

**DETERMINACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA PRUEBA DE UREASA RÁPIDA
PARA EL DIAGNOSTICO DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*
EN NIÑOS.**

ROSA LILIANA BAREÑO NIÑO

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
BUCARAMANGA**

2007

**DETERMINACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA PRUEBA DE UREASA RAPIDA
PARA EL DIAGNOSTICO DE LA INFECCION POR *HELICOBACTER PYLORI*
EN NIÑOS.**

**TRABAJO PRESENTADO POR LA DOCTORA ROSA LILIANA BAREÑO NIÑO
COMO REQUISITO PARA RECIBIR EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA.**

ASESOR CLINICO

Dr. FERNANDO MEDINA

Médico pediatra gastroenterólogo.

ASESOR EPIDEMIOLOGICO

Dr. JOSE FIDEL LATORRE.

Médico pediatra epidemiólogo.

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

BUCARAMANGA

2007

CONTENIDO

		Pág.
	INTRODUCCIÓN	8
1.	JUSTIFICACION	13
2.	MARCO TEORICO	15
3.	OBJETIVOS	21
3.1	OBJETIVOS GENRALES	21
3.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS	21
4.	MATERIALES Y MÉTODOS	22
5.	ANÁLISIS ESTADISTICOS	26
6.	ASPECTOS ÉTICOS	27
7.	RESULTADOS	28
8.	DISCUSIÓN	31
9.	CONCLUSIONES	33
10.	BIBLIOGRAFÍA	34

LISTA DE TABLAS

pág.

Tabla 1.	Características de la población	29
Tabla 2.	Resultados de las pruebas aplicadas	30

RESUMEN

Título: “DETERMINACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA PRUEBA DE UREASA RÁPIDA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN NIÑOS.”*

Autor: BAREÑO NIÑO ROSA LILIANA.**

Palabras clave: H. pylori, niños, ureasa rápida.

Descripción:

El Helicobacter Pylori es una bacteria productora de ureasa, que afecta más a pueblos subdesarrollados (38 a 90% de prevalencia en niños). Su transmisión parece oral – oral o fecal – oral. Esta infección conlleva a inflamación antro pilórica y/o duodenal crónica con posterior ulceración, adenocarcinoma o linfoma. Causa dispepsias y dolor abdominal recurrente (DAR).

Las pruebas diagnósticas incluyen ureasa rápida e histopatología (patrón de oro). Los objetivos del estudio fueron analizar la efectividad de la prueba de ureasa rápida y determinar la prevalencia de la infección.

Estudio prospectivo de evaluación de tecnología diagnóstica con muestreo transversal. Incluyó 50 pacientes del consultorio de gastroenterología pediátrica entre 1 y 15 años, con dispepsia o DAR, que requerían endoscopia, en la cual se tomaron 2 biopsias de antro y 1 de cuerpo gástrico. La prueba de ureasa rápida se aplicó a una muestra antral y las 2 restantes se enviaron a histopatología. La efectividad se determinó por sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN).

La prevalencia fue del 8%, siendo mayor para edades superiores a los 10 años (12%), pacientes desnutridos (16.6%) y sin diferencia por géneros. La sensibilidad fue 50%, especificidad 65% , VPP 11.1% y VPN 93.7% . El acuerdo entre las 2 pruebas fue del 64% con Kappa de 0.0586 (acuerdo bajo).

La prevalencia encontrada es inferior a la descrita, probablemente porque los pacientes son de consulta particular y en su mayoría eutróficos, lo cual los hace menos susceptibles a la infección. Sin embargo hay mayor tasa de infección en pacientes con desnutrición y en los de mayor edad, coincidiendo con la literatura. La eficacia de la prueba fue inferior a la de otros estudios, excepto en el VPN. Se sugiere ampliar la muestra a población más general.

* Trabajo de grado

** Facultad de Salud. Especialización en Pediatría. MEDINA MONRROY, Fernando Alonso

SUMMARY

TITLE: DETERMINATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE RAPID UREASE TEST FOR THE DIAGNOSIS OF THE INFECTION BY *HELICOBACTER PYLORI* IN CHILDREN...*

AUTHOR: BAREÑO NIÑO ROSA LILIANA.**

KEYWORDS: RAPID UREASE, *H. PYLORI*, CHILDREN.

DESCRIPTION:

The *Helicobacter Pylori* is an urease's producer bacteria, that affects mainly underdeveloped countries (38 to 90% of prevalence in children). Its transmission seems to be oral – oral or fecal – oral. This infection entails to chronicle inflammation of the duodenum or antrum or piloric region with later ulcer, adenocarcinoma or limphoma. It causes dispepsias and recurrent abdominal pain (RAP).

The diagnostic tests include rapid urease and histopatology (gold standard). The objectives of the study were to analyze the effectiveness of the rapid urease test (RUT) and to determine the prevalence of the infection.

Prospective study of evaluation of diagnostic technology with cross-sectional sampling. It included 50 patients of the pediatric gastroenterologist's office with ages between 1 and 15 years, with dispepsia or RAP, wich required endoscopic study, and to whom 2 biopsies were taken from antrum and 1 from gastric body. The RUT was applied to one antral sample and the others were sent to histopatology. The effectiveness was determined by sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values (PPV and NPV).

The prevalence was of 8%, being to greater for ages upper 10 years (12%), undernourished patients (16.6%) and without difference by sex. Sensitivity was 50%, specificity 65%, PPV 11.1% and NPV 93.7%. The agreement between the 2 tests was of 64% with Kappa of 0.0586 (low agreement).

The founded prevalence is below the described one, probably because the patients came from private office and are well nourished, wich makes them less susceptible to the infection. Nevertheless, there is greater rate of infection in undernourished patients and in the older ones, wich agrees with literature. The effectiveness of the test was lower than in other studies, except for the NPV. It is suggested to extend the sample to dwells general population.

* Graduation work.

