

Traballo de
fin de grao

Características da infección por Helicobacter pylori en pacientes pediátricos sometidos a endoscopia

Características de la infección por Helicobacter pylori en pacientes pediátricos sometidos a endoscopia

Characteristics of Helicobacter Pylori infection in pediatric patients undergoing endoscopy

Autor/a: Raquel Vidal Soto

Titor/a: Ana Moreno Álvarez

Cotitor/a: Alfonso Solar Boga

Departamento: Ciencias Forenses, Anatomía Patolóxica, Xinecología e Obstetricia e Pediatría (Pediatría Área Sanitaria A Coruña-Cee)

(Xuño 2024)

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

ÍNDICE

- 1. RESUMEN**
- 2. INTRODUCCIÓN A LA INFECCIÓN**
 - 2.1 Epidemiología
 - 2.2 Patogenia
 - 2.3 Clínica
 - 2.4 Diagnóstico
 - 2.5 Tratamiento
 - 2.6 Comprobación de la respuesta al tratamiento
 - 2.7 Resistencias
- 3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**
- 4. OBJETIVOS**
- 5. MATERIAL Y MÉTODOS**
 - 5.1 Aspectos ético-legales
 - 5.2 Ámbito de estudio
 - 5.3 Período de estudio
 - 5.4 Diseño del estudio
 - 5.5 Criterios de inclusión
 - 5.6 Criterios de exclusión
 - 5.7 Variables a estudio
 - 5.8 Análisis estadístico
- 6. RESULTADOS**
- 7. ESTUDIO INDIVIDUAL DE CADA CASO**
- 8. DISCUSIÓN**
- 9. CONCLUSIONES**
- 10. LIMITACIONES**
- 11. APORTACIONES**
- 12. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**
- 13. ANEXOS**
- 14. BIBLIOGRAFÍA**

1. RESUMEN

ANTECEDENTES: La infección por *Helicobacter pylori* es a día de hoy una de las más prevalente a nivel mundial. Aunque cursa de manera asintomática en la mayoría de pacientes, puede ser origen de diversa patología a nivel gastrointestinal: desde gastritis crónica o péptica hasta la predisposición al desarrollo de adenocarcinoma y linfoma gástrico.

OBJETIVO: El objetivo principal de este trabajo es analizar los datos epidemiológicos de los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 5 y 18 años sometidos a una endoscopia digestiva alta por padecer infección por *Helicobacter pylori* en una unidad de Gastroenterología Infantil de un hospital de tercer nivel.

MÉTODOS: Estudio observacional retrospectivo en pacientes de la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del Hospital Materno-Infantil Teresa Herrera diagnosticados de infección por *Helicobacter pylori* desde enero de 2017 hasta diciembre de 2023.

RESULTADOS: Se incluyeron 14 pacientes de los cuales 11 fueron niñas (78,57%) y 3 niños (21,43%); con una edad media de 12 años y 4 meses, presentando el 50% dolor abdominal como principal sintomatología. A nivel endoscópico, los estudios fueron macroscópicamente normales, siendo el hallazgo histológico común la presenta de gastritis crónica activa. Las principales resistencias que se observaron fueron al metronidazol (63,6%) y a la claritromicina (54,5%) y los principales esquemas de tratamiento empleados fueron la triple terapia durante 14 días en base al resultado del antibiograma. La resolución de la infección se asoció a una mejoría clínica en los paciente sintomáticos.

CONCLUSIONES: La infección por *Helicobacter pylori* es muy frecuente en la población pediátrica y la principal sintomatología descrita es la presencia de dolor abdominal. Existe un alto porcentaje de resistencias tanto a metronidazol como a claritromicina en el medio estudiado, lo que es indicativo de la necesidad de antibioterapia dirigida para conseguir la erradicación.

PALABRAS CLAVE: *Helicobacter pylori*, infección, pediatría, endoscopia, resistencia, erradicación.

RESUMO:

ANTECEDENTES: A infección por *Helicobacter pylori* é hoxe en día unha das máis prevalentes a nivel mundial. Aínda que cursa de maneira asintomática na maioría dos pacientes, pode ser orixe de diversa patoloxía a nivel gastrointestinal: desde gastrite crónica ou péptica até a predisposición ao desenvolvemento de adenocarcinoma e linfoma gástrico.

OBXECTIVO: O obxectivo principal deste traballo é analizar os datos epidemiolóxicos dos pacientes pediátricos con idades comprendidas entre 5 e 18 anos sometidos a unha endoscopia dixestiva alta por padecer infección por *Helicobacter pylori* nunha unidade de Gastroenteroloxía Infantil dun hospital de terceiro nivel.

MÉTODOS: Estudo observacional retrospectivo en pacientes da Unidade de Gastroenteroloxía, Hepatoloxía e Nutrición Pediátrica do Hospital Materno-Infantil Teresa Herrera diagnosticados de infección por *Helicobacter pylori* desde xaneiro de 2017 ata decembro de 2023.

RESULTADOS: Incluíronse 14 pacientes dos cales 11 foron nenas (78,57%) e 3 nenos (21,43%); cunha idade media de 12 anos e 4 meses, presentando o 50% dor abdominal como principal sintomatoloxía. A nivel endoscópico, os estudos foron macroscópicamente normais, sendo o achado histolóxico común a presenza de gastrite crónica activa. As principais resistencias que se observaron foron ao metronidazol (63,6%) e á claritromicina (54,5%) e os principais esquemas de tratamento empregados foron a tripla terapia durante 14 días en base ao resultado do antibiograma. A resolución da infección asociouse a unha mellora clínica nos pacientes sintomáticos.

CONCLUSIÓNS: A infección por *Helicobacter pylori* é moi frecuente na poboación pediátrica e a principal sintomatoloxía descrita é a presenza de dor abdominal. Existe un alto porcentaxe de resistencias tanto ao metronidazol como á claritromicina no medio estudado, o que é indicativo da necesidade de antibioterapia dirixida para conseguir a erradicación.

PALABRAS CLAVE: *Helicobacter pylori*, infección, pediatría, endoscopia, resistencia, erradicación.

ABSTRACT:

BACKGROUND: *Helicobacter pylori* infection is currently one of the most prevalent infections worldwide. Although it is asymptomatic in most patients, it can cause various gastrointestinal pathologies: from chronic or peptic gastritis to a predisposition for develop adenocarcinoma and gastric lymphoma.

OBJECTIVE: The main objective of this study is to analyze the epidemiological data of pediatric patients aged between 5 and 18 years who underwent upper gastrointestinal endoscopy for *Helicobacter pylori* infection in a Pediatric Gastroenterology Unit of a tertiary care hospital.

METHODS: Retrospective observational study of patients at the Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Unit of Teresa Herrera Maternity and Children's Hospital diagnosed with *Helicobacter pylori* infection from January 2017 to December 2023.

RESULTS: A total of 14 patients were included, of whom 11 were girls (78.57%) and 3 were boys (21.43%), with a mean age of 12 years and 4 months. 50% presented with abdominal pain as the main symptom. Endoscopically, the studies were macroscopically normal, with the common histological finding being the presence of active chronic gastritis. The main resistances observed were to metronidazole (63.6%) and clarithromycin (54.5%), and the main treatment regimens used were triple therapy for 14 days based on antibiogram results. Resolution of the infection was associated with clinical improvement in symptomatic patients.

CONCLUSIONS: *Helicobacter pylori* infection is very common in the pediatric population, with abdominal pain being the main reported symptom. There is a high percentage of resistance to both metronidazole and clarithromycin in the studied population, indicating the need for targeted antibiotic therapy to achieve eradication.

KEYWORDS: *Helicobacter pylori*, infection, pediatrics, endoscopy, resistance, eradication.

2. INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori es una bacteria espiroidea gram negativa y móvil gracias a que posee un flagelo. Es responsable de una de las infecciones humanas más prevalentes, afectando aproximadamente al 40% de la población, pudiendo llegar al 80% en zonas con estatus socioeconómico más bajo y peores condiciones sanitarias¹.

