

Infección por *Helicobacter pylori* en niños

M^a José Martínez Gómez, Mayra Perdomo Giraldi

Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid

DEFINICIÓN

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es un bacilo gram negativo capaz de producir diversos trastornos y especialmente patología digestiva en la población general. La infección por *H. pylori* en los niños puede dar lugar a gastritis crónica y con menos frecuencia a úlcera gástrica y duodenal, aunque en menor proporción que en el adulto.

EPIDEMIOLOGÍA

H. pylori es una de las causas más frecuentes de infección bacteriana crónica. 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.

Se ha observado que la colonización por *H. pylori* depende de diversos factores como la virulencia del microorganismo, la susceptibilidad del huésped y condicionantes ambientales como el nivel socioeconómico.

Las posibles **vías de transmisión** son:

- De persona a persona: hay mayor incidencia de infección por Hp en niños cuya madre o padre están infectados
- Fecal-oral: se ha demostrado una alta incidencia en poblaciones en vías de desarrollo.
- Oral-oral: se ha aislado *H. pylori* de la saliva y de la placa dental, lo que podría sugerir que la cavidad bucal sea un reservorio natural de la bacteria.

En nuestro medio la tasa de prevalencia de *H. pylori* en niños sanos es de alrededor del 22%, similar a la de otros países de nuestro entorno geográfico.

CLÍNICA

El dolor abdominal, generalmente de localización epigástrica y con menos frecuencia periumbilical, constituye el motivo de consulta habitual. Puede acompañarse de vómitos en aproximadamente la tercera parte de los niños y, en menor proporción, de anorexia con pérdida de peso, pirosis y sensación de plenitud postprandial.

La infección se ha relacionado también con talla baja y retraso puberal en niñas preadolescentes, con urticaria crónica y con púrpura trombocitopénica idiopática, sin que hasta el momento se hayan podido demostrar los mecanismos implicados en estos casos.

Tanto en adultos como en niños infectados por *H. pylori* se ha detectado una mayor prevalencia de anemia ferropénica, por lo que se recomienda la investigación de infección por *H. pylori* en todos aquellos pacientes con anemia de causa desconocida refractaria al tratamiento con ferroterapia oral.

La prevalencia de determinados factores de patogenicidad, como la citoxina asociada al gen *cagA* (*cagA*) y la toxina vacuolizante asociada al gen *vaca* (*vacA*), relacionados con la aparición de úlcera y cáncer gástrico en adultos, es significativamente menor en los niños y aumenta proporcionalmente con la edad, lo que explica la menor incidencia de úlcera péptica en la población pediátrica.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Ante unos síntomas sugestivos de patología orgánica asociada a *H. pylori* se pueden realizar diversos estudios para confirmar la sospecha clínica y orientar el tratamiento.

La infección por *H. pylori* en niños puede constatararse por técnicas no invasivas, como el test del aliento con urea marcada con carbono 13 (C¹³), la detec-

ción de anticuerpos en suero, saliva y orina, y la determinación de antígeno en heces.

Sin embargo, la endoscopia digestiva alta resulta imprescindible para determinar el tipo de enfermedad gastroduodenal producida por la bacteria, y para la toma de muestras de biopsias que posibiliten el examen histológico, cultivo microbiológico, estudio de sensibilidad a antibióticos y, optativamente, test de ureasa rápida.

Métodos no invasivos

Test del aliento con urea marcada (TAU)

Este test se basa en la capacidad del *H. pylori* de producir ureasa, una enzima extremadamente potente que hidroliza la urea administrada, liberándose CO₂ marcado que se excreta en la respiración. En niños es preferible usar como marcador la urea con C¹³ por ser un isótopo natural no radiactivo que puede emplearse sin riesgo de efectos secundarios. 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 mascarilla, aunque los resultados pueden ser menos fiables en niños menores de 6 años. El procedimiento consiste en la obtención de una muestra basal de aire espirado previo ayuno de al menos 6 horas. A continuación se administra una toma de urea C¹³ a dosis de 1,5-2 mg/kg de peso corporal (máximo 75 mg). Con fines prácticos en la actualidad se recomienda la administración de 50 mg de urea -C¹³ a los niños con peso igual o inferior a 35 kg, y de 100 mg a los que exceden ese peso.