** Faculty of Health. Specialization in Pediatrics. MEDINA MONRROY, Fernando Alonso

INTRODUCCIÓN

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es un bacilo gramnegativo con una movilidad enorme y productor potente de ureasa (1, 2). Está distribuido en todo el planeta, pero es más frecuente en los países del tercer mundo, posiblemente por la mayor frecuencia de hacinamiento. Los seres humanos son el reservorio primario. La seropositividad se incrementa con la edad y el bajo estrato socioeconómico. Además del estómago, se encuentra en la placa dental y en la materia fecal. Su ruta de transmisión no está completamente clara; varios estudios sugieren que se transmite por vías oral – oral y fecal – oral (1, 2, 3). Hay alta prevalencia en niños con retraso mental internados, probablemente por el alto grado de contaminación que se genera en estas condiciones. Es muy posible su transmisión por el agua y vegetales y muy improbable por animales (1).

La infección por *H. pylori* es casi siempre adquirida en la infancia, y usualmente permanece a lo largo de toda la vida, a menos que se realice un tratamiento específico (3, 4). La incidencia de esta infección en la infancia puede ser mayor al 50% en países en desarrollo (2, 4). Es la causa identificable más frecuente de gastritis en niños y adultos (2,5).

El *H. pylori* vive en el estómago, entre el epitelio y el moco que lo recubre. La enzima ureasa, la cual produce en grandes cantidades, descompone la úrea en dióxido de carbono (CO₂) y amonio, el cual da lugar a un microambiente alcalino que le permite vivir en un medio ácido. La bacteria coloniza el antro y el cuerpo gástricos y los sitios del esófago y el duodeno que presentan metaplasia gástrica (1,2,5). Produce una infección que invariablemente origina inflamación crónica, con evolución a gastritis antral y a la larga a úlcera duodenal, adenocarcinoma del estómago, linfoma de células B (MALT) y linfoma no Hodgkin.(1,2,3,4). Además se ha visto implicado como causante de retardo pondoestatural asociado a

enfermedad diarreica con malabsorción de nutrientes (6), anemia ferropénica de difícil manejo y menor ganancia de talla en épocas puberales(7)

Los principales síntomas de la infección por *H. pylori* en niños son dolor epigástrico crónico, incluso nocturno, incapacitante, asociado a vómito, anorexia y, con menor frecuencia, a melena o hematemesis (1,2,4,8). La dispepsia, manifestada como epigastralgia y dismotilidad (plenitud abdominal, saciedad temprana, distensión o náusea) son las principales quejas de los pacientes afectados (4,9,10). Se define como dolor abdominal recurrente aquel que se presenta en un mínimo de tres ocasiones durante un lapso de tres meses, con intensidad suficiente como para afectar las actividades y para el cual no se establece una causa orgánica (10) .

Según los criterios de Roma II, el término dispepsia se refiere específicamente al dolor o molestia centrada en el hemiabdomen superior, no relacionada con cambios del hábito intestinal y no resuelta con la deposición. Puede ser de 3 clases: dispepsia ulcerosa (principalmente epigastralgia), dispepsia de dismotilidad (sensación no dolorosa de discomfort en hemiabdomen superior, caracterizada por o asociada con plenitud abdominal, saciedad temprana, distensión o náuseas), y dispepsia no especificada (síntomas que no caben en ninguna de las anteriores categorías o que reúnen criterios de ambas) (11)

Los nuevos criterios diagnósticos para trastornos funcionales gastrointestinales de Roma III, publicados en el año 2006, definen la dispepsia como todos aquellos síntomas que la mayoría de los médicos consideran originados en la región gastroduodenal y se refiere específicamente a dolor epigástrico, saciedad temprana y pesadez postprandial. En esta nueva clasificación sólo dividen la dispepsia en 2 grupos, catalogados por sus síntomas como síndrome del distrés postprandial y síndrome del dolor epigástrico. (12).

Las úlceras pépticas pueden clasificarse como primarias y secundarias. Las primarias, principalmente duodenales, incluyen las causadas por hiperacidez, las idiopáticas y las asociadas a infección por *H. pylori*. Las secundarias, que generalmente son de curso agudo y se localizan sobre la mucosa gástrica, son aquellas que tienen un factor ulcerogénico identificable diferente al *H. pylori*, como por ejemplo las asociadas con ingesta de medicamentos, estrés, uremia, contacto con cáusticos, radiación, etc. (13).

Las pruebas diagnósticas disponibles para la detección del *H. pylori* son de diversas clases. Existen pruebas invasivas como la endoscopia con estudio de ureasa rápida, histopatología y cultivo, menos invasivas como la medición de inmunoglobulinas séricas específicas contra esta bacteria, y no invasivas como el análisis respiratorio de la ureasa y del antígeno del *H. pylori* en heces (1,4,5,6,14,15,16). La prueba considerada como el patrón de oro es la endoscopia con biopsia para hacer análisis histológico o cultivo (4). El test de ureasa rápida sería útil en el diagnóstico de la infección, ya que se puede realizar de manera simultánea con el procedimiento endoscópico y sus resultados pueden obtenerse antes de abandonar la sala del procedimiento. Además, es de mayor sensibilidad incluso que la histopatología y el cultivo, ya que se utiliza para la prueba la muestra completa de la biopsia y no una parte del tejido procesado como en el caso de las otras dos pruebas referidas. Se han documentado sensibilidades, especificidades, valores predictivos positivo y negativo y exactitud diagnóstica tan altos como del 98%, 100%, 100%, 98% y 99%, respectivamente. (3,15)

A pesar de ser la biopsia la forma más certera para diagnosticar la infección, la distribución de la bacteria no es homogénea y el uso de inhibidores de la bomba de protones afecta el patrón de colonización del estómago y compromete la exactitud de la biopsia antral (3).

El acertado diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori* tiene entonces impacto en la medida en que puede mejorar la calidad de vida de los pacientes portadores al disminuir o eliminar los síntomas y, aún más contundentemente al erradicar la posibilidad de desarrollar una patología gastrointestinal crónica o incluso maligna.

La endoscopia diagnóstica de vías digestivas altas en niños está indicada con fines diagnósticos en patologías como hemorragia digestiva superior, dolor abdominal recurrente, vómito inexplicable, hipertensión portal, dispepsia o sospecha de enfermedad ulcero-péptica entre las más comunes. Su realización en niños requiere sedación, generalmente entre moderada y profunda, que tiene un alto grado de seguridad y efectividad (17).

