenal se produzca, de otra forma la simple presencia de *H. pylori* es asintomática(11).

Esta presentación “asintomática” de la infección por *H. pylori* ha sido muy debatida en los últimos tiempos, debido a que se relaciona cada vez más con diferentes cuadros clínicos gastrointestinales tales como dispepsia funcional, tonsilitis crónica, reflujo gastroesofágico, diarrea crónica y disbiosis. Así mismo, se ha estudiado su relación con manifestaciones extragastrointestinales como anemia ferropénica refractaria, disminución en la tasa de crecimiento, desnutrición, y disminución de función cognitiva secundaria. Complicaciones que son justamente mucho más frecuentes en países en vías de desarrollo(13-16), abriendo así una nueva discusión

sobre el hecho de la necesidad o no de dar tratamiento en todo aquel paciente en quien se documente infección, o si se debe dar manejo de forma profiláctica.

4. 1. 3. DIAGNÓSTICO

La severidad de los síntomas lleva a tomar la determinación de realizar la endoscopia y biopsias, con el fin de identificar la causa de la sintomatología no específicamente para investigar la presencia de *H. pylori*. El gold estándar para el diagnóstico de *H. pylori* es la identificación en cultivos y la evaluación de muestras histopatológicas de biopsias gástricas. Aun así el cultivo no se lleva a cabo rutinariamente debido a la dificultad de su realización(17). Existen métodos no cruentos como el análisis serológico, prueba de aliento o análisis de antígeno fecal. Se son efectuados apropiadamente cada una de estas técnicas se asocia a una precisión diagnóstica que supera el 95%. Por otro lado para una detección rápida de *H. pylori*, pueden incubarse muestras de biopsia a 37 °C para examinarlas en busca de actividad preformada de ureasa. Tras incubación durante 1 hora el análisis tiene una sensibilidad del orden del 60% y a las 24 horas de más del 90%. También se ha desarrollado sondas de ADN y la reacción en cadena de polimerasa (PCR), pero en la actualidad estos métodos no se justifican desde el punto de vista clínico a menos que el genotipado de las cepas o el antibiograma sean más importantes como en los casos de investigaciones.

En individuos colonizados por *H. pylori* casi de forma generalizada se desarrollan respuestas séricas estables con títulos altos de inmunoglobulinas G, poco después de la adquisición inicial se observa la seroconversión de inmunoglobulina M, pero los valores se normalizan, tras la recidiva por un tratamiento insuficiente se observa de nuevo la seroconversión de inmunoglobulina M. Los individuos positivos para *H. pylori* también eliminan antígenos por las heces, este es un método relativamente no cruento de detectar la posibilidad y supervisar las respuestas terapéuticas. La actividad elevada de la ureasa de la bacteria también ha facilitado el desarrollo de pruebas de aliento, tras un ayuno previo los individuos reciben una comida que

contiene urea marcada con carbono – ^{13}C - 14, durante la hora siguiente se examina el aliento en busca de dióxido de carbono, el resultado se relaciona con el número de microorganismos. La negatividad 1-3 meses luego de finalizado el tratamiento indica erradicación(12).

4. 1. 4. TRATAMIENTO Y MECANISMOS DE RESISTENCIA

Respecto al tratamiento existen recomendaciones dadas por asociaciones internacionales como la ESPGHAN (European society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), indicando directrices para el abordaje terapéutico: en la presencia de *H. pylori* y ulcera peptídica, la erradicación es recomendada, cuando la infección del *H. pylori* es detectada por biopsia en la ausencia de ulcera peptídica, el tratamiento debe ser considerado, un abordaje de “test y tratamiento” no es recomendado en niños. En pacientes infectados en los cuales familiares de primer grado tienen cáncer gástrico, el tratamiento debe considerarse y para ello el régimen de erradicación de primera línea es: terapia triple con inhibidores de bomba de protones, amoxicilina más Claritromicina o Imidazoles, también sales de bismuto más amoxicilina e Imizadoles, la duración de la triple terapia debe ser entre 7 a 14 días, teniendo en cuenta tanto los costos, como los efectos adversos(18). Para la segunda línea se recomienda utilizar al menos 2 antibióticos distintos a los utilizados en la primera línea, se sugiere terapia triple con moxifloxacina, levofloxacina o cuádruple con bismuto si esto no fueron utilizados en la primea línea de tratamiento.

El uso de esta terapia triple para el tratamiento de *H. pylori*, se ha convertido en una práctica universal; sin embargo, datos recientes muestran que esta combinación de fármacos ha perdido eficacia y es ahora solo efectivo a un máximo del 70% de los pacientes. En zonas donde se evidencia resistencia a claritromicina, se recomienda el uso de sales de bismuto, dentro de la terapia cuádruple como primera línea en el tratamiento empírico. La otra alternativa es un tratamiento de segunda línea que incluye inhibidor de bomba de protones, levofloxacina y amoxicilina.

SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) específicos son la base molecular principal relacionada con la resistencia a antibióticos usados contra la infección de *H. pylori*. En el caso que la segunda línea de tratamiento falle, test para la identificación de la susceptibilidad microbiana, debe realizarse antes de instaurar el tratamiento. Mientras métodos fenotípicos representan el gold standart para estos test, pero la realización de cultivos es un método que representa dificultad para su ejecución, por lo tanto, se debe pensar en las alternativas como la identificación molecular de características que nos lleven a la identificación del perfil de resistencia(19).