La infección suele tener lugar durante la infancia, siendo menos frecuente la primoinfección en la edad adulta. Ésta puede tener lugar vía fecal-oral a través de aguas contaminadas, siendo la forma prevalente de contagio en países en vías de desarrollo; mientras que en países desarrollados habitualmente se produce de manera oral-oral entre personas principalmente dentro del ámbito familiar, siendo también posible la transmisión yatrogénica por medio de instrumental en estudios endoscópicos y la transmisión a través de insectos actuando como vector entre su único reservorio que es el hombre².

A pesar de que la infección suele adquirirse en edades tempranas, es muy infrecuente que se produzca en el primer año de vida. En el caso de las madres que dan lactancia materna, la transmisión es poco frecuente aunque las madres sean portadoras, gracias a los anticuerpos anti-*H pylori* IgA y otros factores antimicrobianos presentes en la leche materna³.

Esta infección raramente se resuelve espontáneamente y suele persistir durante toda la vida, aunque la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos, presentando solo el 10-25% clínica de gastritis, debido a la respuesta inflamatoria producida en el estómago⁴.

A pesar de que la infección sea erradicada, los niños tienen altas tasas de reinfección, siendo ésta mayor de un 20% en poblaciones donde la prevalencia es alta. Como principal factor de riesgo se destaca la convivencia con hermanos menores de 5 años. Por el contrario, en adultos las reinfecciones son infrecuentes⁵.

2.1. EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *Helicobacter pilory* se considera la infección crónica bacteriana más frecuente a nivel mundial⁶. En países con recursos limitados, la mayoría de los niños se infectan antes de los 10 años, siendo la prevalencia superior al 80% en adultos mayores de 50 años⁷. En países desarrollados por el contrario la evidencia de infección en niños es inusual, siendo más común la adquisición de la infección en edad adulta. Además parece más común en las razas negra e hispana que en la blanca, estando posiblemente en relación con los factores socioeconómicos⁸.

En la actualidad se observa un claro descenso de la prevalencia de la infección en los países desarrollados, siendo éste mucho más marcado en los niños y jóvenes, que se asocia más a la mejoría en higiene y de saneamiento poblacional que al tratamiento individual. Paralelamente se ha observado también un descenso en la prevalencia de úlcera péptica y cáncer gástrico⁹.

2.2.PATOGENIA

La patogenicidad de *Helicobacter pylori* depende de muchos factores, como las proteínas flagelares, que le permiten desplazarse por el interior del estómago, la ureasa citoplasmática, gracias a la cual puede neutralizar el pH gástrico para su posterior adhesión, la citotoxina A y el factor citotóxico CagA, relacionados posiblemente con la úlcera péptica, el cáncer gástrico y el linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas¹⁰.

En el niño, sin embargo a nivel histológico la única lesión que parece observarse es la inflamación de la mucosa gástrica, siendo infrecuente la presencia de úlcera duodenal, por lo que es complicado estudiar la relación entre el *Helicobacter pylori* y la enfermedad péptica. A pesar de esto, diversos estudios han demostrado que los niños con úlcera duodenal sometidos a endoscopia también presentaban gastritis asociada a *Helicobacter pylori*¹¹, siendo ésta seguramente el factor predominante en el desarrollo de la úlcera al igual que en la edad adulta, a pesar de que sea muy poco frecuente la presencia de patología péptica en el duodeno en la población pediátrica¹¹.

En diversos estudios realizados en pacientes sintomáticos con úlcera por *Helicobacter pylori* se ha demostrado también que la presencia de infección provoca cambios en el microbioma intestinal, disminuyendo la diversidad bacteriana y que este hecho se podría solucionar con el tratamiento erradicador¹².

2.3.CLÍNICA

La mayoría de los niños infectados son asintomáticos, siendo el dolor abdominal recurrente el síntoma principal en aquellos que sí presentan clínica pudiendo expresarse en forma de dolor periumbilical de intensidad variable. En estos casos resulta difícil discernir si la infección presente es el origen de los síntomas o se trata de un hallazgo incidental teniendo en cuenta la frecuencia de infección en la edad pediátrica. En otros casos la clínica es más específica, a través de síntomas pépticos como ardor y acidez estomacal, sensación de plenitud y distensión, náuseas o intolerancia a los alimentos grasos o en forma de dolor en la parte inferior del abdomen asociado a estreñimiento¹³.

Aproximadamente esta clínica está presente en el 10-15% de los niños entre los 4 y los 16 años¹³, pero no en todos ellos se encuentra gastritis asociada a *Helicobacter pylori*; demostrándose en diversos estudios tasas similares de infección en pacientes asintomáticos y pacientes con dolor abdominal recurrente, por lo que no sería posible identificar solamente por la clínica a los niños con gastritis por *Helicobacter pylori* y como se ha comentado no es posible descartar que la infección no sea el origen de los síntomas en algunos casos¹¹⁴.

Por todo esto no se recomienda el cribado en todos los niños con dolor abdominal funcional que no presenten síntomas de alarma, entre los cuales se encuentran la presencia de sangre oculta en heces, vómitos y pérdida de peso¹⁵.

Como ya se ha mencionado anteriormente, en la población infantil es raro que la infección cause úlcera péptica u otras manifestaciones como el linfoma MALT (linfoma T asociado a las mucosas, de sus siglas en inglés) o anemia con deficiencia de hierro refractaria a tratamiento; pero si esta última está presente se debe hacer despistaje de *Helicobacter pylori*¹⁵.

Las indicaciones recogidas en las principales guías para hacer el cribado en niños son las siguientes:

- Úlcera péptica, ya que a pesar de que su etiología sea multifactorial (pudiendo influir la toma de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, el alcohol, el estrés u otros muchos factores más influyentes en la edad adulta que en la población pediátrica), parece clara su relación con la infección por *Helicobacter pylori*, sobre todo en las duodenales¹⁵.
- Historia familiar de cáncer de estómago: debemos estudiar a los niños con familiares de primer grado afectados de cáncer de estómago, ya que *Helicobacter pylori* es el principal agente causal de éste, pudiendo reducirse su incidencia con el tratamiento erradicador¹⁶.
- En todo paciente con MALT, aunque el tratamiento de la infección es en la mayoría de los casos suficiente para que el linfoma regrese¹⁷. Esta última indicación es excepcional en la edad pediátrica.
- Otras indicaciones relativas serían la púrpura trombocitopénica crónica inmune o la anemia con déficit de hierro refractaria al tratamiento, resolviéndose el cuadro en muchos casos con la erradicación de la infección¹⁵.

En el resto de casos el cribado no estaría indicado ya que a pesar de que se encuentre infección no es posible establecer una relación causal entre ésta y los síntomas, por lo que su tratamiento lejos de solucionar la clínica podría incrementar el cuadro y la ansiedad del paciente y familiares, al igual que las resistencias antibióticas¹⁸.

2.4. DIAGNÓSTICO

Antes de realizar las pruebas diagnósticas, es necesario asegurarse de que el paciente no está en tratamiento con fármacos que puedan modificar la sensibilidad de estas, como pueden ser los inhibidores de la bomba de protones (IBPs), que se deben abandonar al menos dos semanas antes de realizar la prueba, los anti-histamínicos H2, debiendo retirarse al menos el día anterior a la prueba o que esté recibiendo tratamiento antibiótico, siendo necesario un mayor tiempo de lavado de hasta 4 semanas¹⁹.

Para realizar el diagnóstico inicial de infección la mayoría de guías pediátricas aconsejan realizar estudios invasivos que permitan objetivar el daño en la mucosa gástrica, teniendo como primero de referencia la endoscopia. Esta técnica parece la más adecuada ya que una de las indicaciones para realizar el test de detección es la presencia de úlcera, que se evaluaría en

este estudio, pudiendo tomar muestras directamente y realizar también el antibiograma para conocer las sensibilidades y adecuar el tratamiento antibiótico.