Según la técnica de lectura utilizada el TAU se considera positivo cuando el resultado es igual o mayor de 4 partes por mil (ppm) de exceso de C¹³ en el aire espirado si la determinación es por espectrofotómetro de masas, y valores iguales o mayores de 2,5 ppm de C¹³ si es por espectrocolorimetría.

La prueba tiene una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de infección por *H. pylori* cercanas al 100% y debe repetirse a las 4 semanas después de finalizar el tratamiento, ya que es el método más fiable de seguimiento y control de la infección.

Detección de anticuerpos

La respuesta inmunológica sistémica generada por *H. pylori* permite su detección mediante dife-

rentes métodos serológicos. Los más empleados son los que utilizan técnicas ELISAEIA, aunque otras técnicas como el Inmunoblot permiten la identificación de anticuerpos circulantes frente a proteínas *cagA* y *vacA* como marcadores de virulencia de las cepas de *H. pylori*.

Aunque en adultos la serología tiene una sensibilidad superior al 90%, en niños por infección 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.

La detección de anticuerpos de *H. pylori* en orina mediante ELISA ofrece la misma fiabilidad que la serología, por lo que resulta igualmente útil y más práctico para estudios poblacionales a gran escala.

Se han detectado también anticuerpos en otras muestras de obtención simple como la saliva y la placa dental, aunque en estos casos no está muy clara su utilidad.

Detección del antígeno fecal

La determinación del antígeno de *H. pylori* en las heces de los niños infectados utilizando técnicas con antígenos policlonales aportó inicialmente una sensibilidad y especificidad altas, entre 80-90%, como método diagnóstico y de control después del tratamiento. Sin embargo, en estudios posteriores los resultados obtenidos no han validado este procedimiento con la misma fiabilidad.

Actualmente la aplicación de técnicas basadas en antígenos monoclonales ha aumentado significativamente la sensibilidad y especificidad en la detección del antígeno fecal del *H. pylori*.

PCR fecal

Recientemente se han realizado estudios de detección del DNA del *H. pylori* en muestras de heces mediante reacción de polimerasa en cadena (PCR) que han demostrado su utilidad en el diagnóstico de infección activa por *H. pylori* en edades pediátricas con una especificidad de 100% pero con una sensibi-

TABLA I. Fármacos de uso frecuente en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en niños.

Fármaco	Dosis diaria	Dosis máxima
Amoxicilina	50 mg/kg/ en 2 dosis	1 g/12 horas
Claritromicina	20 mg/kg/ en 2 dosis	500 mg/12 horas
Metronidazol	20 mg/kg/ en 2 dosis	500 mg/12 horas
Omeprazol	1 mg/ kg en 2 dosis	40 mg/12 horas
Bismuto	8 mg/kg en 2 dosis	480 mg/12 horas
Tetraciclina	50-100 mg en 2 dosis	100 mg/12 horas

alidad alrededor del 60% por lo que no sustituye al antígeno fecal como método de diagnóstico.

Métodos invasivos

Endoscopia digestiva alta

La exploración endoscópica es el método más sensible y específico para el diagnóstico de infección por *H. pylori*. Esta técnica permite visualizar la mucosa gástrica, cuyo aspecto puede variar desde leve eritema a intensa nodularidad, característica de infección por *H. pylori*, mucho más frecuente en niños que en adultos. En determinados casos, el hallazgo endoscópico corresponde a una úlcera duodenal y con menos frecuencia, a un úlcus gástrico.

La endoscopia además hace posible la **toma de muestras de biopsia** para diferentes estudios:

- **Test de ureasa rápida:** Eventualmente se puede realizar en la misma sala de endoscopia y permite detectar en pocos minutos la presencia de *H. pylori* en una muestra de mucosa gástrica obtenida durante la exploración.
- **Examen histológico:** En la mayoría de los casos, revela la existencia de una gastritis antral superficial, con menos intensidad en la respuesta de neutrófilos como marcador de actividad y mayor proporción de gastritis linfocítica en comparación con los adultos; 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 *H. pylori* en muestras de mucosa gástrica con una alta especificidad pudiendo

llegar a ser más sensible que otros procedimientos aplicados a las tomas de biopsia; identifica mutaciones asociadas a resistencias antimicrobianas y hace posible estudios de virulencia de la bacteria y de sensibilidad a antibióticos. De momento no es un método disponible de forma estandarizada.