Son variados los mecanismos de resistencia identificados para cada fármaco:

- Amoxicilina: es un antibiótico de espectro moderado, bactericida, betalactámico dentro de la familia de las penicilinas. El principal mecanismo que confiere la resistencia a amoxicilina, es la alteración de proteínas de enlace a penicilina (PBP, por su sigla en inglés), disminuyendo la permeabilidad de la membrana celular de la bacteria, otro mecanismo es la expresión de bombas de eflujo que expulsan el fármaco del espacio intracelular, en concomitancia con la presencia de genes *pbp1A*, contribuyen al mecanismo de resistencia. Se han identificado otras mutaciones que se relacionan con la resistencia son en *pbp2*, *helfC*, *hopC* y *hofH*.
- Claritromicina: es un bacteriostático, que inhibe la síntesis de bacteriana de proteínas revirtiendo el enlace a nivel de la subunidad ribosomal 50S. La subunidad 50S está compuesta de 23S ARN, 5S ARN, y proteínas de enlace a ARN. La resistencia a claritromicina es generalmente causada por puntos de mutación en el gen 23S ARNr. Estas mutaciones previenen la unión del macrólido a moléculas bacterianas.
- Metronidazol: es un antibiótico bactericida sintético. Esta prodroga es activada por la nitroreductasa en el citosol del microorganismo, produciendo un metabolito toxico. En el caso de la resistencia al metronidazol, se identificado la mutación en el gen *rdxA*. El gen codifica para compuestos

resistentes a la acción de la enzima activadora de la prodroga, por lo tanto, no ejerce su acción adecuadamente.

- Tetraciclina: Es un bactericida que inhibe la síntesis de proteínas, al unirse a la subunidad ribosomal 30S, la resistencia antibiótica ante este fármaco se debe a bombas de flujo en la membrana celular bacteriana que disminuyen la concentración intracelular del fármaco.
- Levofloxacin: mutaciones en el gen *gyrA*, que codifican para ADN girasas, se han identificado como regiones determinantes para la resistencia a quinolonas. Estudios han demostrado que la sitafloxacin podría ser una buena alternativa para este tipo de resistencia(20).

4. 2. ESTADO DEL ARTE (ANTECEDENTES)

La bacteria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) fue caracterizada y cultivada por primera vez en 1982 por Barry J. Marshall y Robin Warren como agente causal de ulcera péptica, revolucionando el entendimiento, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad ácido péptica(11, 21, 22), complementando el paradigma propuesto por el Doctor Correa en 1975 sobre la carcinogénesis gástrica(23), siendo así *H. pylori*, el primer patógeno bacteriano en ser clasificado como carcinógeno tipo I por la Agencia internacional para investigación en cáncer(21, 23); teniendo en cuenta que se trata de la infección más frecuente debido a que el *H. pylori* está presente en la mucosa gástrica de aproximadamente la mitad de la población mundial(21, 24-26), ha sido imperativo el desarrollo de nuevas tecnologías diagnósticas y así mismo nuevos esquemas de manejo, sin escatimar esfuerzos en el desarrollo de una posible vacuna para esta infección, aunque sin resultados alentadores hasta el momento(27), dejando el manejo antibiótico como única herramienta para el abordaje de la infección por *H. pylori*, impactando en la morbimortalidad causada por esta.

La resistencia a los medicamentos antimicrobianos es una de las principales causas de fracaso del tratamiento para *H. pylori* y es, en gran parte, responsable de

disminución en las tasas de erradicación. A pesar de los esquemas de manejo antibiótico biconjugados en los que se utiliza Amoxicilina en adición a Claritromicina o Metronidazol, se han reportado diferentes tasas de resistencia, dejando en evidencia la gran variabilidad genética que presentan las cepas de *H. pylori*. Diferentes mutaciones genéticas ya identificadas son las que confieren a este germen la resistencia, tales como el GEN *gyr-A* en el caso de las quinolonas, es el gen que codifica para 23S rRNA relacionado con el uso de la claritromicina, y el gen *rdxA* que genera resistencia a metronidazol, en cuanto a la amoxicilina al parecer se presenta por modificación de la PBP tipo I sin estar totalmente documentado este mecanismo(28-31). Como se evidencia con estos hallazgos, existen gran variedad de polimorfismos a nivel mundial lo que se traduce en tasas muy variables de resistencia según grupos etarios, ubicación geográfica y nivel de desarrollo de la población.

En este contexto se han realizado múltiples estudios en cuanto a la determinación de incidencia de infección por *H. pylori*, así como su resistencia a los diversos esquemas de manejo. En Estados Unidos el estudio HARP realizó 347 aislamientos de *H. pylori* en pacientes dentro de un rango de edad entre los 3 y 94 años, el cual reportó una resistencia a claritromicina del 13%, al metronidazol del 25% y a la amoxicilina de tan solo el 1%(31). En Europa Francis Megraud y colaboradores realizaron un estudio desde abril del 2008 a junio del 2009 con pacientes provenientes de 18 países, donde se aisló *H. pylori* en 2204 de ellos, reportando resistencia del *H. pylori* a la claritromicina en el 31,8% de los niños; en el caso del metronidazol fue del 25,7%, y para la amoxicilina la tasa de resistencia fue inferior al 1%; llamando la atención las diferencias geográficas al evidenciar una resistencia a claritromicina <10% en países de la región nórdica en comparación con una resistencia >20% en países de la región sur de Europa(32). En una cohorte de 577 pacientes en Nigeria, de los que solo el 2,2% eran menores de 20 años, encontró una prevalencia del 37,5% de la infección por *H. pylori* con una alarmante cifra del 99,1% de resistencia al metronidazol, 33,3% a la amoxicilina y paradójicamente solo un 14,4% de resistencia a claritromicina; mostrando claramente un perfil de

resistencia totalmente diferente a lo reportado en Estados Unidos y Europa(33). En estudios iraníes se reporta una prevalencia de infección por *H. pylori* del 54%, adicionalmente en julio del presente año el Dr. Shima Mahmoudi y colaboradores publican una serie de 32 aislamientos en pacientes entre los 3 y 16 años de edad, reportando unas tasas de resistencia para amoxicilina, metronidazol y claritromicina del 53%, 62,5% y 22% respectivamente(34); en esta misma fecha el Dr. Farzad Khademi publica un meta-analisis mostrando una prevalencia global en Iran de resistencia a claritromicina del 14,7% sin asociación importante entre sexo o grupo etario(35).