A la hora de realizar el procedimiento endoscópico se deben tomar al menos seis biopsias gástricas, 2 de antro y 2 de cuerpo para anatomía patológica y una de antro y una de cuerpo para cultivo. No obstante se recomienda recoger al menos una biopsia extra de antro para la realización de test adicionales (test rápido de ureasa o PCR) ²⁰.

Las técnicas no invasivas no se recomiendan para el diagnóstico inicial en niños, a no ser que tengan alto riesgo de desarrollar complicaciones por la técnica endoscópica o por el propio uso de la anestesia²⁰; que presenten púrpura trombocitopénica idiopática crónica¹⁹ o que se estudien por historia familiar de cáncer gástrico; no siendo necesario en estos casos el estudio invasivo a diferencia de en el resto de pacientes donde estas técnicas sólo se emplean para confirmar la erradicación de la infección tras el tratamiento¹⁹. Estas engloban la prueba del aliento, empleado sobre todo en niños mayores de 6 años colaboradores; la detección de antígenos en heces, el cuál es válido para todos los grupos de edad siendo el de elección en niños pequeños y las pruebas serológicas, que detectan anticuerpos séricos pero no distinguen la infección activa de la pasada,¹⁵ por lo que no están indicados ni en el diagnóstico ni en el seguimiento de los pacientes¹⁹ solo pudiendo usarse en pacientes que no han recibido tratamiento previamente²¹.

2.5. TRATAMIENTO

Por lo general el tratamiento empleado para tratar la infección se basa en una tripe terapia que incluye dos antibióticos, que variarán dependiendo de las características del paciente y de las resistencias del *Helicobacter pylori* y un IBP, siendo comunmente empleado el omeprazol.

Helicobacter pylori es resistente a antiulcerosos como el sucralfato, antiácidos, cimetidina o antisecretores H2, empleados principalmente para aliviar los síntomas. Sin embargo, se ha demostrado que al asociar IBPs con antibióticos se obtienen buenos resultados al conseguir un aumento del pH gástrico que potencia la acción bactericida de la mayoría de los antibióticos²².

Además, en pacientes con úlceras asociadas al tratamiento a largo plazo con aspirina a bajas dosis, el empleo de lansoprazol en el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* reduce la recurrencia de complicaciones ulcerosas²².

En la población pediátrica las indicaciones y los fármacos difieren con respecto a los adultos ya que el ratio riesgo-beneficio del tratamiento varía según la edad y dado que hay muchos medicamentos empleados en adultos que no están aprobados para uso pediátrico. Este es el caso de las tetraciclinas, que no deberían ser empleadas de forma general en niños menores de 8 años por la decoloración de la dentición que pueden provocar y las posibles alteraciones en el cartílago de crecimiento²³.

La elección del tratamiento adecuado debe estar basada en el antibiograma, ya que las resistencias son frecuentes. Una vez realizado, si la cepa es sensible a claritromicina y

metronidazol, se prefiere el esquema de triple terapia durante 14 días de amoxicilina, claritromicina y un IBP. En caso de que no funcione se cambiaría la claritromicina por metronidazol¹⁹.

La terapia secuencial durante 10 días con un IBP y amoxicilina durante los 5 primeros días seguido de un IBP, metronidazol y claritromicina durante 5 más es igual de efectiva en pacientes infectados con cepas sensibles. Sin embargo este esquema no puede ser empleado en pacientes con cepas a las que no se le haya realizado el antibiograma o que presenten resistencia a metronidazol o claritromicina; además presenta la desventaja de que se expone al paciente a un mayor número de fármacos²⁴.

Una alternativa a estos esquemas sería la cuádruple terapia con sales de bismuto, IBP, amoxicilina y metronidazol¹⁹. Sin embargo, en pediatría no se ha evaluado la eficacia y seguridad del bismuto, por lo que no se recomienda su uso de forma general²⁵. Hay que tener en cuenta que los derivados de éste no pueden ser empleados en menores de 10 años porque contiene salicilatos y causan neurotoxicidad²⁶.

Otra opción en casos de doble resistencia a metronidazol y claritromicina sería la triple terapia con altas dosis de amoxicilina (75 mg/kg/día) y de metronidazol (25 mg/kg/día)²⁴ o la doble terapia (omeprazol y claritromicina) aprobada para adultos y que podría ser considerada como una alternativa en niños alérgicos a betalactámico²⁷.

El empleo de probióticos asociados a la terapia erradicadora puede reducir el número de efectos adversos y aumentar las tasas de erradicación en algunos casos; sin embargo no hay estudios que demuestren que su uso generalizado sea beneficioso; pues se ha encontrado una gran diversidad en los resultados de su empleo; que pueden depender de la pauta de tratamiento empleada sobre la que se evaluó el impacto o de la especie o concentraciones de probióticos estudiados.²⁸

El empleo de *Saccharomyces boulardii* ha sido estudiado en dos revisiones sistemáticas con metaanálisis centrados en su empleo con la triple terapia en los cuales se ha observado que aumenta las tasas de erradicación y reduce el número de efectos adversos debidos a la medicación, como pueden ser la diarrea o la distensión abdominal, por lo que es el único para el que existe una recomendación para su uso con un nivel de evidencia bajo y un grado de recomendación débil²⁸.

Hay que tener en cuenta sin embargo que el uso de probióticos puede tener una serie de contras, como el aumento de complejidad del tratamiento o el coste del mismo en función del sistema sanitario, ya que los probióticos, por ejemplo en nuestro medio, no están financiados. En este sentido, antes de recomendar su uso deberían evaluarse los factores predictivos de efectos adversos durante el tratamiento erradicador para así seleccionar a los pacientes que se puedan beneficiar de su empleo²⁹.

2.6.COMPROBACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

El tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* tiene como objetivo su erradicación. De forma general, tras un mes de su finalización no se detecta el agente en al menos el 80% de los pacientes que han seguido la pauta dual, siendo de hasta el 90% la erradicación en aquellos con triple terapia. Estas cifras son similares en adultos y en niños, aunque están condicionadas por el patrón de resistencias local.³⁰

La comprobación se debe realizar cuando haya transcurrido como mínimo un mes de la finalización del tratamiento de erradicación. Además, para reducir los falsos negativos a un mínimo, el paciente no debe tomar antibióticos durante al menos un mes antes de la prueba, y debe evitarse el uso de IBPs durante una y preferiblemente dos semanas⁹, del mismo modo que se indicaba para su detección inicial.

Como primera opción las pruebas a realizar para confirmar la respuesta al tratamiento son las no invasivas, siendo la detección de antígenos en heces la de primera elección en niños de menor edad por la posible mala realización del test de la urea. Las invasivas a partir de la toma de biopsias en estudio endoscópico una vez tratada la infección se reservarían para aquellos casos en los que sea necesario descartar por ejemplo una neoplasia o evaluar la curación de una úlcera mediante endoscopia⁹.

Los tests de detección de anticuerpos en sangre, orina o saliva no están recomendados por la pobre sensibilidad y especificidad además de que no distinguen entre infección activa y pasada, pudiendo persistir positivas años tras el tratamiento¹⁵.

Si el resultado es negativo no hace falta hacer más estudios, mientras que si el paciente permanece continúa siendo positivo en el test de control deben realizarse estudios a mayores, incluyendo una endoscopia alta. Los cursos de tratamiento adicional solo deben de ser empleados en aquellos pacientes en los que hay evidencia de laboratorio de infección persistente por *Helicobacter pylori*¹⁵.

En los casos de persistencia de positividad, hay que tener en cuenta que las segundas líneas de tratamiento presentan un desafío real en niños por el limitado número de antibióticos aprobados para uso pediátrico. La terapia de rescate por lo tanto debe de ser individualizada considerando la edad del niño, las posibles opciones antimicrobianas y la susceptibilidad antibiótica; debiendo evitarse todos aquellos antibióticos contra los cuales haya un riesgo elevado de desarrollar resistencia, como pueden ser el metronidazol o la claritromicina, sobre todo si ya se emplearon en el régimen inicial¹⁹.

