

## **HELICOBACTER PYLORI: UNA BACTERIA A CONSIDERAR EN PEDIATRÍA DE ATENCIÓN PRIMARIA.**

Suárez Rodríguez M<sup>a</sup> A. Grupo de patología infecciosa de la AEPap. *Helicobacter pylori*: una bacteria a considerar en pediatría de atención primaria. [Disponible en <http://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos>] Revisado en Noviembre de 2018.

### INTRODUCCIÓN

*Helicobacter pylori* (HP) es una bacteria Gram negativa de alrededor de 3 micras de largo y con un diámetro aproximado de unas 0,5 micras que infecta el epitelio gástrico humano. Tiene unos 4–6 flagelos. Es microaerófila, es decir, requiere oxígeno pero a más bajas concentraciones de las encontradas en la atmósfera.

Es una bacteria espiral (de esta característica morfológica deriva el nombre *Helicobacter*) y puede «atornillarse» literalmente por sí misma para colonizar el epitelio estomacal<sup>1</sup>. Esta bacteria vive exclusivamente en el estómago humano, siendo el único organismo conocido que puede subsistir en un ambiente tan extremadamente ácido.

A finales del siglo XIX científicos alemanes ya describían la presencia de bacterias espirales en el estómago.

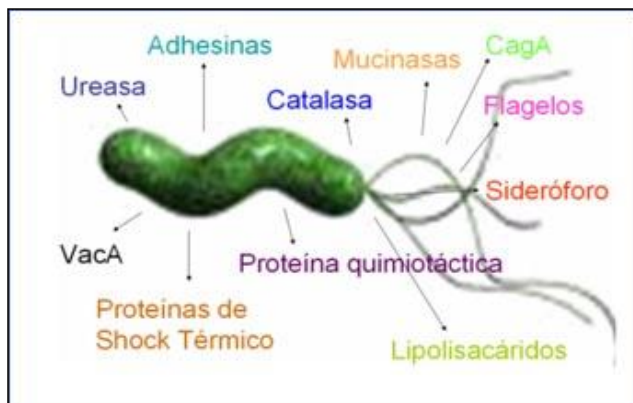
Esta bacteria fue redescubierta en 1979 por el patólogo australiano Robin Warren, quien en investigaciones posteriores (a partir de 1981), junto a Barry Marshall, aisló este microorganismo de la mucosa de estómagos humanos y fue el primero que consiguió cultivarla.<sup>2</sup> En el trabajo original, Warren y Marshall afirmaron que muchas de las úlceras estomacales y gastritis eran causadas por la colonización del estómago por esta bacteria, y no sólo por estrés o comidas picantes como se sostenía hasta entonces.<sup>3</sup>

En 2005, Warren y Marshall fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina por sus trabajos acerca del HP.

HP es una de las causas más frecuentes de infección bacteriana crónica. Se transmite entre personas vía oral-oral y fecal-oral. Afecta a la población mundial y a todas las edades. En países desarrollados la infección es excepcional en el primer año de vida, baja en la infancia y aumenta posteriormente con la edad.

En países en vías de desarrollo la prevalencia ya es alta al final del primer año de vida y puede afectar a la mayor parte de la población al final de la adolescencia.<sup>4</sup>

#### PATOGENICIDAD DEL HELICOBACTER PYLORI



**Figura 1.** *Helicobacter pylori* y sus principales características

La infección asociada a HP en la mucosa gástrica se explica por la combinación de factores asociados a la bacteria, al huésped y factores ambientales.

Al respecto de los primeros, HP presenta en su genoma varios factores de virulencia, entre los que se encuentran: el gen *CagA*, que induce la producción de citotoxinas proinflamatorias y forma parte de la isla de patogenicidad (PAI)-A presente en algunas cepas, asociándose a daño histológico grave<sup>5</sup>; el gen *VacA*, que codifica una proteína vacuolizante citotóxica y se encuentra en todas las cepas, aunque sólo de manera activa en el 50-60% de éstas; otros factores como lipopolisacáridos y adhesinas (Figura 1).

Frente a éstos, la respuesta inmune del huésped es igualmente determinante para el desarrollo de enfermedad, ya que suele haber un predominio de respuestas pro-inflamatorias que ocasionan daño histológico en lugar de la curación deseable. Así, en función de la orientación e intensidad de estas respuestas, se puede explicar parcialmente por qué hay portadores sanos pese a tener cepas virulentas<sup>6</sup>.