En Latinoamérica, México realizó estudio a 144 pacientes del estado Guerrero, analizando del perfil de resistencia mediante PCR (Reacción en cadena de la polimerasa), que mostró una tasa de resistencia del *H. pylori* a claritromicina del 17.8%, aunque dicho estudio solo tomo en cuenta la población adulta(36); en Argentina se realizó un estudio entre julio del 2013 y diciembre del 2015 realizando 378 biopsias gástricas realizadas a pacientes mayores de 15 años, de las que lograron aislamiento de *H. pylori* en 112 muestras (29,6%) aunque desafortunadamente solo lograron realizar análisis de sensibilidad en 30 de estos aislamientos, dificultando así la adecuada representatividad de este estudio, sin embargo reportan 17% de resistencia a claritromicina, 37% para el metronidazol y una sensibilidad del 100% en el caso de la amoxicilina(37). En Colombia en el 2003 el Dr. Luis Bravo realiza una publicación de prevalencia de *H. pylori* en Colombia con pacientes de todos los grupos etarios, arrojando datos realmente preocupantes con cifras superiores al 60% en ciudades como Bogotá, Pasto, Cali y Cartagena; esta última registrando un estudio del año 1990 con 54 pacientes a quienes se les realizo análisis histológico y prueba de catalasa con positividad del 100% de los casos para infección por *H. pylori*. Así mismo se realiza un estudio de 6559 informes patológicos donde se hacía mención de la presencia o no de la bacteria durante el año 1997 en 16 ciudades, encontrándose representantes de cada una de las 5 regiones del país. Encontrando una prevalencia global del 69,1%(38). Más recientemente en el 2012 se publicó un estudio realizado en Bogotá a 447 niños

entre los 4 y 13 años de edad, reportando una prevalencia del 74,3%, sin realizar estudio al perfil de resistencia en dicha población(39). De esta forma vemos que el *H. pylori* ha sido una bacteria globalmente estudiada debido a las consecuencias relacionadas con esta, el fracaso terapéutico es una problemática actual, que vemos a diario, por lo tanto el conocimiento acerca del perfil de resistencia en los diferentes escenarios, nos lleva a realizar un mejor abordaje terapéutico, en el caso de Cartagena los estudios realizados tuvieron como población individuos adultos, teniendo en cuenta las variables fisiológicas, anatómicas y hábitos de la población pediátrica, nace la necesidad de explorar el perfil de resistencia en esta población.

4. 3. MARCO LEGAL (ASPECTOS ÉTICOS)

Según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 esta investigación se clasifica como investigación con riesgo mínimo, ya que a los pacientes se les extrajo muestras adicionales de mucosa gástrica, durante la realización de esofagogastroduodenoscopia previamente indicada por gastroenterólogo pediatra tratante, debido una condición clínica subyacente. sin que esto conlleve algún riesgo adicional a dicho procedimiento. Para ello se contó previamente con la firma de un consentimiento informado por parte de los padres o tutores de los menores.

Además, se ajustó a las normas en materia de investigación científica en seres humanos, de acuerdo a La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial adoptada en la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia 1964, enmendada en la 59ª Asamblea General Seúl, Corea, Octubre 2008 y por ende el código de Núremberg de 1947.

5. METODOLOGÍA

5. 1. TIPO DE DISEÑO

Observacional analítico de concordancia diagnóstica.

5. 2. POBLACIÓN

5. 2. 1. Población Marco o referencia

Pacientes pediátricos con síntomas dispépticos, a quienes se les realice esofagogastroduodenoscopia en la ciudad de Cartagena.

5. 2. 2. Población de estudio

Pacientes pediátricos con síntomas dispépticos, a quienes se les realice esofagogastroduodenoscopia en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja.

5. 2. 3. Población sujeto de estudio

Pacientes pediátricos con síntomas dispépticos, a quienes se les realice esofagogastroduodenoscopia en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de Cartagena, en el periodo comprendido entre febrero y abril de 2018 y que cumplan los siguientes criterios de selección:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes en edad pediátrica (<18 años)
- Pacientes en quienes padres o tutores den consentimiento informado
- Pacientes con sintomatología dispéptica (pirosis, epigastralgia, sensación de plenitud precoz, halitosis, vomito o reflujo gastroesofágico, hemorragia gastrointestinal)
- Pacientes a quienes durante la realización de procedimiento (esofagogastroduodenoscopia) ordenado por sintomatología diferente a la descrita previamente, a criterio de gastroenterólogo pediatra tratante, presente lesión sugestiva de infección por *H. pylori*

Criterios de Exclusión:

- Pacientes en estado crítico (enfermedad en etapa terminal, requerimiento de ventilación mecánica invasiva, pacientes en UCI, inmunodeficiencias)
- Pacientes bajo tratamiento antibiótico dentro de los 30 días antes a la toma de muestra y/o inhibidor de bomba de protones en los 15 días previos.
- Cirugías gástricas previas

5. 3. MUESTRA Y MUESTREO

El presente estudio no realizo cálculo de la muestra ni utilizo técnica de muestreo debido a que se tomó como población todos los pacientes que cumplieran los criterios de selección en el periodo de estudio.