Las principales razones por las cuales el tratamiento falla son por la mala adherencia, que aumenta las tasas de resistencias, por lo que es muy importante recalcar a las familias la importancia de la buena toma de éste¹⁹. Otros factores que pueden influir son la virulencia de las diferentes cepas, el metabolismo acelerado de algunos IBPs o la inactivación antibiótica por el bajo pH gástrico³¹.

2.7.RESISTENCIAS

En la actualidad la tasa de resistencias del *Helicobacter pylori* está en aumento y varían de un país a otro dependiendo en gran parte de las diferentes exposiciones a antibióticos y diferentes estilos de vida de las distintas poblaciones³¹; siendo más frecuente dentro de los países asiáticos, con aproximadamente un 9,9% de resistencia, mientras que en el hemisferio oeste es de tan solo el 3,4%³².

Se ha demostrado que para asegurar una alta tasa de éxito del tratamiento es necesaria la toma de al menos el 90% de la medicación erradicadora prescrita³³.

En un estudio multi-céntrico llevado a cabo en 18 países Europeos, solo el 43% de las cepas de *Helicobacter pylori* eran totalmente susceptibles a los antibióticos³⁴.

La multiresistencia se puede explicar en términos generales como un conjunto de eventos moleculares como mutaciones puntuales, transformaciones naturales, moduladores de señalización, bombas de eflujo y factores de virulencia propios de la bacteria como pueden ser las citotoxinas VacA y CagA. La primera está implicada en la apoptosis, inhibición de la actividad de células T o abolición de la respuesta inmune del huésped; mientras que la segunda también ha demostrado tener algún papel en la diferente respuesta al tratamiento, encontrándose mejores tasas de respuesta a este en las cepas que eran cagA positivas³⁵.

Dentro de las mutaciones puntuales podemos encontrar las que afectan a A2143G y A2142G que le confieren resistencia a claritromicina; gyrA implicada en la resistencia a fluoroquinolonas, 16SrRNA a las tetraciclinas y rpoB a la rifabutina³⁶.

En la resistencia al metronidazol y a la claritromicina hay numerosos procesos implicados como son la formación de biofilms, las infecciones mixtas o la regulación de la bomba transmembrana ATP. Estos antibióticos son ampliamente usados para tratar diversas enfermedades tanto orales, respiratorias, de piel o ginecológicas y este mayor empleo puede dar lugar a la mayor formación de resistencias³⁷.

La prevalencia acumulada de las resistencias primaria y secundaria a la claritromicina, metronidazol y quinolonas, es superior al 15% en la mayoría de las regiones del mundo, por lo que el uso empírico de combinaciones con claritromicina no está indicado en los medios en los que la resistencia de *Helicobacter pylori* a dicho antibiótico es superior al 15%, como ocurre en los países del sur de Europa²⁴.

Por último, hay que tener en cuenta que la respuesta al tratamiento va a depender de la edad, siendo mejor con el aumento de esta, del tipo de úlcera (respondiendo mejor las duodenales que las gástricas), y del porcentaje de pacientes tratados, siendo las resistencias más frecuentes en los grupos que reciben medicación que en los que no la reciben³⁵.

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* es muy frecuente tanto a nivel mundial como en nuestro medio y las consecuencias de esta pueden ser importantes, ya que se asocia a gastritis, linfoma MALT, úlcera péptica o cáncer gástrico.

Mientras que en adultos se emplea la estrategia “test and treat”, en la población pediátrica la mayoría de guías indican que es necesario el estudio mediante endoscopia para su diagnóstico, dejando las pruebas no invasivas únicamente como confirmación de erradicación de la infección, como así indican las guías ESPGHAN¹⁹. Sin embargo al ser la endoscopia una prueba invasiva, en algunos casos se trata sin su realización, existiendo el riesgo de presentarse tasas de erradicación menores al no poseer de un antibiograma que nos permita hacer terapia dirigida, aumentando también así el perfil de resistencias.

Por todo esto, pensamos que es importante conocer las características de la infección en un área sanitaria en la práctica clínica habitual para poder conocer el tipo de sintomatología, el perfil de resistencias, el porcentaje de erradicación y la evolución clínica de estos pacientes. Indirectamente también se intentará obtener información del porcentaje de pacientes que son tratados en el ámbito del área sanitaria sin estudio endoscópico previo.

4. OBJETIVOS

4.1.OBJETIVO PRIMARIO:

El objetivo principal de este trabajo es analizar los datos epidemiológicos de los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 5 y 18 años sometidos a una endoscopia digestiva alta entre 2017 y 2023 por padecer infección por *Helicobacter pylori* en una unidad de Gastroenterología Infantil de un hospital de tercer nivel.

4.2.OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Por otra parte, como objetivos secundarios se proponen los siguientes:

- Conocer el patrón de resistencia a antibióticos.
- Conocer la evolución clínica de los pacientes a los que se les erradica la infección.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

Los datos del estudio que aquí se presenta se han proporcionado a la alumna en una base de datos anonimizada para poder realizar el estudio pertinente, sin acceder ella a la historia clínica en ningún momento.

Este trabajo forma parte de un estudio más amplio, multicéntrico, realizado a nivel nacional denominado “Registro de pacientes pediátricos con infección por *Helicobacter pylori*”, que consta con la aprobación de un Comité de Ética a nivel nacional y que se adjunta en el ANEXO 1. De este modo, el estudio dispone de la aprobación del CEIC a nivel nacional (cuyo documento se adjunta) y la recogida de datos en el ámbito de este trabajo (Área Sanitaria A Coruña- Cee) forma parte de la línea de investigación en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica de la Unidad correspondiente, que está aprobada por el CEIC A Coruña-Ferrol (se adjunta aprobación en el ANEXO II). Los datos fueron recogidos en la práctica clínica habitual previo consentimiento informado a los padres/tutores legales y asentimiento informado a los pacientes cuando corresponda en aquellos casos de niños mayores de 12 años y se disponía de ellos previo a la realización del presente trabajo.

Sobre esa base de datos, a la alumna se le ha proporcionado una serie de datos completamente anonimizada y únicamente relativa a periodo y ámbito de estudio de este Trabajo de Fin de Grado. No se ha proporcionado a la alumna acceso a la historia clínica ni tampoco datos seudonimizados.

5.2. ÁMBITO DE ESTUDIO

Pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 5 y 18 años pertenecientes al Servicio de Pediatría, Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

5.3. PERÍODO DE ESTUDIO

Período comprendido entre el 1 de enero de 2017 hasta el 31 de diciembre de 2023.

5.4. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional descriptivo retrospectivo

5.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1- Niños y niñas con edades comprendidas entre 5 y 18 años (incluidos) con infección por *Helicobacter pylori*.

2- Niños y niñas que hayan sido sometidos a endoscopia digestiva alta entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2023 en la Unidad de Gastroenterología Infantil del Hospital Materno-Infantil Teresa Herrera.

3- Niños y niñas cuyos padres o tutores legales hayan firmado el consentimiento informado para el estudio multicéntrico citado.

5.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Niños y niñas que no cumplan los criterios de inclusión descritos anteriormente, en base a la edad, periodo de realización de la endoscopia o consentimiento/asentimiento informado.