TRATAMIENTO

Una vez diagnosticada la infección por *H. pylori*, debe plantearse la posibilidad de tratamiento a todos aquellos pacientes que presenten síntomas gastroduodenales y enfermedad ulcerosa. En los casos muy sintomáticos pero sin patología demostrada se debe valorar la conveniencia o no de tratar, ya que la medicación no está exenta de efectos secundarios y, por otro lado, no está indicada una terapia indiscriminada en todos los pacientes. La realización previa de cultivo microbiológico y estudio de resistencias antibióticas en las muestras de mucosa gástrica obtenidas a través de la endoscopia garantizan mayores probabilidades de curación.

El tratamiento ideal es aquel que consigue tasas de erradicación superiores al 90%, con la menor duración posible para asegurar el cumplimiento, y con mínimos efectos secundarios. En niños, lo mismo que en adultos, se recomienda **como primera línea de tratamiento la triple terapia** que consiste en administrar de forma asociada dos antibióticos y un antisecretor, generalmente un inhibidor de la bomba de protones (IBP) o sales de bismuto (B). Los fármacos de uso más frecuente se resumen en la Tabla I.

La combinación de omeprazol, claritromicina y amoxicilina (OCA) que inicialmente permitía en los niños unas tasas de erradicación en torno al 90%, ha

TABLA II. Pautas de tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en niños.

<i>Primera opción</i>	Triple terapia	BAM/ OAM/ OCM
<i>Segunda opción</i>	Terapia cuádruple Terapia secuencial	BOMT (> 8 años) O+A / O+C+Tn o M
<i>Tercera opción</i>	Terapia rescate	OAL / OAR

A= amoxicilina, B= bismuto, C= claritromicina, M= metronidazol, O= omeprazol, T= tetraciclina, Tn= tinidazol, L= levofloxacino, R= rifampicina

dejado de ser la terapia de primera elección debido al aumento de resistencias microbianas frente a claritromicina, tras el uso frecuente de macrólidos en los últimos años.

En un estudio realizado en nuestro medio, la combinación de subcitrate de bismuto, amoxicilina y metronidazol (BAM) administrada durante 2 semanas consiguió un 85% de erradicación de la bacteria, superior a la obtenida con la pauta de tratamiento con OCA durante el mismo período de tiempo. Asimismo los resultados obtenidos en numerosos hospitales pediátricos europeos administrando triple terapia con omeprazol o con bismuto asociados a dos antibióticos han demostrado mayor eficacia del bismuto frente al omeprazol.

En la actualidad se recomiendan pautas de triple terapia que incluyan metronidazol y un segundo antibiótico en combinación con un IBP o con subcitrate de bismuto (Tabla II).

La **cuádruple terapia** con bismuto asociado a omeprazol (o ranitidina en caso de mala tolerancia al omeprazol), metronidazol y tetraciclina (BOMT) constituye la **segunda opción terapéutica** de elección y en algunos estudios se recomienda como tratamiento de primera línea, pero debido a los efectos adversos de la tetraciclina sobre el esmalte dentario, no está indicado en niños menores de 8 años, a los cuales se debe administrar como segunda opción otra triple terapia con dos antibióticos distintos a los previamente administrados.

Recientemente los buenos resultados obtenidos con la **terapia secuencial** avalan su uso también como opción de segunda línea en el manejo de la infección por *H. pylori* y consiste en dar omeprazol y amoxicilina durante 5 días y a continuación seguir con omeprazol, claritromicina y tinidazol otros 5 días más, con unas tasas de erradicación cercanas al 90%. De momento en nuestro medio se utiliza metronidazol en lugar de tinidazol por permitir una mejor dosificación en la edad pediátrica.