5. 4. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Código	Variable	Definición	Tipo	Categorías	Rango
CDEMO1 Edad	Edad	Tiempo de vida en años de cada paciente teniendo en cuenta la fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	No aplica	0-18
CDEMO2 Sexo	Sexo	Condición orgánica que diferencia hombres de mujeres	Cualitativa nominal	Masculino Femenino	NA
CDEMO3 Escol	Escolaridad	Grado escolar más alto alcanzado	Cualitativa ordinal	Ninguno Primaria completa Primaria incompleta Secundaria completa Secundaria incompleta Técnico completa Técnico incompleta Universitario completa Universitario incompleta	NA
CDEMO4 Residencia	Residencia	Barrio de Cartagena en el cual la paciente vive	Cualitativa nominal categórica	Depende de los hallazgos en la encuesta	NA
CDEMO5 Estrato	Estrato	Nivel socioeconómico de la zona de residencia	Cualitativa ordinal	1 2 3 4 5	1-5
TRAT1Hp	Tratamiento <i>H. pylori</i>	Tratamiento recibido previamente contra <i>H. pylori</i>	Cualitativa nominal categórica	Depende de los hallazgos en la encuesta	NA

Código	Variable	Definición	Tipo	Categorías	Rango
TRAT2Atb	Tratamiento Antibiótico	Uso de antibióticos en el último mes por cualquier causa	Cualitativa nominal	Si No	NA
TRAT3IBP	Inhibidor de Bomba de Protones	Haber recibido IBP en los últimos 15 días	Cualitativa nominal	Si No	NA
REP1UREA	Test de Ureasa	Resultado Test de Ureasa	Cualitativa nominal	Positiva Negativa	NA
REP2END	Reporte de Endoscopia	Hallazgos endoscópicos en mucosa gástrica	Cualitativa nominal categórica	Depende de los hallazgos en el procedimiento	NA
REP3PAT	Reporte de Patología	Reporte de hallazgos de mucosa gástrica en patología	Cualitativa nominal categórica	Depende de los hallazgos en el estudio	NA
REP4PATHp	Reporte de Patología	Hallazgo de <i>H. pylori</i> en estudio de patología.	Cualitativa nominal	Positiva Negativa	NA

CDEMO: Característica Demograficas

TRAT: Tratamientos Recibidos

REP: Reportes de procedimientos y estudios

5. 5. TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

5. 5. 1. Fuentes

Fuentes de recolección de Información: se usarán fuentes primarias y secundarias

Primaria: muestras histopatológicas de mucosa gástrica

Secundaria: Historias clínicas de pacientes

5. 5. 2. Fases

Procedimiento de Biopsia:

A los padres o tutores legales de los pacientes que según la programación de salas de cirugía del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja para realización de esofagogastroduodenoscopia, que cumplan con los criterios, se les explicará la metodología del estudio y leerá de forma completa el texto del consentimiento informado (anexo B). A lo que previa respuesta afirmativa y firma del mismo, a cargo de un residente de pediatría o estudiantes de pregrado de medicina de la Universidad del Sinú seccional Cartagena, capacitados previamente para diligenciar el cuestionario, se realizará el registro de todas las variables de interés y la información se consignará en el Formato Único de Recolección de Datos, diseñado para el estudio validado anteriormente (anexo A).

Dicho documento será entregado a Gastroenterólogo pediatra junto con recipiente estéril con medio de transporte para depósito de muestra de mucosa por duplicado de cuerpo y antro gástrico; así como para diligenciamiento de hallazgos endoscópicos y test de ureasa. Los datos apuntados en el cuestionario serán almacenados en un archivo físico y digital, serán de completa confidencialidad entre los investigadores y los responsables legales de los niños y solo tendrán acceso a ella las personas mencionadas de acuerdo con las leyes colombianas y a las Buenas Prácticas Clínicas en investigación.

Al término de cada jornada de procedimientos se procederá con transporte de las muestras recolectadas siendo conservadas en caldo infusión cerebro corazón (BHI) almacenadas en refrigeración, debidamente rotuladas y relacionadas con su encuesta y consentimiento respectivo, al laboratorio de microbiología de la Universidad del SINU sede Santillana para almacenamiento, codificación de cada muestra y procesamiento inmediato para análisis molecular.

Métodos moleculares:

Extracción de ADN: El ADN genómico total se aislará de las muestras de biopsias, utilizando el kit DNeasy Blood and Tissue (QIAGEN, Valencia CA) siguiendo instrucciones de la casa comercial. La purificación y concentración del ADN será determinada por espectrometría utilizando el equipo Espectroni (Thermo Scientific).

PCR de *Helicobacter pylori*

La confirmación de *Helicobacter pylori* se realizará una PCR convencional empleando un par de cebadores Hp1 y Hp2 (tabla 1) dirigido al gen 16 rRNA, realizando unas modificaciones al protocolo propuesto por Chisholm et al 2001. La mezcla de reacción tendrá un volumen final de 25µl contendrá 5µl de ADN, 0,4 µM de cada cebador y la master mix Thermo mix 2X. La reacción será llevada a cabo en un termociclador con los siguientes ciclos de amplificación 1 ciclo de 95°C por 5 minutos, seguido de 35 ciclos de 30 segundos cada uno: 1 ciclo de 95°C, 1 ciclo de

60°C, 1 ciclo de 72°C y un ciclo de extensión final de 72°C por 5 minutos, los productos de la PCR serán visualizado en electroforesis en gel de agarosa al 2%.

Detección de mutaciones del gen asociados a resistencia a Claritromicina: La detección de las mutaciones puntuales del gen asociado a la resistencia a Claritromicina, se realizará una PCR en tiempo real con un volumen final de 9 µl utilizando el juego de cebadores HP23s dirigidos al gen 23 sRNA y la sonda SYBR Green (Tabla 1) la PCR se realizará como se describió anteriormente, pero con la modificación de que la etapa de amplificación se aumentó para incluir 75 ciclos.

6. RESULTADOS

En el periodo de estudio se identificaron 15 pacientes con síntomas dispépticos, que cumplieron con los criterios de selección y sus representantes legales aceptaron la participación en el estudio. La mediana de edad fue de 11 años con rango intercuartílico (RIC) entre 9 y 15 años, el 53,3% de la muestra fueron de sexo femenino, siendo el 86,7% residentes de Cartagena con igual proporción de estrato 1, la mediana de peso de los pacientes fue de 30 Kg (RIC: 22 - 45), Tabla 2.