5.7. VARIABLES A ESTUDIO

	Variables	Tipo
Paciente	Sexo	Cualitativa
	Edad	Cuantitativa
Síntomatología	Dolor abdominal	Cualitativa
	Plenitud postprandial	Cualitativa
	Saciedad precoz	Cualitativa
	Náuseas	Cualitativa
	Vómitos	Cualitativa
	Anemia ferropénica resistente a tratamiento	Cualitativa
	PTI crónica	Cualitativa
	Pirosis	Cualitativa
	Antecedentes familiares de neoplasia gástrica	Cualitativa
	Antecedentes familiares de enfermedad ulcerosa	Cualitativa
Hallazgo casual en la endoscopia	Cualitativa	
Tipo de test no invasivo	Enfermedades concomitantes	Cualitativa
	Test del aliento	Cualitativa
	ELISA en heces	Cualitativa
Tratamiento previo endoscopia	Examen inmunocromatográfico en heces	Cualitativa
	¿Se realizó?	Cualitativa
	Número de tratamientos	Cuantitativa
	Antibióterrapia previa	Cualitativa

Histología gástrica	Endoscopia esofágica	Cualitativa
	Endoscopia duodenal	Cualitativa
Test invasivos	Gastritis crónica activa	Cualitativa
	Gastritis crónica inactiva	Cualitativa
	Atrofia	Cualitativa
	Metaplasia	Cualitativa
	Hp en mucosa gástrica	Cualitativa
Histología duodeno		Cualitativa
Hallazgos microbiológicos	Patrón de resistencias	Cualitativa
	Cultivo positivo	Cualitativa
	PCR resistencia a claritromicina	Cualitativa
Tratamiento Post endoscopia	Número de fármacos	Cuantitativa
	Combinaciones de fármacos	Cualitativa
	Duración del tratamiento	Cuantitativa
Situación clínica tras tratamiento	Erradicación de la infección	Cualitativa
	Evolución clínica	Cualitativa

Abreviaturas: PTI: púrpura trombocitopénica idiopática, Hp: *Helicobacter pylori*.

Tabla 1: Variables que se recogieron en el estudio.

5.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio descriptivo de las variables recogidas en el estudio. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación típica. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencia (n) y porcentaje.

6. RESULTADOS

6.1. EDAD MEDIA

En la población a estudio se incluyeron 14 niñas y niños diagnosticados de infección por *Helicobacter Pylori* en el periodo comprendido entre el de 1 de enero de 2017 hasta el 31 de diciembre de 2023.

La edad media de diagnóstico fue de 12,34 (\pm 3,19) con un rango de edad que abarca desde los 6,14 (mínimo) y 15,98 (máximo).

6.2.SEXO

La infección se diagnosticó mayoritariamente en el sexo femenino con un total de 11 pacientes diagnosticadas de los 14 (78,57%) en comparación con el sexo masculino con un total de 3 pacientes (21,43%).

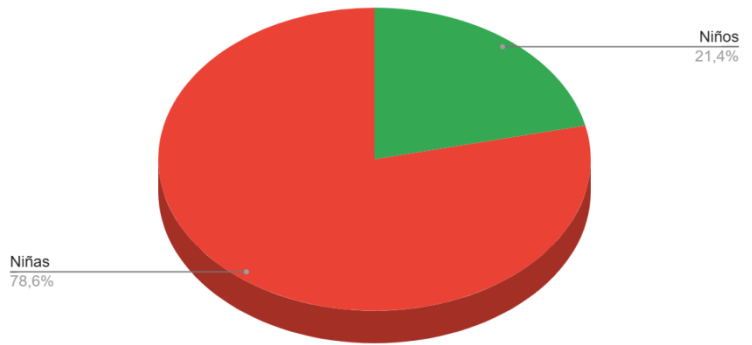
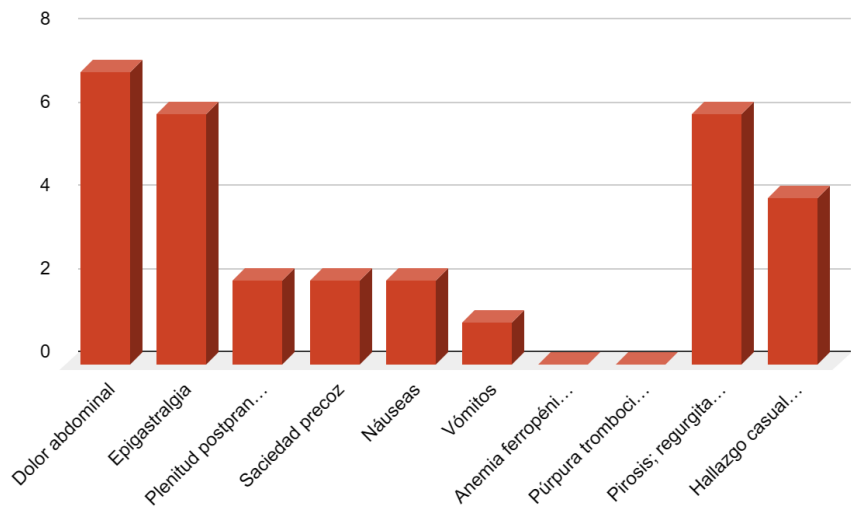


Gráfico 1: Distribución de la población a estudio en base al sexo.

6.3. SINTOMATOLOGÍA

Dentro de los síntomas presentados por los pacientes el dolor abdominal fue el predominante con un total de 7 pacientes (50%), seguido de la epigastralgia y de la pirosis o regurgitación, presentes cada uno en 6 pacientes (43%). En 4 de ellos (29%) fue un hallazgo casual durante la realización de la endoscopia; y solamente 2 pacientes (14%) presentaron plenitud postprandial, saciedad precoz o náuseas.



El síntoma menos común fueron los vómitos, presentados solamente por un paciente (7%). Por último, ninguno de los niños del estudio presentó anemia ferropénica o púrpura trombocitopénica idiopática.

Gráfico 2: Hallazgos clínicos en los pacientes en los que se realizó estudio endoscópico.

6.4. ENFERMEDADES ASOCIADAS

En 5 de los 14 pacientes estudiados (36%) se observaron enfermedades asociadas, destacando la esofagitis eosinofílica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico, presentes cada una en 2 de los pacientes estudiados. Otra patología asociada presente en la muestra fue la obesidad, que se observó en uno de los niños. En el resto de los niños se evidenció otro diagnóstico digestivo o extradigestivo, siendo la indicación de la endoscopia el estudio de la infección por *Helicobacter Pylori*.

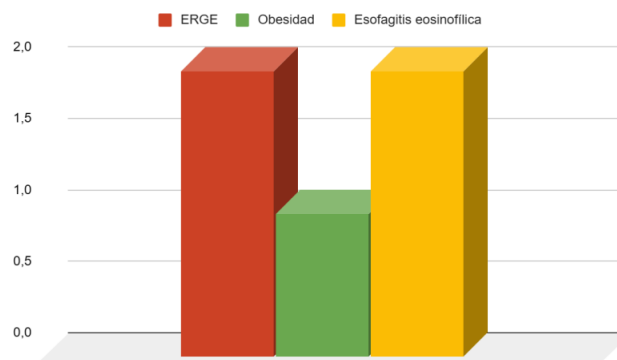


Gráfico 3: Patología asociada en la población a estudio.

6.5. TESTS NO INVASIVOS

Para el diagnóstico de *Helicobacter Pylori* en la población pediátrica se emplea la endoscopia, empleando los test no invasivos generalmente como control post-tratamiento erradicador. Sin embargo en 11 de los pacientes del estudio (78,6%) se han realizado estos tests previamente a la endoscopia, en muchas ocasiones en el ámbito de atención primaria previo a la remisión a la consulta. El test no invasivo más empleado fue el test inmunocromatográfico del antígeno en heces con un total de 6 pacientes (42,9%), siendo el test del aliento el segundo más realizado, en 5 pacientes (35,7%). El motivo de esta dualidad de test es un cambio asistencial en los criterios de técnicas no invasivas dentro del área sanitaria en la que se realizó el estudio, modificándose el test de aliento por el test de detección en heces evolutivamente.