En los casos de infección persistente por *H. pylori*, una **tercera línea de tratamiento o terapia de rescate** con levofloxacino o rifabutín (derivado semisintético de rifampicina) asociados con omeprazol y amoxicilina en triple terapia, está dando buenos resultados en adultos pero su aplicación en niños tiene todavía sus limitaciones y solo debe administrarse después de estudios de sensibilidad antimicrobiana.

La elección de la pauta terapéutica más adecuada debe hacerse teniendo en cuenta las tasas locales de resistencias antimicrobianas. En caso de no erradicación, debe investigarse siempre el cumplimiento terapéutico, hacer estudios de resistencias bacterianas e instaurar el tratamiento según antibiograma (Fig. 1).

Es conveniente que la medicación se administre después de las comidas, para que esté en contacto con el bacilo el mayor tiempo posible, a excepción del subcitrate de bismuto, que puede recomendarse media hora antes o después de la ingesta de alimentos, y del omeprazol, que conviene darlo inmediatamente antes del desayuno, y en el caso de niños pequeños, mezclando el contenido de la cápsula con algún alimento ácido como zumo de fruta o yogur para mantener la integridad de los gránulos y garantizar su disolución y absorción a nivel intestinal.

Existen discrepancias en cuanto a la duración del tratamiento y aunque en los niños infectados por *H. pylori* se han obtenido buenas tasas de erradicación con pautas de dos semanas, numerosos estudios euro-