En niños es importante conocer la respuesta inmune frente a la infección por HP para el desarrollo de una vacuna eficaz<sup>7</sup>. En esta línea se ha estudiado el predominio en niños de la respuesta de células T reguladoras frente a los Th 17, inicialmente más importantes en la eficacia de la vacunación frente al HP, y que sin embargo predominan en el adulto<sup>8</sup>.

#### CLÍNICA ASOCIADA AL HELICOBACTER PYLORI

La clínica habitual en niños HP positivos es inespecífica, exceptuando aquellos con úlcera gástrica. Revisiones de la bibliografía publicada en los últimos años encuentran una clara asociación entre el HP y la clínica gastrointestinal, asociación que no se mantiene con el dolor abdominal funcional<sup>9,16</sup>.

En cuanto a la clínica extraintestinal, estudios recientes<sup>10</sup> aconsejan descartar la infección por HP en pacientes afectados de púrpura trombopénica idiopática y anemia ferropénica refractaria de causa no filiada y que se justificaría por la hipocloridia asociada a la atrofia en la mucosa gástrica. El consenso (ESPGHAN)- (NASPGHAN)<sup>11</sup> sugiere estudiar la posible infección por HP con técnicas no invasivas en pacientes con púrpura trombopénica idiopática. En los pacientes con anemia ferropénica de causa no identificada, aconseja realizar el estudio del HP si se practica endoscopia digestiva.

No existe una asociación clara con otros procesos como el retraso de crecimiento<sup>10-13</sup> y el reflujo gastroesofágico<sup>14,15</sup>, comprobando que la mejora en la manometría esofágica de niños y jóvenes tratados frente al HP no mejora la clínica al ser revisados a los 6 meses<sup>16</sup>. Aunque la infección por HP ESTÁ relacionada con riesgo de cáncer gástrico y linfoma MALT, estas son patologías más frecuentemente asociadas al adulto<sup>17-19</sup>.

## PRUEBAS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL HELICOBACTER PYLORI

Para el diagnóstico del HP existen métodos invasivos y no invasivos<sup>20</sup>. (Tabla1)

- **Invasivos:**

Requieren fibrogastroscoopia que permitirá la observación de la mucosa gástrica, así como la realización de otras pruebas:

- *Test de ureasa rápida*: Se puede realizar en la misma sala de endoscopia y permite detectar en pocos minutos la presencia de HP.
- *Examen histológico*: En la mayoría de los casos, revela la existencia de una gastritis antral superficial, la identificación del bacilo se consigue mediante la tinción de Giemsa.
- *Cultivo microbiológico*: Permite la identificación de las diferentes cepas y la posibilidad de investigar resistencias microbianas y detectar factores de patogenicidad como *CagA* y *VacA*.
- *Reacción de polimerasa en cadena (PCR)*: Detecta el DNA del HP en muestras de mucosa gástrica con una alta sensibilidad y especificidad.

Los métodos invasivos no estarían justificados de primera elección en el estudio de la dispepsia en el niño. Estas pruebas se realizarían para el estudio de pacientes con sospecha de úlcera duodenal, en los que la presencia del HP debe ser descartada. Revisiones de Evidencias en Pediatría<sup>21</sup> apuntan que este procedimiento sería aconsejable en pacientes de más de 10 años de edad, con clínica de larga duración (superior a los 6 meses), que afecte de manera clara a la vida diaria, o con antecedentes familiares de úlcera gástrica y/o infección por HP. La prevalencia de la infección por HP es inferior en los niños menores de 6 años En este grupo de pacientes habría que descartar otras causas para la clínica digestiva distintas a la presencia del HP.

- **No invasivos:**

-*Test del aliento con urea marcada:* este test se basa en la capacidad del HP de producir ureasa, una enzima extremadamente potente que hidroliza la urea marcada con C-13 administrada (50 mgrs en menores de 35 kg y 100 mgrs por encima de este peso), liberándose CO<sub>2</sub> marcado que se excreta en la respiración. La prueba es muy sencilla y puede realizarse en todas las edades, incluidos los lactantes en los que se puede obtener la muestra a través de una mascarilla, aunque los resultados pueden ser menos fiables en niños menores de 6 años.

El paciente debe realizar esta prueba en ayunas y sin lavarse los dientes para aumentar la sensibilidad. En caso de estar recibiendo tratamiento con omeprazol o amoxicilina deben suspenderse al menos dos semanas el omeprazol y cuatro la amoxicilina antes de realizar la prueba para que no dé falsos negativos. En pacientes muy sintomáticos en los que es imposible retirar la medicación con omeprazol se podría sustituir por ranitidina. Debe suspenderse al menos dos días antes de la prueba, para aumentar la sensibilidad del test y reducir falsos negativos.