Los síntomas dispépticos persistentes y el dolor epigástrico crónico son indicaciones muy precisas de estudiar a los niños con esofagogastroduodenoscopia, ya que en la mayoría de casos se asocian a enfermedad ulceropéptica con o sin infección por *H. pylori*, la cual se debe caracterizar muy bien para poder hacer el tratamiento preciso y además sirve como marco de referencia para en un futuro comparar los hallazgos antes y después del tratamiento, en caso de que el paciente vuelva a requerir esta intervención diagnóstica o en patologías preneoplásicas para hacer un seguimiento de la evolución de los hallazgos en la mucosa (11, 18).

Se recomienda la terapia de erradicación para niños que presentan infección activa por *Hp* y úlceras duodenal o gástrica, evidencia patológica de linfoma MALT6 y atrofia intestinal con metaplasia intestinal y enfermedad gastrointestinal sintomática. (19).

En un país con bajos recursos para la salud como Colombia, en donde se han documentado tasas de infección del 69% en niños y se ha evidenciado predominio

en desnutridos crónicos (20), se requiere una estrategia que permita detectar rápida y eficazmente a los pacientes que padecen la infección, con el fin de tratarla de manera certera. No existe un estudio que permita confirmar o descartar las bondades de la prueba de ureasa rápida realizado en población colombiana y que incluya niños.

El presente trabajo se realizó con el fin de analizar la efectividad de la prueba de ureasa rápida en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, comparada con el patrón de oro utilizado hasta ahora, el examen histológico, para orientar la conducta a seguir en nuestro medio para el diagnóstico de la infección mencionada.

Se postularon como otros objetivos del estudio el establecer asociaciones entre los diferentes síntomas de dispepsia y la presencia o no de infección por *H. pylori* y determinar la prevalencia de la infección por este germen en la población objeto de estudio.

1. JUSTIFICACIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* es un fenómeno de alta prevalencia en nuestro medio, adquiriéndose de manera inadvertida incluso durante los primeros años de vida y su diagnóstico puede ser realizado por diversas pruebas paraclínicas incluyendo técnicas invasivas y no invasivas. Dentro de los métodos diagnósticos disponibles, los preferidos por quienes estudian estos pacientes son la evaluación histológica y el cultivo tisular. Sin embargo, estos métodos son altamente costosos y no están disponibles en todos los sitios de evaluación de estos pacientes, sin contar con que sus resultados tardan un tiempo prolongado en informarse, lapso este que se pierde en el tratamiento de un paciente positivo para el germen y que puede estar muy sintomático o que puede administrarse algún tratamiento no requerido por un paciente no portador de la bacteria en cuestión, en un intento por adelantarse a los resultados y sometiendo al paciente a todos los efectos secundarios del uso de un medicamento no indicado realmente, además de retrasar la realización de estudios para otras patologías que el paciente probablemente amerite.

Es por eso que se requiere diseñar una estrategia que, en un país con bajos recursos para la salud como es el nuestro, permita detectar rápida y eficazmente a los pacientes que padecen la infección, con el fin de tratarla de manera certera y evitar su mayor diseminación en la población, así como la posibilidad de causar efectos indeseables en algunos pacientes con tratamientos que quizás no requerirían realmente.

Existen otras pruebas creadas para el diagnóstico de esta infección y de un menor costo que las mencionadas, como es el caso del antígeno fecal, las inmunoglobulinas séricas específicas y el test de ureasa espirada, que sin embargo siguen siendo onerosas y no se dispone de ellas en Bucaramanga. No

existe en Colombia un estudio que haya validado la utilización de la prueba de ureasa rápida para su utilización en niños ni que la compare con la prueba patrón de oro para detectar la infección en estas edades.

La propuesta del presente trabajo fue analizar la efectividad de una de las pruebas diagnósticas para detectar el *H. pylori*, la ureasa rápida, disponible en nuestro medio, en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, y compararla con el patrón de oro utilizado hasta ahora, el examen histológico. Esta conducta beneficiaría a los pacientes teniendo en cuenta que se reporta el resultado antes incluso de abandonar la sala de realización de la biopsia y esto permite un adecuado tratamiento, y en caso de comprobar en nuestros pacientes la efectividad de la prueba aplicada, podría prescindirse si es del caso del estudio histológico de la muestra, con el consiguiente ahorro económico, que considerando la situación por la que atraviesa la salud en nuestro país, es una poderosa razón para utilizarla.

2. MARCO TEÓRICO

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es un bacilo gramnegativo, curvo, espirilar, móvil, microaerófilo, que contiene 4 a 6 flagelos en uno de sus extremos, con bulbos terminales, que le confieren una movilidad enorme (1). Tiene superficie lisa y extremos redondeados. Produce una ureasa potente. Crece en agar – chocolate en microaerofilia a 37°C produciendo colonias pequeñas de 1 mm de diámetro, transparentes, húmedas y lisas, después de 3 a 4 días de incubación. En el cultivo la bacteria pierde su forma espirilar para adoptar una cocoide (1, 2).

La infección por *H. pylori* está distribuida en todo el planeta, pero es más frecuente en los países del tercer mundo, posiblemente por la mayor frecuencia de condiciones de hacinamiento. Los seres humanos son el reservorio primario. La seropositividad se incrementa con la edad y el bajo estrato socioeconómico. Además del estómago, se encuentra en la placa dental y en la materia fecal. Su ruta de transmisión no está completamente clara; varios estudios sugieren que se transmite por vías oral – oral y fecal – oral (1, 2, 3). Se ha observado una alta prevalencia en niños con retraso mental internados, probablemente por el alto grado de contaminación que se genera en estas condiciones. Es muy posible su transmisión por el agua y vegetales y muy improbable por animales (2).

La infección por *H. pylori* es casi siempre adquirida en la infancia, y usualmente permanece a lo largo de toda la vida, a menos que se realice un tratamiento específico (2, 3). Su cronicidad es la regla. La infección por una cepa no protege contra co – infecciones con otra. La infección policlonal es muy común, principalmente en países en desarrollo y ocasiona intercambio de material genético entre cepas que las ayuda a ser más resistentes o más virulentas (3). La incidencia de esta infección en la infancia puede ser mayor al 50% en países en desarrollo (1,4). Es la causa identificable más frecuente de gastritis en niños y

adultos (1,5). En Colombia un estudio realizado en la población rural de Aldana (Nariño) tuvo una prevalencia general del 69%, con mayor tasa de infección entre los niños desnutridos crónicos (6).