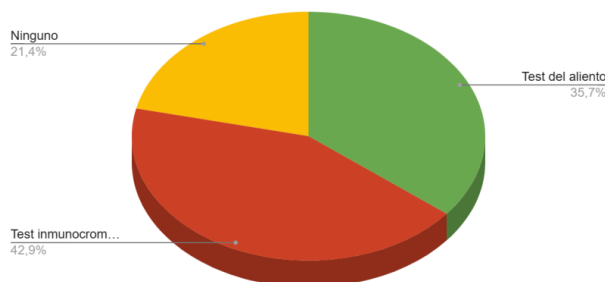
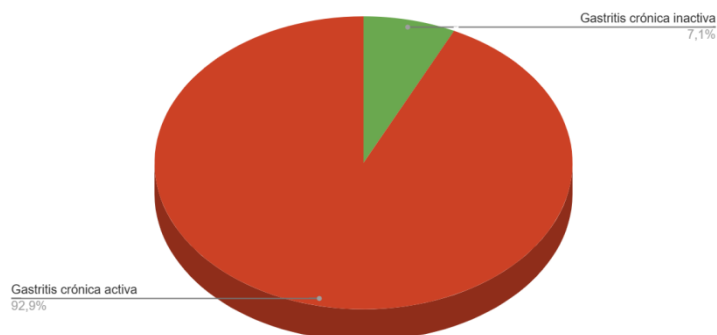


Gráfico 4: Principales test no invasivos empleados.

6.6. HALLAZGOS EN LA ENDOSCOPIA

Para establecer el diagnóstico de infección por *Helicobacter Pylori* en la edad pediátrica es necesario la confirmación de la infección y del daño histológico asociado mediante el estudio endoscópico, por lo que el total de los pacientes de nuestro estudio se ha realizado una endoscopia digestiva alta. En todos ellos el esófago, el duodeno y el estómago mostraron características normales, mientras que el estudio histológico de estómago fue patológico en la totalidad de la muestra, mostrando trece de ellos gastritis crónica activa (92,9%) mientras que tan solo uno (7,1%) presentó gastritis crónica inactiva. Ninguno mostró atrofia ni metaplasia.



En la biopsias también se observó la presencia de *Helicobacter Pylori* en todos los pacientes, realizándose el cultivo en 11 de ellos (78,6%) para realizar el antibiograma.

Gráfico 5: Hallazgos anatomopatológicos en la muestra de biopsia gástrica

6.7. RESULTADOS DEL ANTIBIOGRAMA

Como se ha mencionado anteriormente, en once de los catorce pacientes se ha realizado el antibiograma para conocer las sensibilidades y resistencias y poder así emplear la mejor terapia posible en cada caso.

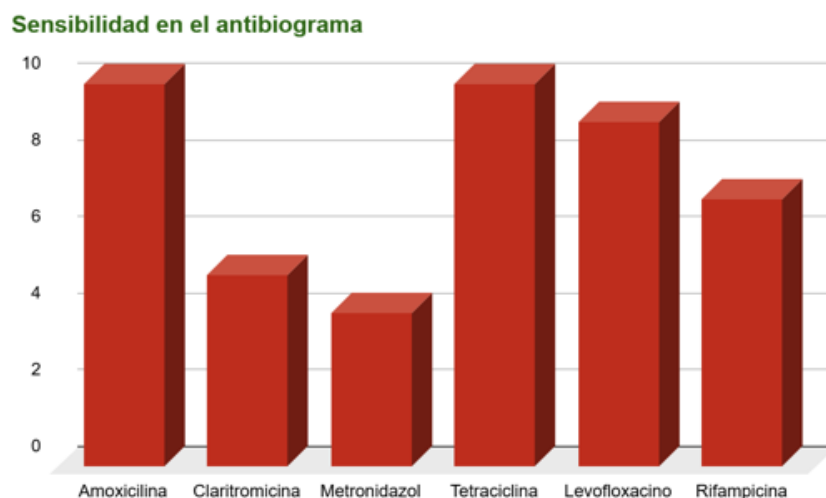


Gráfico 6: Patrón de resistencias a antibióticos en los cultivos positivos.

En 10 de los pacientes a los que se le realizó se observó sensibilidad a amoxicilina (91%), siendo el resultado igual para la tetracilina. En el caso de la claritromicina se obtuvo que 5 (45,5%) eran sensibles mientras que 6 de ellos (54,5%) eran resistentes. Al metronidazol eran sensibles tan solo 4 (36,4%), siendo los 7 restantes resistentes (63,6%).

En el caso del levofloxacino se obtuvo que 9 de estos pacientes (80,8%) eran sensibles siendo los otros 2 (18,2%) resistentes. Por último, al estudiar el patrón de resistencia a la rifampicina se observó que 7 de los 11 a los que se les realizó el antibiograma eran sensibles (63,6%), mientras que 4 de ellos eran resistentes (36,4%). En una vista general por lo tanto se observa que los antibióticos a los que se demostró mayor sensibilidad fue a la amoxicilina y a la tetraciclina con un total de 10 pacientes en cada uno (91%), mientras que al que más resistencia se observó fue al metronidazol, donde como ya se ha mencionado tan solo 4 de ellos fueron sensibles (36,4%).

6.8. TRATAMIENTO

Todos los pacientes que han recibido tratamiento han sido tratados durante 14 días. Nueve de ellos (69,2%) recibieron triple terapia mientras que cuatro (30,8%) recibieron un esquema cuádruple.

Para facilitar el estudio dividimos la muestra en dos grupos dependiendo de la cantidad de fármacos empleados.

Esquemas de triple terapia

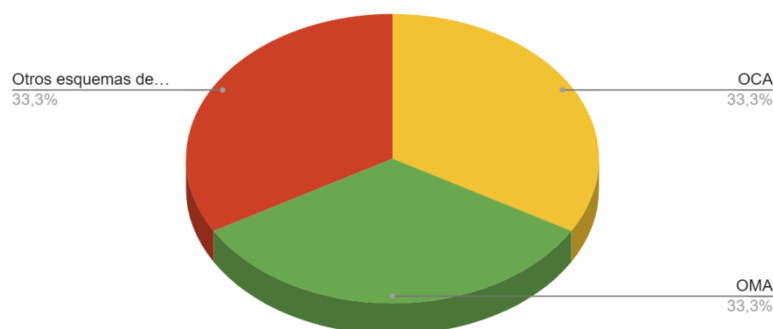


Gráfico 7: Perfil de antibioterapia empleada.

En el primer grupo incluimos a los que recibieron triple terapia, dividiendo a su vez a estos en los que recibieron el esquema OCA, compuesto por omeprazol, claritromicina y amoxicilina que en total fueron 3 pacientes (23% de los 13 que recibieron tratamiento). Un segundo grupo compuesto también por 3 pacientes han recibido el esquema OMA, compuesto por omeprazol, metronidazol y amoxicilina y un último grupo en el que se incluye todos aquellos que han recibido triple terapia con asociaciones diferentes a las anteriores. En este grupo también se incluyen 3 pacientes, de los cuales dos de ellos han sido tratados con omeprazol, amoxicilina y levofloxacino y un tercer paciente que ha recibido omeprazol, claritromicina y rifampicina.

Esquemas de cuádruple terapia

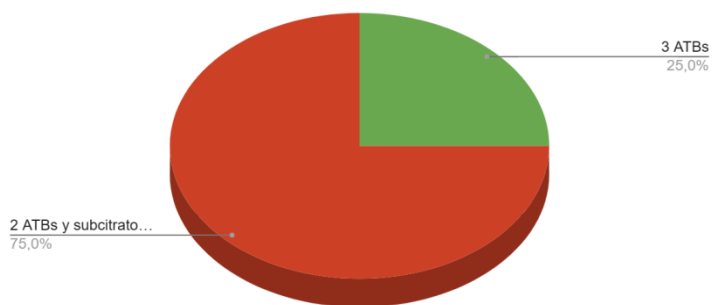


Gráfico 8: Distribución de los casos con cuádruple terapia.

La razón por la que se ha dividido así el estudio es porque los dos esquemas de uso más extendido son el OCA y el OMA, empleando el primero cuando existe sensibilidad a claritromicina y realizando el cambio a metronidazol en caso de que existiese resistencia.