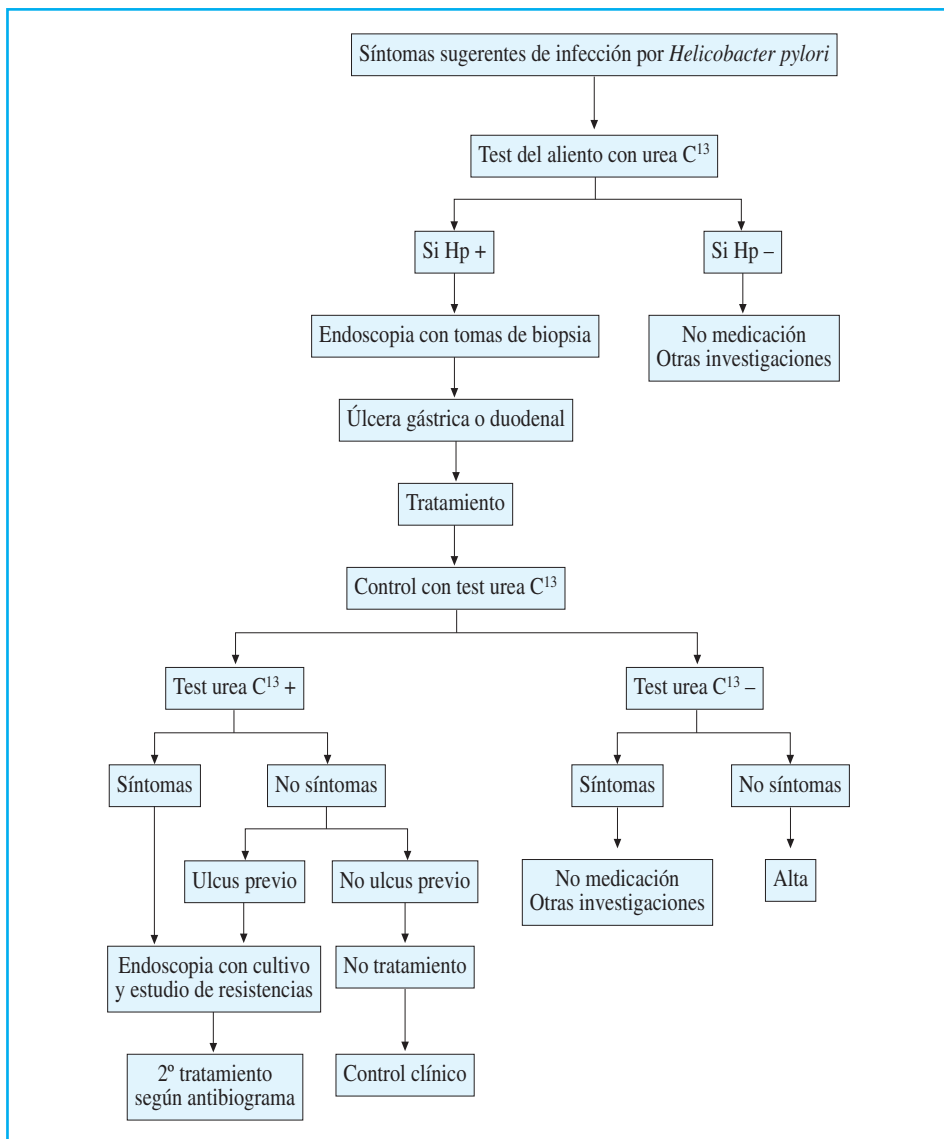


FIGURA 1. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de la infección por *Helicobacter pylori* en niños.

peos confirman la validez de pautas de tratamiento de una semana de duración.

En los últimos años se está promoviendo el uso de probióticos como el *Lactobacillus reuteri* como **trata-**

miento coadyuvante junto con la triple terapia, ya que reducen los principales efectos adversos de la medicación (náuseas, diarrea, alteraciones del gusto) y por otro lado, pueden inhibir el crecimiento del helicobacter y

su adhesión al epitelio de las células gástricas, permitiendo unas tasas de erradicación más elevadas.

COMPLICACIONES

Aunque no se ha reportado ningún caso de adenocarcinoma gástrico asociado a *H. pylori* en edades pediátricas, no cabe duda de que en estos pacientes pueden desarrollarse a largo plazo lesiones precancerosas, como atrofia y metaplasia de la mucosa gástrica. En algunos niños infectados por la bacteria existe además la predisposición para el desarrollo de linfoma MALT (tejido linfoide asociado a mucosa) a nivel gástrico.

BIBLIOGRAFÍA

- Alarcón T, Martínez MJ, Madruga D, Domingo D, LopezBrea M. One week vs two weeks triple therapy in paediatrics patients: impact of treatment duration and metronidazole resistance. *Rev Esp Quimioter* 2000; 13: 55.
- Alarcón T, Martínez MJ, Urruzuno P, Cilleruelo ML, Madruga D, Sebastián M et al. Prevalence of CagA and VacA Antibodies in children with *Helicobacter pylori* Associated peptic ulcer compared to prevalence in pediatric patients with active or nonactive chronic gastritis. *Clin Diag Lab Immunol* 2000; 7: 842-844.
- Chey W, Wong B, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *AM J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-1825
- Daugule I, Rowland M. *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter* 2008; 13(Suppl 1): 41-46.
- Drumm B, Koletzko S, Oderda G. On behalf of the European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 207-213.
- Egan BJ, Katicic M, O'Connor HJ, Morain CA. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2007; 12 (Suppl 1): 31-37
- Falsafi T, Favaedi R, Mahjoub F, Najafi M. Application of stoolPCR test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 484-488.
- Gold B, Colleti R, Abbott M, et al. The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 490-497.
- Kato S, Ritsuno H, Ohnuma K, Iiyima K, Sugiyama T, Aska M. Safety and efficacy of oneweek triple therapy for eradicating *Helicobacter pylori* in children. *Helicobacter* 1998; 3: 278-282.
- Kurugoglu S, Mihmanli I, Celkan T, Aki H, Aksoy H, Korman U. Radiological features in paediatric primary gastric MALT lymphoma and association with *Helicobacter pylori*. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 82-87.
- LópezBrea M, Martínez MJ, Domingo D, Sánchez I, Alarcón T. Metronidazol resistance and virulence factors in *Helicobacter pylori* as markers for treatment failure in a paediatric population. *FEMS Immunology Med Microbiology* 1999; 24: 183-188.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, ElOmar E, Graham D et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *GUT* 2007; 56: 772-781.
- Martínez Gómez MJ, Urruzuno P, Cilleruelo ML et al. Test del aliento con UreaC13 en el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en niños. *Ann Esp Pediatr* 1995; supl. 69: 56-57.
- MouradBaars P, Chong S. *Helicobacter pylori* infection in Pediatrics. *Helicobacter* 2006; 11(Suppl. 1): 40-45
- Veres G, Pehlivanoglu E. *Helicobacter* infection in Pediatrics. *Helicobacter* 2007; 12(Suppl 1): 38-44.