El *H. pylori* vive en el estómago, entre el epitelio y el moco que lo recubre. La enzima ureasa, la cual produce en grandes cantidades, descompone la úrea en dióxido de carbono (CO₂) y amonio, lo cual da lugar a un microambiente alcalino que le permite vivir en un medio ácido. La bacteria coloniza el antro, el cuerpo y los sitios del esófago y el duodeno que presentan metaplasia gástrica(1,2,5). Produce una infección que invariablemente origina inflamación crónica, con evolución a gastritis antral y a la larga a úlcera duodenal, adenocarcinoma del estómago, linfoma de células B (MALT) y linfoma no Hodgkin.(1,2,3,4).

Algunos datos sugieren que la colonización por *H. pylori* en los niños favorece el retardo pondoestatural. Una hipótesis acerca de este fenómeno es que muy temprano en el curso de la infección se compromete la barrera ácida del estómago, reduciendo las defensas del hospedero contra los patógenos ingeridos, y predisponiendo al niño a enfermedades diarréicas y colonización bacteriana anormal del intestino delgado, causando malabsorción de nutrientes. A pesar de que el estrato socio – económico bajo podría contribuir a la desnutrición en estos niños, se ha visto una asociación temporal entre la adquisición de la bacteria y el inicio del retardo en el crecimiento (7).

Recientemente se ha evidenciado la asociación entre la presencia de *H. pylori* y algún grado de anemia ferropénica de difícil manejo que ha mejorado al dar simultáneamente el tratamiento para la ferropenia y para la infección. Esta condición comprometería aún más el crecimiento, específicamente retrasando la ganancia de talla, tan importante en la etapa de la pubertad (8)

Existen dos cepas identificadas de *H. pylori*. La cepa tipo I expresa una citotoxina (Vac A) y una citotoxina inmunodominante asociada al antígeno (Cag A), que se ha correlacionado con el desarrollo de lesiones gástricas y duodenales, úlcera duodenal y cáncer gástrico. La cepa de tipo II no expresa Vac A ni Cag A sólo produce gastritis leve a moderada (2).

Los principales síntomas de la infección por *H. pylori* en niños son dolor epigástrico crónico que despierta al niño y limita su actividad normal, a menudo asociado a vómito, anorexia y, con menor frecuencia, a melena o hematemesis (1,2,4,9). La dispepsia, manifestada como epigastralgia y dismotilidad (plenitud abdominal, saciedad temprana, distensión o náusea) son las principales quejas de los pacientes afectados (4,10,11). Se define como dolor abdominal recurrente aquel que se presenta en un mínimo de tres ocasiones durante un lapso de tres meses, con intensidad suficiente como para afectar las actividades y para el cual no se establece una causa orgánica (11). Según los criterios de Roma II, el término dispepsia se refiere específicamente al dolor o molestia centrada en el hemiabdomen superior, no relacionada con cambios del hábito intestinal y no resuelta con la deposición. Puede ser de 3 clases: dispepsia ulcerosa (principalmente epigastralgia), dispepsia de dismotilidad (sensación no dolorosa de discomfort en hemiabdomen superior, caracterizada por o asociada con plenitud abdominal, saciedad temprana, distensión o náuseas), y dispepsia no especificada (síntomas que no caben en ninguna de las anteriores categorías o que reúnen criterios de ambas) (12)

Los nuevos criterios diagnósticos para trastornos funcionales gastrointestinales de Roma III, publicados en el año 2006, no presentan cambios sustanciales en las clasificaciones y definen la dispepsia como todos aquellos síntomas que la mayoría de los médicos consideran originados en la región gastroduodenal y se refiere específicamente a dolor epigástrico, saciedad temprana y pesadez postprandial. En esta nueva clasificación sólo dividen la dispepsia en 2 grupos,

catalogados por sus síntomas como síndrome del estrés postprandial y síndrome del dolor epigástrico. (13).

Las úlceras pépticas pueden clasificarse como primarias y secundarias. Las primarias, principalmente duodenales, incluyen las causadas por hiperacidez, las idiopáticas y las asociadas a infección por *H. pylori*. Las secundarias, que generalmente son de curso agudo y se localizan sobre la mucosa gástrica, son aquellas que tienen un factor ulcerogénico identificable diferente al *H. pylori*, como por ejemplo las asociadas con ingesta de medicamentos, estrés, uremia, contacto con cáusticos, radiación, etc. (14).

Las pruebas diagnósticas disponibles para la detección del *H. pylori* son de diversas clases. Existen pruebas invasivas como la endoscopia con estudio de ureasa rápida, histopatología y cultivo, menos invasivas como la medición de inmunoglobulinas séricas específicas contra esta bacteria, y no invasivas como el análisis respiratorio de la ureasa y del antígeno del *H. pylori* en heces (2,4,5,7,15,17). La prueba considerada como el patrón de oro es la endoscopia con biopsia para hacer análisis histológico o cultivo (4). El test de ureasa rápida es valioso en el diagnóstico de la infección, ya que se puede realizar de una manera simultánea con el procedimiento endoscópico y sus resultados pueden obtenerse antes de abandonar la sala del procedimiento. Además es de mayor sensibilidad incluso que la histopatología y el cultivo, ya que se utiliza para la prueba la muestra completa de la biopsia y no una parte del tejido procesado como en el caso de las otras dos pruebas referidas. Se han documentado sensibilidades, especificidades, valores predictivos positivo y negativo y exactitud diagnóstica tan altos como del 98%, 100%, 100%, 98% y 99%, respectivamente. (3,16)

A pesar de ser la biopsia para estudios múltiples la forma más certera para diagnosticar la infección, la distribución de la bacteria no es homogénea y el uso

de inhibidores de la bomba de protones afecta el patrón de colonización del estómago y compromete la exactitud de la biopsia antral (3).