La prueba tiene una sensibilidad del 88%-95% y especificidad del 95%-100% para el diagnóstico de infección por HP. Los falsos positivos son poco frecuentes. Los falsos negativos pueden asociarse a la ingesta de inhibidores de la bomba de protones y/ o antibióticos, y también en los casos de sangrado digestivo asociado a úlcera péptica. La precisión puede aumentarse<sup>22</sup> modificando el umbral diagnóstico, la dosis del trazador y la alimentación previa al test de modo que la ingesta de alimentos como la naranja y la manzana aumentarían la sensibilidad y especificidad de la prueba frente a los alimentos azucarados, pues la actividad de la ureasa es mayor cuanto más bajo es el pH del jugo gástrico.

Esta prueba puede repetirse a las 4 semanas después de finalizar el tratamiento erradicador, pues es altamente fiable para el seguimiento y control de la infección.

*-Detección de anticuerpos:* la respuesta inmunológica sistémica generada por el HP permite su detección mediante diferentes métodos serológicos. Los más empleados son los que utilizan técnicas ELISA -EIA. Aunque en adultos la serología tiene una sensibilidad superior al 90%, en niños por debajo de los 6 años no supera el 60%, lo que limita su aplicación en esas edades como método diagnóstico. Además, la disminución del título de anticuerpos tras la erradicación es lenta y varía de unos individuos a otros, lo que también condiciona su uso como método de control postratamiento. No obstante, es innegable su utilidad en estudios epidemiológicos de amplios grupos de población.

*-Detección del antígeno fecal:* la determinación del antígeno del HP en las heces de los niños infectados utilizando técnicas con ELISA de anticuerpos monoclonales ha aumentado significativamente la sensibilidad y especificidad. Su uso en pacientes con antecedentes familiares de úlcera péptica y/o cuadros de dolor epigástrico nos permite identificar a los pacientes colonizados o infectados<sup>23</sup>.

La detección del DNA del HP mediante PCR no sustituye al antígeno fecal como método de diagnóstico. Recientes publicaciones en Japón<sup>24-25</sup> consideran esta técnica de elección frente al test del aliento con urea marcada por su menor coste y fácil manejo, especialmente indicado en países en vías de desarrollo. Su relación coste efectividad también lo haría de primera elección en países de baja prevalencia de infección por HP. En los pacientes con sangrado digestivo reciente por úlcera péptica la sensibilidad del test es mayor, pero la especificidad disminuye. La presencia de un negativo en estos casos haría necesario comprobar el resultado con otra técnica diagnóstica. Su uso no se aconseja en el caso de heces líquidas.

*-Detección de PCR en saliva y placa dental:* parece existir correlación entre la presencia del HP en muestras de biopsia digestiva y detección por PCR en saliva y placa dental de la cavidad oral<sup>26</sup>. La positividad en esta prueba indicaría un mayor riesgo de reinfección en estos pacientes después de los tratamientos erradicadores.

**Tabla 1**

<b>PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO DEL HP</b>	
<b>Invasivas:</b>	<b>No invasivas:</b>
Requieren gastroscopia con biopsia para realizar estudios de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de ureasa rápida</li> <li>• Examen histológico</li> <li>• Cultivo</li> <li>• PCR</li> </ul>	Test del aliento con urea marcada: útil en el diagnóstico y seguimiento como control postratamiento.
	Serología: ELISA-EIA, indicado en estudios epidemiológicos.
	Detección de antígeno fecal: útil en el diagnóstico y seguimiento como control postratamiento. Bajo coste
	PCR en saliva y placa dental: indica mayor riesgo de reinfección.

## CUÁNDO Y CÓMO ESTUDIAR LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI

Las propuestas del año 2016 para el estudio del HP en la infancia, basadas en la evidencia según el documento de las sociedades Europea y Americana de Gastroenterología y Nutrición pediátrica (ESPGHAN)- (NASPGHAN), aconsejan<sup>11</sup>:

- Niños con clínica gastrointestinal deben ser estudiados para descartar causas distintas a las del HP.
- No se aconseja estudiar la presencia del HP en niños con dolor abdominal funcional.
- Para el diagnóstico inicial de la infección por HP se aconseja realizar endoscopia con biopsia y valorar cultivo y test de ureasa sobre la muestra digestiva.
- No se aconseja tratar el HP por obtener un resultado positivo del test del aliento sin otros procedimientos de diagnóstico.
- El test del aliento y el test del antígeno de HP en heces se aconseja para control de pacientes tratados.