Dentro de los antecedentes relevantes se encontró en un 66,7% historia de tratamiento previo para *H. pylori* siendo el esquema más utilizado el uso de Metronidazol solo con 20%, seguido de terapia triconjugada con Amoxicilina + Claritromicina + Metronidazol en 13,3%, con igual proporción se usó la Amoxicilina + Claritromicina. Otros tratamientos realizados en el último mes incluyen el uso de inhibidores de bomba de protones en 46,7% y otros antibióticos en 13,3%. El resultado de los paraclínicos mostró una positividad del Test de ureasa en 66,7%, por su parte la endoscopia mostró una hiperemia antral en el 93,3% siendo de tipo irregular nodular en el 66,7% y regular en el 26,7%, en el 6,7% se reportó gastritis antral. El resultado histopatológico mostró gastritis crónica en todas las muestras siendo de actividad inflamatoria leve, moderada y severa en el 60%, 26,7% y 13,3% respectivamente, los cambios histopatológicos fueron atribuidos al *H. pylori* en el 46,7% de las biopsias, Tabla 3.

La comparación entre los resultados del test de Ureasa y la identificación histopatológica de cambios por *H. pylori*, mostró dentro de las propiedades diagnósticas una sensibilidad del 80% (IC 95%: 44,22 – 96,46), especificidad 60% (IC 95%: 17,04 – 92,74) y finalmente un índice de concordancia Kappa de 0,400 (IC 95%: -0,104 – 0,904), $p=0,1222$, Tabla 4.

7. DISCUSIÓN

La infección por *H. Pylori* está asociada fuertemente al estado socioeconómico deficiente, definido por la ocupación, hacinamiento, nivel de ingreso familiar, lo cual podemos evidenciar como tendencia en el presente estudio a pesar de contar con una muestra reducida, dado que el 86,7% pertenecen a estrato 1, entre quienes se encuentran el 100% de los pacientes infectados con *H. pylori*, datos que se correlacionan con lo descrito por el Dr. Fuccio L, en 2010, manifestando que la prevalencia de infección por *H. pylori* ha venido decreciendo en países con alto nivel socioeconómico(40). De igual forma el Dr. Hanafi MI, Mohamed en 2013 publicó resultados de análisis de 456 pacientes de diversas edades con seroprevalencia en el 28,3% de ellos siendo 17% menores de 20 años. Estableciendo como principales factores de riesgo para infección por *H. pylori* el vivir en área rural, bajo nivel socioeconómico, uso de tanques para almacenar agua y bajo consumo de vegetales entre otros, problemáticas bien conocidas en nuestro medio(41).

En Colombia el cáncer gástrico es la principal causa de mortalidad por cáncer y la 4 neoplasia más frecuente, en 2013(42). Ghasemi-Kebria y cols, analizaron zonas de alto y bajo riesgo para cáncer gástrico en Iran, encontrando asociación entre la infección infantil por *H. pylori* y el riesgo de cáncer gástrico(43). Partiendo de los datos de este estudio que muestra una prevalencia de infección del 66,7% nos encontramos en una zona de alto riesgo para cáncer gástrico, lo que conlleva una necesidad de políticas dirigidas a esta población. Datos muy cercanos a los encontrados por la Dra. Maria Bohorquez y colaboradores con una prevalencia del 73% en niños escolares en Bogotá(38), al igual que los datos obtenidos por el Dr. Bravo publicados en el 2003 reportando una prevalencia para infección por *H. pylori* en población general de Cartagena del 70,6% y para Colombia del 69,1%(37).

6 de los pacientes fueron tratados con esquemas que incluyen metronidazol como antibioticoterapia de base, sin tener en cuenta que desde 1998 por el Dr. Gutierrez muestra tasa de resistencia al metronidazol del 86%(44), ratificado en el 2009 por

el Dra. Adalucy Alvarez con resistencia del 88%(45), aunque hay que tener en cuenta que la mayoría de estos estudios han sido realizados en población adulta y en latitudes diferentes a costa caribe, refleja aún más la necesidad de la realización de estudios en aras de determinar una epidemiología local con perfiles de resistencia con el fin de realizar tratamientos dirigidos y acordes a nuestra población para disminuir tasas de fallos terapéuticos e incrementos en tasas de resistencia, y así poder disminuir el riesgo de las lesiones y consecuencias ya descritas en el presente escrito.

Así mismo se realizó el índice de concordancia kappa, obteniendo un valor bajo, así como de especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y negativo lo cual difiere de lo reportado en la bibliografía, esto debido al bajo número de muestra.