El resto de pacientes han recibido cuádruple terapia, dividiendo estos a su vez en dos grupos:

- Aquellos que han recibido omeprazol, 2 antibióticos y subcitratato de bismuto (compuesto protector de la mucosa gástrica al actuar como antiácido y citoprotector, que impide también la adherencia del *Helicobacter pylori* a la pared gástrica ofreciendo así un efecto inhibitorio directo²⁵) que en total fueron 3 pacientes.
- Un segundo grupo compuesto por tan solo un paciente que ha recibido tres antibióticos y omeprazol. Los esquemas de tratamiento se detallarán posteriormente en el estudio individual de cada caso.

6.9. CONTROL TRAS TRATAMIENTO ERRADICADOR

Tras el tratamiento se recomienda realizar control en todos los pacientes para comprobar la correcta erradicación de la bacteria.

En la gran mayoría de pacientes se realiza mediante técnicas no invasivas y en caso de realizar endoscopia ésta debe de acompañarse de biopsia. En algunas de las guías no se recomienda realizar el test de la ureasa en tejido como método de confirmación de la

erradicación por la posibilidad de que se trate de un falso negativo al estar disminuida la población de *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica por la antibioterapia previa aún sin haberse conseguido erradicación. En nuestro estudio tan solo se ha realizado en un paciente (9,1%) el test de ureasa para confirmar la erradicación.

Dentro de los test no invasivos podemos diferenciar el test ELISA de detección del antígeno en heces que se ha realizado en un paciente de los 12 (8,33%), el test rápido de detección del antígeno en heces realizado en 8 de estos (66,67%) y el test del aliento con urea C13 en 2 pacientes (16,67%). Como se comentará en la discusión, cada uno de ellos tiene sus ventajas e inconvenientes y el método habitual cambió en el área sanitaria durante la realización del estudio, pasando de realizar test de aliento a considerarse el estudio en heces la técnica no invasiva habitual para la detección de *Helicobacter Pylori*. En todos ellos se ha conseguido erradicar la bacteria.

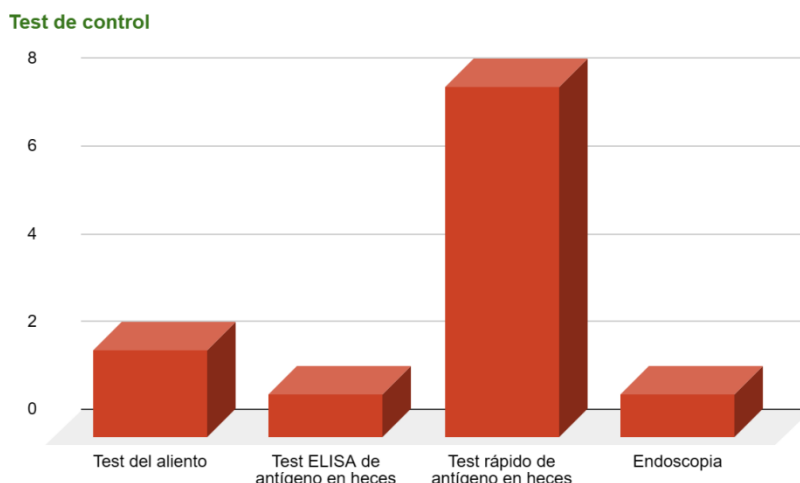


Gráfico 9: Métodos empleados para confirmación de erradicación.

6.10. EVOLUCIÓN SINTOMÁTICA

Tras recibir tratamiento se ha realizado control clínico después de la erradicación en 12 de los 14 pacientes estudiados (un paciente todavía está pendiente de cita y otro paciente tuvo una pérdida de seguimiento en la unidad), objetivándose mejoría de la clínica en todos ellos, llegando a encontrarse asintomáticos cuatro de estos.

7. ESTUDIO INDIVIDUAL DE CADA CASO

7.1. Paciente A

La primera paciente del estudio es una niña de 7 años y 10 meses que presenta dolor abdominal y náuseas. Ya había sido tratada previamente en un centro privado con amoxicilina, metronidazol y esomeprazol durante 7 días por una infección que se detectó en dicho centro. Previamente a la endoscopia se le realizó el test del aliento como test no invasivo que resulta positivo por lo que se trata con amoxicilina, claritromicina y omeprazol durante 7 días pero continúa con la clínica por lo que se realiza endoscopia, en la que se observa un esófago y un duodeno normal. La histología del estómago sin embargo fue patológica, observándose gastritis crónica activa, sin datos de atrofia ni metaplasia. En las biopsias de mucosa gástrica se aisló *Helicobacter pylori* y se realizó antibiograma para el estudio de resistencias. Se observó en este que era sensible a amoxicilina, claritromicina, tetraciclina, levofloxacino y rifampicina; mientras que presentaba resistencia a metronidazol.

Ante estos hallazgos la paciente fue tratada durante 14 días con triple terapia de IBP (omeprazol) a dosis de 40 mg al día, amoxicilina a 2000 mg/día repartidas en dos dosis y levofloxacino con una dosis total diaria de 500 mg. Además también se asoció la toma de probióticos (*Saccharomyces boulardii* -Ultralevura sobres[®]-). La paciente completó el tratamiento y posteriormente se le ha efectuado control de erradicación con el test ELISA en heces para *Helicobacter pylori*; observándose que se había conseguido la erradicación y presentándose en este momento la paciente asintomática.

7.2. Paciente B

La segunda paciente es una niña de 14 años y 5 meses que presenta dolor abdominal y epigastralgia. Como test no invasivo se ha realizado el test del aliento con resultado positivo por lo que se trató con amoxicilina, metronidazol y omeprazol en el ámbito de atención primaria sin resultado, por lo que previo a la realización de un estudio endoscópico se optó por tratamiento con omeprazol, levofloxacino, amoxicilina, gastrodenol y *Saccharomyces boulardii* durante 14 días. Al realizarse la endoscopia post-tratamiento se observó un esófago y un duodeno normales con gastritis crónica activa en el estómago; no se observa ni atrofia ni metaplasia. Se aisló el *Helicobacter pylori* en muestras de biopsia de mucosa gástrica pero no se obtuvo cultivo positivo por lo que no se pudo realizar el antibiograma.

Esta paciente completó un esquema durante 14 días de cuádruple terapia recibiendo IBP (omeprazol) a dosis de 60 mg/día, amoxicilina 3000 mg/día (54 mg/kg) repartidos en 2 dosis al día, levofloxacino con 1000 mg/día y subcitrate de bismuto a dosis de 480 mg/día (8,63 mg/kg); además ha recibido también probióticos *Saccharomyces boulardii*.

Se realizó un control post-erradicación con prueba del aliento para confirmar la erradicación, que se había realizado correctamente, presentando además la paciente una evolución favorable de los síntomas.

7.3. Paciente C

El tercer paciente es un niño de 14 años y medio que presenta como síntomas plenitud postprandial y saciedad precoz por lo que se realizó el test del aliento con resultado positivo en atención primaria, decidiéndose tratar con amoxicilina, metronidazol, omeprazol y probióticos durante 14 días. Posteriormente se realizó control en el que se objetiva la no erradicación, por lo que se remite a la Unidad de Gastroenterología Infantil, donde se indicó estudio endoscópico. En dicho estudio se observó un esófago y duodeno de características normales, además de presencia de gastritis crónica activa en el estudio histológico de estómago; en la biopsia se aisló *Helicobacter pylori* y se realizó cultivo con antibiograma, observándose sensibilidad a amoxicilina, tetraciclina y rifampicina. En base a los resultados de dicho antibiograma se indicó cuádruple terapia durante 14 días con 40 mg de omeprazol diarios, 2000 mg (31,9 mg/kg) de amoxicilina repartidas en dos dosis al día, tetraciclina en dosis de 2000 mg/día y subcitrate de bismuto 360 mg/día. También se asoció la toma de probióticos. Tras completarse la terapia se ha realizado un control con test del aliento observándose la erradicación del *Helicobacter pylori* asociado a una mejoría sintomática que permitió el alta de la unidad.