La prevención de la infección por *H. pylori* tiene que ver con la promoción de la lactancia materna y de medidas de higiene adecuadas que impidan la contaminación de una persona a otra. Se ha probado una vacuna para este germen pero se requiere aún mayor profundización en este campo (2). El mejoramiento de las condiciones de vida y la provisión de sistemas sanitarios adecuados, el menor índice de hacinamiento y el mayor nivel de educación son las principales medidas de prevención de esta infección (1)

El tratamiento de la infección está indicado de manera absoluta en la enfermedad ulcerosa duodenal instaurada; sin embargo, hay otras condiciones en las cuales podría ser benéfica la erradicación de la bacteria, como en el caso de dolor abdominal recurrente, prevención de úlcera duodenal en pacientes cuyos padres padecen esta afección, anemia ferropénica asociada y refractaria al tratamiento convencional o para evitar la progresión a cáncer gástrico en pacientes con atrofia de la mucosa gástrica (18). Se recomienda la terapia de erradicación para niños que presentan infección activa por *H. pylori* y úlceras duodenal o gástrica, evidencia patológica de linfoma MALT6 y atrofia intestinal con metaplasia intestinal y enfermedad gastrointestinal sintomática. (19).

Los resultados del tratamiento no son uniformes, e incluso en algunos estudios se concluye que la mejoría de los síntomas no es sostenida y en ese caso habría que reconsiderar el tratamiento. Sin embargo se ha visto una mejoría más importante en los pacientes cuya sintomatología es predominantemente de reflujo o de úlcera, no sucediendo así con los que tienen como principal queja la dismotilidad (20).

Los principales esquemas de tratamiento utilizados a través de la historia de la infección han sido de diferentes clases, evidenciándose como mejores los que

combinan fármacos activos contra el germen y principalmente los triconjugados, con duración de 4 a 6 semanas, con los cuales en algunos casos se logra hasta el 100% de tasa de erradicación (21).

La endoscopia de vías digestivas altas en niños está indicada con fines diagnósticos en patologías como hemorragia digestiva superior, dolor abdominal recurrente, vómito inexplicable, hipertensión portal, dispepsia o sospecha de enfermedad ulcero-péptica entre las más comunes. Su realización en niños difiere en parte de la de los adultos, ya que para lograr la colaboración del paciente se requiere acudir a la sedación, generalmente entre moderada y profunda, que tiene un alto grado de seguridad y efectividad (22). Los síntomas dispépticos persistentes y el dolor epigástrico crónico son indicaciones muy precisas de estudiar a los niños con esofagogastroduodenoscopia, ya que en la mayoría de casos se asocian a enfermedad ulceropéptica con o sin infección por *H. pylori*, la cual se debe caracterizar muy bien para poder hacer el tratamiento preciso y además sirve como marco de referencia para en un futuro comparar los hallazgos antes y después del tratamiento, en caso de que el paciente vuelva a requerir esta intervención diagnóstica o en patologías preneoplásicas para hacer un seguimiento de la evolución de los hallazgos en la mucosa (23,24).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GENERALES

Establecer la efectividad de la prueba de ureasa rápida para diagnosticar la infección por *H. pylori* en niños con sintomatología sugestiva.

Determinar la correlación entre la positividad de la prueba considerada como patrón de oro para la detección de esta bacteria y la encontrada en la prueba de ureasa rápida.

3.2 OBJETIVOS Específicos

Determinar la prevalencia de la infección por este germen en la población objeto de estudio en términos generales y discriminados por géneros, edades y estado nutricional.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de evaluación de tecnología diagnóstica con muestreo transversal. La recolección de los datos se hizo de forma prospectiva.

Para el estudio se tuvieron en cuenta como criterios de inclusión el ser paciente de la consulta ambulatoria de gastroenterología pediátrica de la ciudad, tener entre 1 y 15 años, de ambos géneros y presentar alguno de los síntomas catalogados dentro de los criterios de dolor abdominal recurrente, dispepsias o reflujo gastroesofágico. Eran criterios de exclusión haber recibido tratamientos para *H. pylori* o antibióticos, sales de bismuto o inhibidores de la bomba de protones en las 4 semanas previas a la realización de la endoscopia, tener discrasias sanguíneas y presentar contraindicaciones médicas o anatómicas para ser sometido a endoscopia de vías digestivas o a anestesia general.

Siguiendo los conceptos de Helena Chmura Kraemer (21) y teniendo en cuenta que la sensibilidad estimada de la prueba aplicada es del 100% (2,8), su especificidad va del 84% al 97% (2, 8,15) y que la prevalencia de la infección en el grupo etéreo en estudio oscila según diferentes estudios entre 38 y 90% (2,4,9,22) tomamos una cifra baja (40%) para aumentar el poder del estudio, y hallamos que el número total de individuos a estudiar sería 35. Para ampliar aún más el poder de las conclusiones se eligieron 50 pacientes en total como participantes.

Una vez detectado el paciente sintomático en la consulta externa de gastroenterología pediátrica de la ciudad, y programado para la realización de endoscopia de vías digestivas altas bajo anestesia general como parte del protocolo diagnóstico, se incluyó en el listado de pacientes a evaluar con la prueba en estudio.

Durante el procedimiento, practicado con la técnica convencional y utilizando un fibroscopio pediátrico Pentax, y un fórceps no aserrado para biopsias mayores de 2 mm (Microvasive, Boston Scientific corp), se tomaron 2 muestras de biopsia de antro y una del cuerpo gástrico. Una de las muestras del antro se sometió a la prueba de ureasa rápida de inmediato y las biopsias restantes se enviaron para su estudio histopatológico, realizado con la participación de dos laboratorios destacados de la ciudad. Las muestras destinadas a estudio histopatológico se conservaron en formol al 10%.

La prueba de ureasa rápida aplicada fue el kit de la marca Sensibacter pylori – test (Microanálisis Ltda.), ya utilizada junto con la histopatología en nuestro país y avalada por unidades de gastroenterología de instituciones de salud y universidades prestigiosas de Colombia. El lote adquirido de kits para el estudio contó con su respectivo certificado de control de calidad y prueba de esterilidad, que garantizan que no haya contaminación microbiana en los sustratos. Para su conservación, el kit se guardó en refrigeración y cada uno está compuesto de una aguja, un envase con el reactivo o sustrato para la prueba, y una tira patrón de pH. Para iniciar la prueba se aclimatava la solución durante un minuto a 4°C, se procedía a comprobar el buen estado de la prueba, verificando que estuviese presente el color de cualquiera de las tres primeras casillas que aparecen en la banda patrón (amarillos), se suspendía el espécimen de biopsia en la solución con la ayuda de la aguja acompañante y se esperaban 15 minutos para conocer el resultado, que se interpretó como positivo si había viraje de amarillo a fucsia o morado, en el tubo en que se suspendió la muestra y negativo si no ocurría cambio de color.