8. CONCLUSIONES

La infección por *H. pylori* es un problema de salud pública en Colombia, presentando una alta tasa de prevalencia que a su vez está íntimamente relacionada con el nivel socioeconómico de la población. Dado que esto nos cataloga como una región de alto riesgo para cáncer gástrico, entidad relacionada a su vez con procesos infecciosos crónicos que se inician en gran parte desde la edad pediátrica. En el presente estudio no se logró correlacionar el estudio de test de ureasa con los hallazgos histopatológicos de infección por *H. pylori* debido al número reducido de muestra, por lo que se requiere ampliación de la misma para lograr establecer o descartar esta concordancia, con el fin de establecer diagnóstico más oportuno y por ende un inicio de tratamiento de forma más temprana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trespalcios AA, Otero Regino W, Mercado Reyes M. Helicobacter pylori resistance to metronidazole, clarithromycin and amoxicillin in Colombian patients. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2010;25(1):31-8.
2. Erjaee A, Haghighat M, Ataollahi M, Daneshbod Y. Is Helicobacter pylori infection a risk factor for childhood periodic syndromes? *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2015;2(1):19-23.
3. Eck M, Schmausser B, Haas R, Greiner A, Czub S, Muller-Hermelink H. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with Helicobacter pylori strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1482-6.
4. Moncayo JI, Santacruz JJ, Álvarez AL, Franco B, López MA, Ángel A, et al. Comparación de métodos diagnósticos en la infección por Helicobacter pylori en Quindío, Colombia. 2006.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut*. 2012;61(5):646-64.
6. Yepes CA, Rodríguez Varón A, Ruiz Morales Á, Ariza B. Resistencia antibiótica del Helicobacter pylori en el hospital Universitario San Ignacio de Bogotá. *Acta Médica Colombiana*. 2008;33(1).
7. Vasquez A, Valdez Y, Gilman R, McDonald J, Westblom T, Berg D, et al. Metronidazole and clarithromycin resistance in Helicobacter pylori determined by measuring MICs of antimicrobial agents in color indicator egg yolk agar in a miniwell format. The Gastrointestinal Physiology Working Group of Universidad Peruana Cayetano Heredia and the Johns Hopkins University. *Journal of clinical microbiology*. 1996;34(5):1232-4.
8. Talebi Bezmin Abadi A. Diagnosis of Helicobacter pylori Using Invasive and Noninvasive Approaches. *Journal of Pathogens*. 2018;2018.
9. Zúñiga-Noriega JR, Bosques-Padilla FJ, Pérez-Pérez GI, Tijerina-Menchaca R, Flores-Gutiérrez JP, Garza HJM, et al. Diagnostic utility of invasive tests and serology for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in different clinical presentations. *Archives of Medical research*. 2006;37(1):123-8.
10. Henao Riveros SC, Quiroga A, Martínez Marín JD, Otero Regino W. Resistencia primaria a la claritromicina en aislamientos de Helicobacter pylori. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2009;24(2).
11. Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Hotez PJ, Steinbach WJ. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases: Elsevier; 2019.
12. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Infecciones en pacientes quirúrgicos: Elsevier Health Sciences Spain; 2015.

13. Pacifico L, Anania C, Osborn JF, Ferraro F, Chiesa C. Consequences of *Helicobacter pylori* infection in children. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(41):5181.
14. Queiroz DM, Rocha AM, Crabtree JE. Unintended consequences of *Helicobacter pylori* infection in children in developing countries: iron deficiency, diarrhea, and growth retardation. *Gut Microbes*. 2013;4(6):494-504.
15. Łaszewicz W, Iwańczak F, Iwańczak B, Annabhani A, Bała G, Bąk-Romaniszyn L, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Polish children and adults depending on socioeconomic status and living conditions. *Advances in medical sciences*. 2014;59(1):147-50.
16. Nicolas K, Patrick B, Josette R. *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter*. 2017;22(S1):e12414.
17. Long SS, Prober CG, Fischer M. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases E-Book: Elsevier Health Sciences*; 2017.
18. Otero W, Trespacios AA, Otero L, Vallejo MT, Torres Amaya M, Pardo R, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2015;30(1).
19. Vianna JS, Ramis IB, Ramos DF, VON GROLL A, Silva PEAd. Drug resistance in *Helicobacter pylori*. *Arquivos de gastroenterologia*. 2016;53(4):215-23.
20. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park J, Crowe S, et al. the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(4):514-33.
21. CAMPUZANO G. *Helicobacter pylori*, de la gastritis al cáncer gástrico. Editorial EDIMECO SA Edición. 2008.
22. Humans IWGotEoCRt. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Ingested nitrate and nitrite, and cyanobacterial peptide toxins. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2010;94:v.
23. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *The Lancet*. 1975;306(7924):58-60.
24. Otero Regino W, Gómez MA, Castro D. Carcinogénesis gástrica. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2009;24(3).
25. Mitchell H. The epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastrointestinal Disease and Helicobacter pylori: Springer*; 1999. p. 11-30.
26. Breuer T. The epidemiology of *H. pylori*-associated gastrointestinal diseases. *The immunobiology of H pylori from pathogenesis to prevention*. 1997:1-14.
27. Forman D, Coleman M, De Backer G, Elder J, Møller H, Da Motta LC, et al. Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut*. 1993;34(12):1672-6.
28. F. G. Vacunas contra *Helicobacter pylori*: ¿ una alternativa con impacto global contra el cáncer gástrico? . *Revista Costarricense de Salud Pública*. 2002;11(21):32-26.
29. Cisneros Moreno SJ. Mecanismos de resistencia de *Helicobacter pylori* a los antibióticos amoxicilina, claritromicina, levofloxacina y metronidazol: Facultad de Ciencias; 2009.