Teniendo en cuenta las revisiones publicadas sobre este tema<sup>11</sup>, sólo en los pacientes con dolor abdominal y/o epigástrico con características de úlcera péptica estaría claramente indicado realizar pruebas diagnósticas frente al HP.

Aunque las estrategias de tratamiento tras diagnóstico no invasivo están aceptadas en los consensos para adultos con síntomas gastrointestinales altos, como el de Maastricht III, esto no es plenamente compartido por los grupos pediátricos, que proponen realizar una endoscopia en los niños con síntomas sugestivos de enfermedad péptica y reservar la prueba no invasiva para el control de erradicación postratamiento.

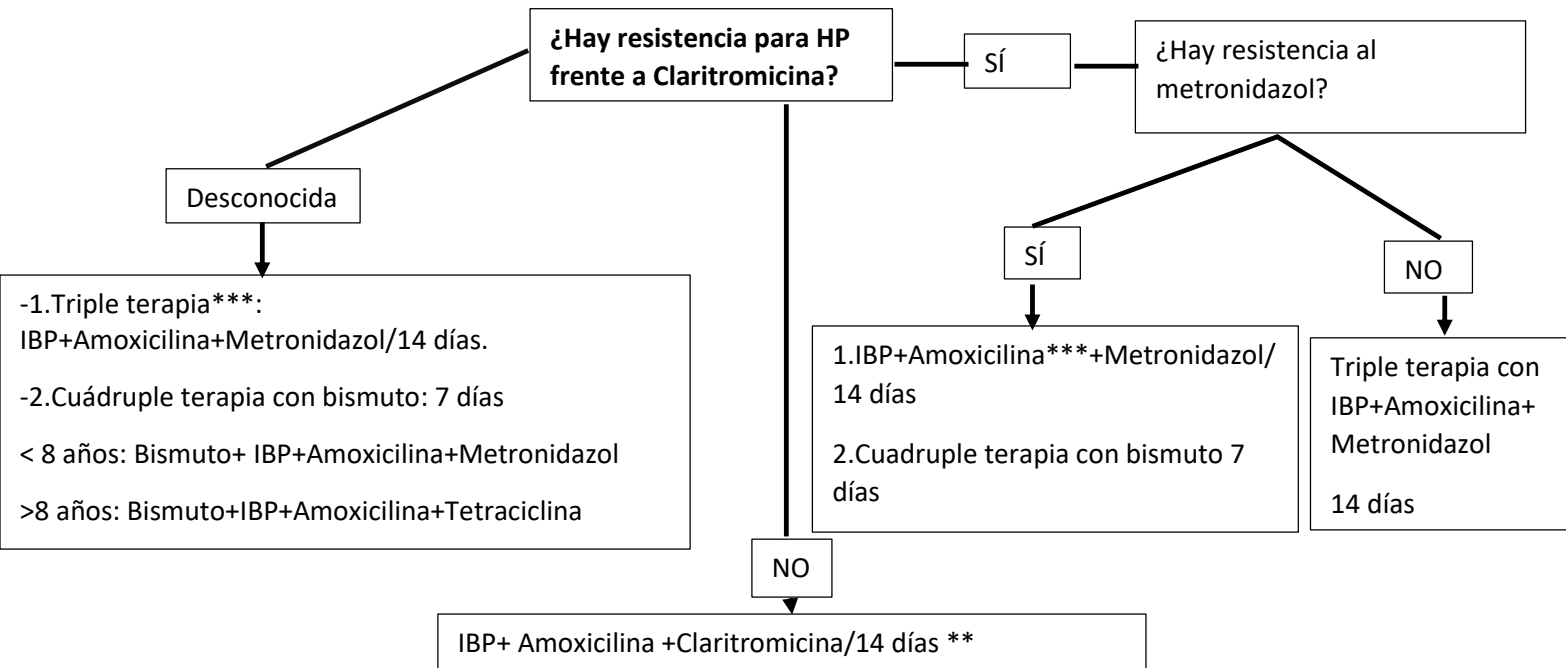
La Cochrane<sup>27</sup>, en revisión publicada en el 2018 señala "Las pruebas de urea en el aliento, los análisis de sangre y las pruebas de heces pueden ser apropiadas para identificar si un individuo presenta infección por *H. pylori*. Sin embargo, sigue siendo incierto el nivel del resultado de la prueba del aliento con urea, el análisis de sangre o la prueba en heces que debe usarse para hacer un diagnóstico de infección por *H. pylori*".

#### ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL HELICOBACTER PYLORI

El abordaje terapéutico del HP en el niño debe ser considerado cuando la presencia del HP justifique la clínica digestiva, siendo la recomendación de las Sociedades Americanas y Europeas de Gastroenterología Pediátrica (ESPGHAN)-(NASPGHAN), considerar el tratamiento si hay hallazgos histológicos de úlcera péptica y HP.



Previo al inicio del tratamiento es importante conocer las tasas de resistencia del área frente a claritromicina, de manera que el enfoque terapéutico varía<sup>11</sup>



\*Inhibidores de la bomba de protones

\*\* Dosis estándar. \*\*\* Dosis altas. Ver tabla 3

Tras el tratamiento erradicador debe realizarse seguimiento con test diagnóstico no invasivo, siendo de elección el test del aliento con urea marcada. Si no hay respuesta al tratamiento se propone el siguiente abordaje terapéutico (Tabla 2).

**Tabla 2<sup>11</sup>**

<b>FRACASO TERAPÉUTICO: SEGUNDO CICLO DE TRATAMIENTO</b>
<p>Gastroscopia con estudio de resistencias de primera elección:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si no hay resistencia a Claritromicina ni Metronidazol: IBP+Amoxicilina+ Claritromicina o Metronidazol/14 días.</li> <li>• Si hay resistencia a Claritromicina: probar triple terapia con IBP+ Amoxicilina+ Metronidazol/14 días.</li> <li>• Si hay resistencia a Metronidazol: probar triple terapia con IBP+Amoxicilina +Claritromicina/14 días.</li> <li>• Si hay resistencia a Claritromicina y Metronidazol: IBP+Metronidazol+Amoxicilina<sup>***</sup>/14 días o Cuádruple terapia: Bismuto+ IBP+Amoxicilina +Metronidazol 7 días.</li> </ul> <p>Si no es posible gastroscopia para estudio de resistencias:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Cuádruple terapia:</b> Bismuto+ IBP+Amoxicilina +Metronidazol 7 días.</li> <li>2. <b>Triple terapia</b> con altas dosis de IBP+ Amoxicilina<sup>***</sup>+Metronidazol /14 días).</li> </ol>

La terapia con antibióticos y citoprotectores podría verse reforzada con probióticos, cuyo papel en la erradicación del HP es aún discutido<sup>28</sup>, si bien disminuiría los efectos secundarios que sobre la microbiota intestinal produce el tratamiento antimicrobiano.

La terapia secuencial con 5 días de IBP + Amoxicilina, seguida de 5 días de IBP +Claritromicina+Metronidazol, ha sido abandonada como terapia de primera elección en pacientes en los que se desconoce la resistencia antimicrobiana. Expone al niño a tres antibióticos diferentes y favorece la aparición de resistencias.

**Tabla 3<sup>11</sup>**

<b>DOSIS ESTÁNDAR DE FÁRMACOS EN TRATAMIENTO DE HP</b>			
<i>Fármaco</i>	<i>Peso</i>	<i>Dosis en la mañana (mg)</i>	<i>Dosis en la noche (mg)</i>
IBP	15-24 Kg	20	20
	25-34 Kg	30	30
	>35 Kg	40	40
Amoxicilina	15-24 Kg	500	500
	25-34 Kg	750	750
	>35 Kg	1000	1000
Claritromicina	15-24 Kg	250	250
	25-34 Kg	500	250
	>35 Kg	500	500
Metronidazol	15-24 Kg	250	250
	25-34 Kg	500	250
	>35 Kg	500	500
Amoxicilina a altas dosis	15-24 Kg	750	750
	25-34 Kg	1000	1000
	>35 Kg	1500	1500