El estudio histopatológico se hizo por microscopía de luz posterior a la tinción de las muestras con hematoxilina – eosina y se consideró positivo si se encontraban formas bacterianas morfológicamente compatibles con *H. pylori* en el glicocáliz del epitelio de superficie, junto a los hallazgos inflamatorios correspondientes. Los

patólogos encargados de este análisis no conocieron los resultados de la prueba de ureasa. La valoración histopatológica de la muestra fue realizada por uno de los dos patólogos de los laboratorios seleccionados, los cuales tienen amplia experiencia en estos dictámenes.

Es de anotarse que los 50 kits de ureasa rápida utilizados en el estudio fueron adquiridos mediante compra y la marca fue seleccionada por los investigadores, sin conocimiento ni intervención de la casa comercial que los produce.

El estudio no añadió riesgos para los niños, adicionales a los inherentes a la endoscopia y la medicación de rutina para ésta, ya que la única intervención realizada con objeto del estudio fue la prueba de ureasa, aplicada a una biopsia que de cualquier modo estaba indicada en los pacientes incluidos. Se mantuvo la confidencialidad de la información y solo fue conocida por el investigador principal y el director del proyecto; los pacientes fueron identificados mediante códigos numéricos en las bases de datos. Se explicó a los padres el procedimiento a realizar con intención del estudio y se obtuvo su consentimiento verbal. Según los parámetros dictados por la resolución 8430 de 1993 se considera este como un estudio sin riesgo para el paciente y, bajo estas circunstancias, no necesariamente requiere un consentimiento por escrito. Debe aclararse que la endoscopia de vías digestivas, por ser un procedimiento invasivo sí contó, como se hace en todos los casos de pacientes pediátricos sometidos a este tipo de exploración, con el consentimiento firmado por los padres y elaborado en el formato disponible para ello en las instituciones de salud en donde se llevaron a cabo estos procedimientos. El estudio está aprobado por el comité de ética de la dirección de investigaciones de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander, y le fue asignado el código número 8007022.

Las variables cualitativas se tabularon en términos de porcentaje de la población estudiada para cada diagnóstico, aplicando a cada uno los respectivos intervalos de confianza del 95%

Las variables cuantitativas se registraron numéricamente y se tabularon utilizando medidas de tendencia central y de dispersión.

Se estableció la existencia de asociación entre la presencia de *H. pylori* y las variables independientes, como la edad y el estado nutricional del paciente, mediante pruebas de X^2 para variables cualitativas y T de student para variables cuya distribución no era normal.

Para evaluar el estado nutricional de los niños se utilizaron las tablas de peso y talla para la edad y peso para la talla estandarizadas internacionalmente y emitidas por la NHCS (Nacional Center for Health Statistics) en el análisis de los niños mayores de 5 años y las nuevas tablas de la OMS/CDC para el mismo fin en los menores de esta edad. En ellas se determinó el percentil 50 del peso y de la talla para la edad y se usaron los criterios de Gómez y Waterlow para determinar el déficit en estos aspectos (23, 24).

Se estableció el rendimiento de la prueba de ureasa rápida en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, en relación con el estudio histopatológico de la biopsia del material obtenido, considerado la prueba patrón de oro al respecto.

Se estableció la proporción de acuerdos, entre los resultados de las pruebas diagnósticas aplicadas a las biopsias, mediante la kappa máxima de Cohen, con el fin de establecer la proporción de coincidencia entre la prueba de ureasa rápida y el análisis histopatológico de la biopsia.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se tabularon en términos de porcentaje de la población estudiada para cada diagnóstico, aplicando a cada uno los respectivos intervalos de confianza del 95%

Las variables cuantitativas se registraron numéricamente y se tabularon utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, según la naturaleza de las variables.

Se estableció la existencia de asociación entre la presencia de *H. pylori* y las variables independientes, como la edad y el estado nutricional del paciente, mediante pruebas de X^2 para variables cualitativas y T de student para variables cuya distribución no era normal.

Se estableció el rendimiento de la prueba de ureasa rápida en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, en relación con el estudio histopatológico de la biopsia del material obtenido, considerado la prueba patrón de oro al respecto.

Se estableció la proporción de acuerdos, entre los resultados de las pruebas diagnósticas aplicadas a las biopsias, mediante la kappa máxima de Cohen, con el fin de establecer la proporción de coincidencia entre la prueba de ureasa rápida y el análisis histopatológico de la biopsia.

6. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio no añadió riesgos para los niños, adicionales a los inherentes a la endoscopia y la medicación de rutina para ésta, ya que la única intervención realizada con objeto del estudio fue la prueba de ureasa, aplicada a una biopsia que de cualquier modo estaba indicada en los pacientes incluidos. Se mantuvo la confidencialidad de la información y solo fue conocida por el investigador principal y el director del proyecto; los pacientes fueron identificados mediante códigos numéricos en las bases de datos. Se explicó a los padres el procedimiento a realizar con intención del estudio y se obtuvo su consentimiento verbal. Según los parámetros dictados por la resolución 8430 de 1993 se considera este como un estudio sin riesgo para el paciente y, bajo estas circunstancias, no necesariamente requiere un consentimiento por escrito. Debe aclararse que la endoscopia de vías digestivas, por ser un procedimiento invasivo sí contó, como se hace en todos los casos de pacientes pediátricos sometidos a este tipo de exploración, con el consentimiento firmado por los padres y elaborado en el formato disponible para ello en las instituciones de salud en donde se llevaron a cabo estos procedimientos. El estudio está aprobado por el comité de ética de la dirección de investigaciones de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander, y le fue asignado el código número 8007022.

7. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 50 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y se les asignó un número consecutivo de identificación. Dentro de los niños incluidos hubo 7 menores de 5 años, 18 entre los 5 y los 9 años y 25 entre 10 y 15 años.