30. Duck WM, Sobel J, Pruckler JM, Song Q, Swerdlow D, Friedman C, et al. Antimicrobial resistance incidence and risk factors among *Helicobacter pylori*-infected persons, United States. *Emerging infectious diseases*. 2004;10(6):1088.
31. Aguilera-Correa JJ, Urruzuno P, Barrio J, Martinez MJ, Agudo S, Somodevilla A, et al. Detection of *Helicobacter pylori* and the genotypes of resistance to clarithromycin and the heterogeneous genotype to this antibiotic in biopsies obtained from symptomatic children. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2017;87(2):150-3.
32. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl A, et al. 853 *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gastroenterology*. 2012;142(5):S-146.
33. Mahmoudi S, Mamishi S, Banar M, Valian SK, Bahador A, Najafi M, et al. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* strains isolated from Iranian children: High frequency of A2143G point mutation associated with clarithromycin resistance. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2017;10:131-5.
34. Khademi F, Sahebkar AH, Vaez H, Arzanlou M, Peeridogaheh H. Characterization of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2017;10:171-8.
35. Alarcón-Millán J, Fernández-Tilapa G, Cortés-Malagón EM, Castañón-Sánchez CA, De Sampedro-Reyes J, Cruz-del Carmen I, et al. Clarithromycin resistance and prevalence of *Helicobacter pylori* virulent genotypes in patients from Southern México with chronic gastritis. *Infection, Genetics and Evolution*. 2016;44:190-8.
36. Pereyra LdV, Ipiña RCG, Berruezo FA, Amieva CA, García ME, Bottiglieri MT. Sensibilidad a los antimicrobianos de aislamientos de *Helicobacter pylori* aislados de lesiones gástricas. *Revista Argentina de Microbiología*. 2017;49(2):153-7.
37. Bravo LE, Cortés A, Carrascal E, Jaramillo R, García LS, Bravo PE, et al. *Helicobacter pylori*: patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. *Colombia Médica*. 2003;34(3):124-31.
38. Bohórquez MS, Liévano MC, Campuzano G, Bolívar T, Rozo A. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en escolares: factores nutricionales y socio-culturales en Bogotá. *Pediatría*. 2012;45(2):81-93.
39. Bado I, Garcia V, Robino L, Cordeiro N, Seija V, Vignoli R. Principales mecanismos de resistencia antibiótica.
40. Fuccio L, Eusebi LH, Bazzoli F. Gastric cancer, *Helicobacter pylori* infection and other risk factors. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2010;2(9):342.
41. Hanafi MI, Mohamed AM. *Helicobacter pylori* infection: seroprevalence and predictors among healthy individuals in Al Madinah, Saudi Arabia. *The Journal of the Egyptian Public Health Association*. 2013;88(1):40-5.
42. Guzmán JJT, Mayor JDA, Rico MM, Contreras LB, Tamayo SG, Leonardi F, et al. Carga de enfermedad en años de vida ajustados por discapacidad del cáncer gástrico en Colombia. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2017;32(4):326-31.

43. Ghasemi-Kebria F, Ghaemi E, Azadfar S, Roshandel G. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection among Iranian children. Arab Journal of Gastroenterology. 2013;14(4):169-72.
44. Gutiérrez O, Otero W. Resistencia de *Helicobacter pylori* al metronidazol en Colombia. Rev Col Gastroenterol. 1998;12:31-5.
45. Álvarez A, Moncayo JI, Santacruz JJ, Corredor LF, Reinoso E, Martínez JW, et al. Resistencia a metronidazol y claritromicina en aislamientos de *Helicobacter pylori* de pacientes dispépticos en Colombia. Revista médica de Chile. 2009;137(10):1309-14.

TABLAS

Tabla 1. Secuencia de cebadores y sondas

<i>Gen Blanco</i>	<i>Secuencia del cebador</i>	<i>Amplicon</i>	<i>Referencia</i>
16S rRNA	HP16s-1 CTG GAG AGA CTA AGC CCT CC	110pb	Chisholm et al 2001
	HP16s-2 ATT ACT GAC GCT GAT TGT GC		
23S rRNA	23F 23S rRNA (14) CAA CCA GAG ATT CAG TGA AA		Chisholm et al 2001
	23R 23S rRNA GTG CTA AGT TGT AGT AAA GGT		
	Sonda 23Pr 23S rRNA Cy5-GGC AAG ACG GAA AGA CCC-biotin		

Tabla 2. Características generales de los pacientes de estudio

	N	%
Edad Me (RIC)	11 (9 - 15)	
Sexo		
F	8	53,3
M	7	46,7
Residencia Cartagena	13	86,7
Estrato		
1	13	86,7
2	1	6,7
3	1	6,7
Peso Kg Me (RIC)	30 (22 - 45)	

Tabla 3 Antecedentes de tratamiento previo y hallazgos paraclínicos

	N	%
Tratamiento previo para HP	10	66,7
Metronidazol	3	20,0
Amoxicilina + Claritromicina + Metronidazol	2	13,3
Amoxicilina + Claritromicina	2	13,3
Amoxicilina + Metronidazol	1	6,7
Amoxicilina	1	6,7
ND	1	6,7
Tratamiento farmacológico en el último mes		
IBP	7	46,7
Antibióticos	2	13,3
Test de ureasa		
Positiva	10	66,7
Negativa	5	33,3
Hallazgo endoscópico		
Hiperemia Antral Irregular	10	66,7
Hiperemia Antral Regular	4	26,7
Gastritis antral nodular	1	6,7
Hallazgo patológico		
Gastritis crónica leve	9	60,0
Gastritis crónica moderada	4	26,7
Gastritis crónica Severa	2	13,3
Identificación de HP por patología	10	66,7

Tabla 4 Propiedades diagnósticas del Test de Ureasa y concordancia diagnóstica para identificación de *Helicobacter pylori* comparado con patología

		Patología		
		Positivo	Negativo	
Test de Ureasa	Positivo	8	2	10
	Negativo	2	3	5
		10	5	15

Parámetro	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
Prevalencia de la enfermedad	66.67%	38.69%	87.01%
Pacientes correctamente diagnosticados	73.33%	44.83%	91.09%
Sensibilidad	80.00%	44.22%	96.46%
Especificidad	60.00%	17.04%	92.74%
Valor predictivo positivo	80.00%	44.22%	96.46%
Valor predictivo negativo	60.00%	17.04%	92.74%
Cociente de probabilidades positivo	2.00	0.65	6.11
Cociente de probabilidades negativo	0.33	0.08	1.39
Índice Kappa	0,400	-0,104	0,904