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baron S. *Campylobacter* and *Helicobacter*. Medical Microbiology. Cuarta edición, 1996. Capítulo 23.
2. Marshall BJ. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet. 1983;1(8336):1273-5.
3. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984;1(8390):1311-5.
4. Daugule I, Rowland M. *Helicobacter pylori* infection in children. Helicobacter. 2008; 13(Suppl 1):41-6.
5. Hagemási K, Tulassay Z. *Helicobacter pylori* infection: new pathogenetic and clinical aspects. World J Gastroenterol. 2014;20(21):6386-99.
6. Campbell DI, Thomas JE. *Helicobacter pylori* infection in paediatric practice. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2005;90:ep25–ep30
7. Alarcón T, José Martínez-Gómez M, Urruzuno P. *Helicobacter pylori* in pediatrics. Helicobacter. 2013;18 (Suppl 1):52-7.
8. Freire de Melo F, Camargos Rocha AM, Aguiar Rocha G, De Assis Batista S, Porto Fonseca de Potro L, Dinis Carvalho S, et al. A regulatory instead of an IL 17 T response predominates in *Helicobacter pylori*-associated gastritis in children. Microbes Infect. 2012;14:341-7.
9. Dore MP, Fanciulli G, Tomasi PA, Realdi G, Delitala G, Graham DY, et al. Gastrointestinal symptoms and *Helicobacter pylori* infection in school-age children residing in Porto Torres, Sardinia, Italy. Helicobacter. 2012;17:369-73.
10. Harris PR, Serrano CA, Villagran A, Walker MM, Thomson M, Duarte I, et al. *Helicobacter pylori*-associated hypochlorhydria in children, and development of iron deficiency. J Clin Pathol. 2013;66:343-7.
11. Nicola L. Jones, Sibylle Koletzko, Karen Goodman, Patrick Bontems et al .Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016) JPGN 2017;64: 991–1003.
12. Dehghani SM, Karamifar H, Raeesi T, Haghigat M. Growth parameters in children with dyspepsia symptoms and *Helicobacter pylori* infection. Indian Pediatr. 2012;50:324–6.

13. Deng ZH, Chu B, Xu YZ, Zhang B, Jiang LR. Influence of *Helicobacter pylori* infection on ghrelin levels in children. *World J Gastroenterol*. 2012;18:5096-100.
14. Zentilino P, Iritano E, Vignale C, et al. *Helicobacter pylori* infection is not involved in the pathogenesis of either erosive or non-erosive gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1057-64.
15. Ghoshal UC, Chourasia D. Gastro-esophageal reflux disease and *Helicobacter pylori*: what may be the relationship? *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16:243-50.
16. Xinias I, Maris T, Mavroudi A, Panteliadis C, Vandenplas Y. *Helicobacter pylori* infection has no impact on manometric and pH-metric findings in adolescents and young adults with gastroesophageal reflux and antral gastritis: eradication results to no significant clinical improvement. *Pediatric Reports*. 2013;5:e3.
17. Spee LA, Madderom MB, Pijpers M, van Leeuwen Y, Berger MY. Association Between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal Symptoms in Children. *Pediatrics*. 2010;125:e651-69.
18. Ertem D. Clinical Practice: *Helicobacter pylori* infection in childhood. *Eur J Pediatr*. 2013;172:1427-34.
19. Macarthur C. *Helicobacter pylori* infection and childhood recurrent abdominal pain: lack of evidence for a cause and effect relationship. *Can J Gastroenterol*. 1999;13:607-10.
20. Martínez Gómez MJ, Perdomo Giraldo M. Infección por *Helicobacter pylori* en niños. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNPAEP*. 2002 Cap 11:93-98.
21. Ortega Páez E, Cuestas Montañés E. ¿Ayuda en la práctica un estudio de conveniencia a indicar adecuadamente una endoscopia en niños con dispepsia? *Evid Pediatr*. 2010;6:55.
22. Juanes de Toledo B. Test del aliento (urea-C<sup>13</sup>) para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en niños: revisión sistemática y metaanálisis. *Evid Pediatr*. 2012;8:85.
23. Ochoa Sangrador C, Andrés de Llano JM. Algunas pruebas de detección de antígeno de *Helicobacter pylori* en heces son suficientemente válidas en la infancia. *Evid Pediatr*. 2011;7:65.

24. Asaka M, Kato M, Takahashi S, Fukuda Y, Sugiyama T, Ota H, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter*. 2010;15:1-20.
25. Shimoyama T. Stool antigen tests for the management of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2013;19:8188-91.
26. Medina ML, Medina MG, Martín GT, Picón SO, Bancalari A, Merino LA. Molecular detection of *Helicobacter pylori* in oral samples from patients suffering digestive pathologies. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15:e38-42.
27. Best LMJ, Takwoingi Y, Siddique S, Selladurai A, Gandhi A, Low B, Yaghoobi M, Gurusamy K. Non-invasive diagnostic tests for infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No.: CD012080. DOI: 10.1002/14651858.CD012080.pub2
28. Pacifico L, Osborn JF, Bonci E, Romaggioli S, Baldini R, Chiesa C. Probiotics for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20: 673-83.