Según la histopatología, patrón de oro para la infección, la prevalencia total en la población de estudio fue del 8% con un IC de 2.59 – 20.11, y al discriminarla por edades tenemos que entre los menores de 5 años la positividad para esta prueba fue de 0 (IC 0 – 43.9074), entre los 5 y los 9 años fue del 5.55% (IC 0.2907 – 29.3755) y entre los 10 y 15 años del 12% (3.1515 – 32.3362)

La positividad histológica por género fue del 7.4074% para los niños (IC 1.2935 – 25.7534) y del 8.6957% para las niñas (1.5206 – 29.5092)

El resultado de la evaluación nutricional del grupo estudiado está expresado en la tabla de características demográficas de la población. Haciendo la discriminación por estado nutricional tenemos que en pacientes eutróficos la prevalencia fue del 6.8182% (IC 1.7775 – 19.7088) y en aquellos con algún grado de desnutrición fue del 16.6667% (IC 0.8762 – 63.5183).

Las características demográficas de la población estudiada se expresan en la tabla 1.

Tabla 1. Características de la población

Variable n= 50	n(Porcentaje) [IC95%]
Género masculino	27 (54) [9,4 – 67,9]
Edad¶	9,5 (RI 7 -12)
Peso¶	50 (RI 22 – 39)
Talla ¶	132 (RI 120-147)
Diagnóstico nutricional	
Eutrófico	44 (88) [74.99-95.02]
Desnutrición aguda leve	2 (4) [0.6958 – 14.8591]
Desnutrición aguda moderada	1 (2) [0.1045 – 12.0111]
Desnutrición crónica leve	1 (2) [0.1045 – 12.0111]
Desnutrición crónica moderada	2 (4) [0.6958 – 14.8591]
Diagnóstico pre-endoscópico (n=58)	
Dolor abdominal recurrente	7(12.069) [5.393– 23.908]
Dispepsia ulcerosa	38(65.51) [51.795– 77.180]
Reflujo gastroesofágico	9(15.51) [7.766 – 27.925]
Síndrome de colon irritable	1(1.7241) [0.090 – 10.463]
Hemorragia de vías digestivas altas	1(1.7241) [0.090 – 10.463]
Hipertensión portal	1(1.7241) [0.090 – 10.463]
Várices esofágicas	1(1.7241) [0.090 – 10.463]
Diagnóstico postendoscópico (n=54)	
Gastritis superficial generalizada	41(75.92) [62.057– 86.083]
Sano	5(9.2593) [3.459 – 21.060]
Gastritis erosiva	4(7.4074) [2.399– 18.742]
Reflujo gastroesofágico	4(7.4074) [2.399 – 18.742]

¶: Mediana (Rango intercuartílico)

En total se encontraron 32 pacientes con resultado negativo en la prueba de ureasa y 18 positivos en la misma prueba. En la histopatología se evidenciaron 4

resultados positivos y 46 negativos. De los 4 pacientes positivos por histopatología 2 fueron positivos para la ureasa y de los 18 positivos en ureasa solamente 2 fueron positivos en el estudio histopatológico (ver tabla 2).

Tabla 2. Resultados de las pruebas aplicadas.

Histopatología	Positivo	Negativo	Total
Ureasa			
Positivo	2	16	18
Negativo	2	30	32
Total	4	46	50

Teniendo en cuenta los resultados de ambas pruebas para todos los pacientes y al realizar una tabla comparativa de 2 x 2 se extrajeron los siguientes datos con respecto a la prueba de ureasa rápida al compararla con la prueba patrón: sensibilidad 50% (IC 9.18 – 90.81), especificidad 65% (IC 49.68 – 78.23), valor predictivo positivo 11.11% (IC 1.37 – 34.71), valor predictivo negativo 93.75% (IC 77.78 – 98.91).

El porcentaje de acuerdo entre las 2 pruebas fue del 64% con un índice Kappa de 0.0586, cifra que lo ubica en la escala de Landis como un índice de acuerdo bajo (25).

8. DISCUSIÓN

La prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en la población objeto de estudio fue mucho menor a la reportada en la literatura analizada, incluso en el estudio con niños de Aldana, Nariño (20) cuando lo esperado por ser población seleccionada era una positividad alta de las pruebas. Esta diferencia puede tener relación con que los pacientes incluidos en el estudio provienen de un consultorio médico de subespecialista que presta sus servicios a entidades aseguradoras del régimen contributivo y pacientes particulares y prepagados, por lo cual estos niños generalmente no pertenecen a los estratos socioeconómicos más deprimidos, en los que se supone la mayor tasa de infección.

De igual manera el estado nutricional de la gran mayoría de los pacientes fue normal, lo cual también se asocia con una menor prevalencia de la infección según lo revisado. Sin embargo si se nota una mayor tasa de positividad en los pacientes con algún grado de desnutrición que en aquellos que se encontraron eutróficos.

En cuanto a las edades, los resultados sugieren que, al igual que lo reportado en la literatura, en nuestros niños la positividad de la infección aumenta con la edad, aunque el número de pacientes incluidos que tenían cuatro o menos años fue bajo y no se detectó ningún positivo por histopatología en esta edad, por lo cual no es posible hacer ninguna afirmación al respecto.

Los valores calculados para definir la eficacia de la prueba en nuestro medio tampoco arrojaron los resultados referidos por los autores de la literatura indexada que se revisó. La sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de la prueba fueron bastante menores de los esperados según estos reportes. El valor predictivo negativo sí fue bastante cercano a lo informado en la literatura

analizada, lo cual tiene probablemente relación con la baja prevalencia de la infección encontrada en los pacientes sometidos a la intervención.

Dentro de las fortalezas del estudio se encuentran el haber orientado sobre la verdadera dimensión de la infección por *H. pylori* entre nuestros pacientes ya que se tiende a sobreestimar basándose en los reportes de otras poblaciones y por ende pueden darse tratamientos no necesarios en muchos casos basándose en la sospecha clínica. Además se hace una evaluación imparcial de la prueba utilizada evidenciando que su utilidad diagnóstica no es tan amplia como lo reportado en los estudios realizados para su comercialización.