ANEXOS

Anexo A. Formato de recolección de datos

DETECCIÓN DE GENES DE RESISTENCIA MTX (rdxA and frxA) y CLA (S23RNA) EN Helicobacter pylori EN POBLACION PEDIATRICA DE CARTAGENA DE INDIAS											
Fecha											
Nombre del Paciente:											
Fecha de nacimiento:											
Ciudad de Residencia:				Barrio:							
Identificación:				Teléfono:							
EPS:				Estrato:		1	2	3	4	5	6
Escolaridad:			SEXO:	M	F	Peso (Kg):		Talla (cm):			
Institución Educativa:											
Nivel de Hemoglobina:		Hematocrito:			Fecha de Hemograma:						
Ha recibido hierro en los últimos 3 meses:				SI	NO						
Ha recibido tratamiento previo para Helicobacter pylori:				SI	NO						
Que medicamentos recibió:		METRONIDAZOL:		SI	NO	CLARITROMICINA:		SI	NO		
		BISMUTO:		SI	NO	LEVOFLOXACINO:		SI	NO		
		AMOXICILINA:		SI	NO	IBP:					
Cuánto tiempo duró el tratamiento:			10 días	14 días	Hace cuánto lo recibió:						
Ha tomado IBP en los últimos 2 meses, cual:				SI	NO	Hace cuánto lo suspendió:					
Recibió otros antibióticos en los últimos 60 días:				SI	NO	Cuáles y por cuánto tiempo:					
Hallazgos en la EVDA:											
TEST DE UREASA:		P	N								
Reporte de Patología:		Número de caso:									

Anexo B. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a los participantes en esta investigación con una clara explicación de la naturaleza de la misma, así como de su rol en ella como participantes. Está dirigido a los padres o tutores de los menores, pacientes del Dr. Rodrigo de Vivero (gastroenterólogo pediatra) a quienes se les realizará esofagogastroduodenoscopia diagnóstica por sintomatología dispéptica y/o hemorragia gastrointestinal alta, y que se les invitará a participar de la investigación **“DETECCIÓN DE GENES DE RESISTENCIA MTX (rdxA and frxA) y CLA (S23RNA) EN *Helicobacter pylori* EN POBLACION PEDIATRICA DE CARTAGENA DE INDIAS”**.

La presente investigación es conducida por el Dr. Cesar Augusto Mendieta Patiño, Residente de Pediatría de tercer año Universidad del SINU, bajo la supervisión del Dr. Rodrigo de Vivero como gastroenterólogo pediatra, docente de la universidad y así mismo, tutor disciplinario de esta investigación.

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder preguntas en una entrevista (o completar una encuesta). Esto tomará aproximadamente 5 minutos de su tiempo. La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. Tanto si elige participar o no, continuarán todos los servicios que reciba en esta institución y nada cambiará. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus respuestas al cuestionario serán codificadas usando un número de identificación y, por lo tanto, serán anónimas.

El *Helicobacter pylori* es el causal de la infección crónica más frecuente a nivel mundial, puede llegar a estar presente en 1 de cada 2 personas. Esta infección puede pasar inadvertida al no producir sintomatología en algunos casos, o puede presentar sintomatología poco específica como lo es la epigastralgia urente (sensación de ardor en la parte alta del abdomen), sensación de plenitud precoz (se llena con poca comida), halitosis (mal aliento), pirosis retroesternal (ardor en la mitad del pecho), entre otros. La infección crónica por esta bacteria está relacionada con patologías como la gastritis aguda y crónica, las úlceras gastroduodenales y el adenocarcinoma gástrico.

El presente estudio tiene como objetivo la detección de genes de resistencia a antibacterianos, así como los genes de virulencia, de la bacteria *Helicobacter pylori* (relacionada con patologías como gastritis aguda y crónica, úlcera gástrica entre otras), mediante técnicas de biología molecular, como lo es la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. Esto con el fin de determinar si en nuestro medio

es adecuado continuar con los tratamientos antibióticos convencionales contra esta bacteria, y así mismo determinar si la cepa más frecuente en nuestro medio expresa factores de virulencia (“agresividad”).

A su hijo(a) se le realizará un esofagogastroduodenoscopia diagnóstica, la cual fue ordenada previamente en consulta de gastroenterología pediátrica, según el criterio médico por la sintomatología presentada al momento de la consulta o como parte de seguimiento de una patología de base ya diagnosticada. Durante este procedimiento se le realizará la toma de una muestra de mucosa gástrica para realización de la prueba de catalasa (método diagnóstico para *H. pylori*), así como envío de la misma a estudio histopatológico. Al contar con su aprobación, se tomará una muestra adicional para realizar el estudio molecular que hemos mencionado anteriormente. Cabe aclarar que la toma de dicha muestra no acarreará riesgo adicional al procedimiento diagnóstico previamente autorizado por usted, ni conllevará a intervenciones o exploraciones adicionales.

Si usted acepta la participación en este estudio recibirá como beneficio, la entrega del resultado del análisis de la muestra de mucosa gástrica a su médico tratante (Dr. Rodrigo de Vivero), lo cual se traduce en toma de decisiones o conductas médicas más acertadas de ser pertinente realizarlas, como por ejemplo cambio de esquema de tratamiento antibiótico, al denotar resistencia a algún antimicrobiano usado previamente, lo que pudo conllevar a fracaso terapéutico.

En consideración de lo anterior, agradezco su consentimiento, aprobación y permiso para la obtención de la muestra de mucosa gástrica y análisis de la misma. Si usted no concede su consentimiento, dicha decisión será respetada.

(Yo) _____ identificado con el número de documento: _____ de _____, expreso voluntaria y conscientemente mi permiso para permitir la toma y posterior análisis de una muestra de mucosa gástrica a mi hijo(a) _____, identificado con el número _____, mediante esofagogastroduodenoscopia ordenada previamente como estudio diagnóstico por parte de profesional tratante en la fecha y el lugar previstos. He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico

En constancia firma,

CC:

Si desea hacer preguntas más adelante o declinar su participación, nos puede contactar al teléfono 3017779987 o escribiendo al e-mail:
camp16300@hotmail.com