Probablemente la debilidad más notoria es la población objeto de estudio ya que está muy depurada y no abarca los sectores de la sociedad que según estudios previos son los más afectados por la infección.

Teniendo en cuenta los resultados arrojados por este estudio, la prueba de ureasa rápida no tiene sensibilidad, especificidad ni valor predictivo positivo suficientes para reemplazar a la prueba patrón utilizada hasta ahora, pero no podemos afirmar que estos hallazgos sean concluyentes y lo indicado sería realizar un estudio similar teniendo como objeto de estudio a una población más amplia para poder extrapolar las conclusiones.

9. CONCLUSIONES

- Los datos arrojados por este estudio no son concluyentes en cuanto a la utilidad de la prueba de ureasa rápida para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en niños.
- La prevalencia de la infección por *H. pylori* en los niños de Bucaramanga parece no ser tan elevada como la encontrada en otras poblaciones. Sin embargo no puede hacerse esta afirmación de forma categórica con los hallazgos de este estudio.
- Se requiere un estudio amplio que incluya niños de todos los estratos socioeconómicos, estados nutricionales y edades para aplicarles la prueba y calcular las tasas de infección, pudiendo así hacer los resultados extrapolables al resto de la población infantil de nuestro medio.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Trujillo H. Enfermedad por *Helicobacter pylori*. En: infectología clínica pediátrica. Séptima edición. Ed. Mc Graw-Hill interamericana. México, 2003. páginas 501 - 503.
2. Ruiz JA, Bottero A, Roldán C. Infección por *helicobacter pylori* en pediatría. *Medicina infantil* 1997; 4(2): 109 – 113
3. Logan RPH, Walker MM. epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2001; 323: 920 – 922
4. Sabbi T, De Angelis P, Colistro F, Dall'Oglio L, Di Abriola GF, Castro M. efficacy of noninvasive tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients
5. Ricuarte O, Gutierrez O, Cardona H, Kim JG, Graham DY, El Zimaity HMT. Atrophic gastritis in young children and adolescents. *J Clin Pathol* 2005; 58: 1189 – 1193.
6. Thomas JE, Dale A, Bunn JEG, Harding M, Coward WA, Cole TJ, Weaver LT. Early *Helicobacter pylori* colonization: the association with growth faltering in The Gambia. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1149 – 1154.
7. Choe YH, Kim SK, Hong YCh. *Helicobacter pylori* infection with iron deficiency anaemia and subnormal growth at puberty. *Arch Dis Child* 2000; 82: 136 – 140.
8. Ogata S, Kawakami E, Patricio FRS, Zabeu M, Santos A. Evaluation of invasive and non – invasive methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children and adolescents. *Sao Paulo Med J* 2001; 119 (2): 67-71
9. Ables A, Pharm D, Simon I, Melton E. Update on *Helicobacter pylori* treatment. *Am Fam Physician* 2007; 75: 351 – 358.
10. Thiessen PN. Dolor abdominal recurrente. *Pediatrics in review* 2002; 23 (2): 39 – 46.

11. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, Staiano A. Childhood functional gastrointestinal disorders. Gut 1999; 45 (suppl II): II60-II68.
12. Mearín, Fermín. ¿Qué se entiende por dispepsia, dispepsia orgánica y dispepsia funcional? [en línea], disponible en: http://www.aegastro.es/areas/trastornos_funcionales. Fecha de consulta, julio 3/07
13. Cilleruelo, Ma Luz, Rivero, Ma José. Gastritis, ulcus gástrico y duodenal. [en línea], disponible en : <http://www.aeped.es/protocolos/gastroenterología/11>, fecha de consulta junio 20/07.
14. Koletzko S, Konstantopoulos N, Bosman D, Feydt – Schmidt A, Van der Ende A, Kalach N, Raymond J, Rûssman H. Evaluation of a novel monoclonal enzyme immunoassay for detection of Helicobacter pylori antigen in stool from children. Gut 2003; 52: 804 - 806
15. Yakoob J, Jafri W, Abid S, Jafri N, Abbas Z, Hamid S, Islam M, Anis K, Shah HA, Shaikh H. Role of rapid urease test and histopathology in the diagnosis of Helicobacter pylori infection in a developing country. BMC Gastroenterology 2005; 5: 38 – 41.
16. De Carvalho L, Aguiar G, Camargos A, Beleza S, De Figueiredo T, Braz AM, Miguel AM, Demas MM, Sales A, Bitencourt P, Ferreira A, Magalhaes DM. Evaluation of [13 C] Urea breath test and Helicobacter pylori stool antigen test for diagnosis of H. pylori Infection in Children from a developing country. JCM 2003; 41 (7): 3334 – 3335.
17. Flores L, Villalobos D, Rodríguez R, López K, González L, Debrot L, Navarro D, Marante J, Achiques M, Martínez M. Endoscopia digestiva superior en pediatría. Colomb med 2005;36 (2), suppl 1: 42 – 51
18. Lake A. Chronic Abdominal Pain in Childhood: Diagnosis and Management . American family phisician 1999; 59 (7).
19. Velasco CA, *Tratamiento de la infección por Helicobacter pylori asociada con gastritis en niños. Colomb Med 2005; 36 (Supl 1): 32-35.*

20. Goodman, Karen J.; Correa, Pelayo^{*}; Tenganá Aux, Heraldo J.; DeLany, James P.; Collazos, Tito. Nutritional factors and Helicobacter pylori infection in colombian children. J of pediatr gastroenterol and nutr 1997, 25 (5): 507 – 515)
21. Chmura H. Evaluating medical tests, 1992. Sage publications, newbury park, California. 165 – 182. capítulo 11
22. Rowland M, Imrie C, Bourke B, Drumm B. how should Helicobacter pylori infected children be managed? Gut 1999; 45 (suppl I): 136 – 136.
23. Gómez F. Desnutrición. Bol Med Hosp. Infanf Méx 1946; 3:543 – 551.
24. Waterlow JC, Buzina R, Keller W, Lane JM, Nichaman MZ, Tanner JM. The presentation and use of heigth and weigth data for comparing the nutritional status of groups of children Ander the age of 10 years. Bull WHO 1977; 55:489-498
25. Landis Richard, Koch Gary. *Biometrics*, 33, 1 (Mar, 1977), 159-174.