7.4. Paciente D

La cuarta paciente es una niña de 14 años y 9 meses remitida por su pediatra de atención primaria por dolor abdominal, epigastralgia, saciedad precoz, pirosis/ regurgitación y náuseas por lo que se le había pautado omeprazol, sin mejoría de la sintomatología. En la unidad, dada la sintomatología específica, se indicó el test del aliento como estudio no invasivo cuyo resultado fue positivo. Por este motivo, se realizó una endoscopia digestiva alta, en la que se observó un estudio macroscópicamente normal, pero con datos anatomopatológicos de gastritis crónica activa en la mucosa antral. En la biopsia de estómago se objetivaron abundantes bacilos compatibles con *Helicobacter pylori* que fueron también detectados mediante el cultivo. En el antibiograma se observó sensibilidad a amoxicilina, metronidazol, tetraciclina y rifampicina; mientras que presentaba resistencia a levofloxacino y claritromicina.

Fue tratado con cuádruple terapia durante 14 días con omeprazol (60 mg/día), amoxicilina (3000 mg/día) en dos dosis, metronidazol (1000 mg/día) y levofloxacino, además de recibir probióticos. Tras la toma de la medicación no se realizó control de la erradicación por pérdida de seguimiento de la paciente.

7.5 Paciente E

La quinta paciente es una niña de 15 años y 7 meses que presenta dolor abdominal, epigastralgia y pirosis por lo que se había tratado previamente con amoxicilina, metronidazol y omeprazol durante 14 días en su centro de salud, solicitando el test del aliento de control y

remitiendo a Consultas de Gastroenterología Infantil ante la persistencia de positividad del test. Al ser valorada en la unidad se indicó un estudio endoscópico que nuevamente fue normal, presentando únicamente datos histológicos de gastritis crónica activa, pero no metaplasia ni atipia. En la biopsia se demostró la presencia de *Helicobacter pylori* y se realizó cultivo para antibiograma, comprobándose la resistencia únicamente al metronidazol. Ante estos hallazgos la paciente recibió tratamiento durante 14 días con triple terapia de omeprazol (80 mg/día), amoxicilina (2000 mg/ día) en dos dosis y claritromicina (1000 mg/día), además de probióticos. Al terminar el tratamiento erradicador se realizó un control con test rápido de antígeno en heces confirmándose la erradicación, presentando la paciente además una mejoría clínica que permite dar el alta de la unidad.

7.6. Paciente F

La sexta paciente es una niña de 12 años y medio que presenta epigastralgia como único síntoma, se le realiza como test no invasivo en atención primaria el test inmunocromatográfico del antígeno monoclonal en heces con resultado positivo que resulta positivo por lo que se trata con el esquema OMA durante 14 días sin conseguir tampoco la erradicación con este plan de tratamiento. Por este motivo, se realizó biopsia en la que se observó *Helicobacter pylori* con sensibilidad a amoxicilina, tetraciclina, levofloxacino y rifampicina siendo resistente al resto de los estudiados (metronidazol y claritromicina). Se realizó triple terapia durante 14 días con omeprazol (40 mg/ día), amoxicilina (2000 mg/ día) en dos dosis y levofloxacino (500 mg/día), recibándose también probióticos. Al finalizar se realizó con el test rápido de antígeno en heces observándose la erradicación además de una mejoría clínica de la paciente.

7.7. Paciente G

La séptima paciente es una niña de 6 años y 2 meses que presenta pirosis. Como test no invasivo se le ha realizado el test inmunocromatográfico de antígeno en heces con resultado positivo. Se indicó la realización de un estudio endoscópico que resultó macroscópicamente normal y en el patrón del antibiograma se apreció únicamente resistencia a la claritromicina. En este caso la paciente presentó una pérdida de seguimiento en el sistema sanitario gallego, no siendo posible conocer la evolución posterior.

7.8. Paciente H

El octavo paciente es un niño de 13 años y 6 meses que presenta vómitos, el paciente presenta esofagitis eosinofílica como enfermedad concomitante. No ha realizado tests no invasivos ni tampoco tratamiento erradicador antes de la endoscopia. En el estudio endoscópico de control por la esofagitis eosinofílica informan de la presencia de gastritis crónica activa y estructuras bacilares compatibles con *Helicobacter pylori*. Este resultado se obtuvo a posteriori y, dado que el estudio estaba indicado por control de la esofagitis eosinofílica, no se realizó cultivo ni estudio de resistencias en dicha endoscopia. Se realiza tratamiento erradicador con triple

terapia durante 14 días con pauta estándar con omeprazol (80 mg/día), amoxicilina (2000 mg/día) y claritromicina (1000 mg/día), además de probióticos. Se realiza control post-tratamiento erradicador con estudio endoscópico asociado al control de la esofagitis eosinofílica, confirmándose la erradicación. La evolución clínica del paciente fue favorable.

7.9. Paciente I

El noveno paciente es un niño de 14 años y 11 meses que no presenta ningún síntoma, siendo un hallazgo casual durante la endoscopia. Como enfermedad concomitante presenta de nuevo esofagitis eosinofílica.

En el estudio endoscópico realizado se observó un esófago con datos compatibles con esofagitis eosinofílica, siendo el duodeno y el estómago de características normales. Al obtener los resultados del estudio histológico en las biopsias gástricas se observó la presencia de gastritis crónica activa sin datos de atipia ni metaplasia, así como la presencia de estructuras bacilares compatibles con *Helicobacter pylori*. El paciente fue tratado con triple terapia durante 14 días con omeprazol (40 mg/día), amoxicilina (200 mg/día) en dos dosis, metronidazol (1000 mg/día) y probióticos. Al finalizar el tratamiento se le realiza control mediante el test rápido de antígeno en heces, comprobándose la correcta eliminación del *Helicobacter pylori* y manteniendo seguimiento en la unidad por la presencia de la esofagitis eosinofílica.

7.10. Paciente J

La décima paciente es una niña de 15 años y 11 meses que es remitida por su pediatra de atención primaria por dolor abdominal y epigastralgia. La paciente había sido diagnosticada previamente de infección por *Helicobacter pylori* en atención primaria, habiendo recibido antibioterapia con triple terapia OCA sin conseguir erradicación.

Desde la Unidad de Gastroenterología Infantil se solicita estudio endoscópico nuevamente sin hallazgos macroscópicos relevantes y presentando únicamente la presencia de gastritis crónica activa a nivel histológico. En este caso, el patrón de resistencias destacó por la única sensibilidad a amoxicilina y claritromicina, con sensibilidad desconocida a tetraciclinas. Se adapta el tratamiento erradicador a dicho antibiograma por lo que es tratado con triple terapia durante 14 días con omeprazol (40 mg/día), amoxicilina (3000 mg/día) en dos dosis y claritromicina (1000 mg/día), además de tratamiento con probióticos. Se realiza control post-erradicación con test rápido de antígeno en heces confirmándose la erradicación y asociando mejoría sintomática.

7.11. Paciente K

La paciente número 11 es una niña de 8 años y 10 meses que acude remitida por su pediatra de atención primaria por dolor abdominal, epigastralgia, plenitud postprandial y pirosis; presenta además enfermedad por reflujo gastroesofágico. La paciente ya había sido diagnosticada de infección por *Helicobacter Pylori* mediante estudio de antígenos en heces

por lo que se trató con pauta OMA (omeprazol, metronidazol y amoxicilina) durante 15 días con control posterior de antígenos en heces donde se confirma la no erradicación, a pesar de lo cual la paciente refería mejoría sintomática.

El estudio endoscópico fue similar a la mayoría de los pacientes del estudio (macroscópicamente normal, histológicamente con datos de gastritis crónica inactiva) y se indicó el tratamiento en base al resultado del antibiograma. En este último se comprueba que es sensible a amoxicilina, tetraciclina y levofloxacino, siendo para el resto resistente.

Recibe tratamiento erradicador durante 14 días con cuádruple terapia basada en omeprazol (40 mg/día), amoxicilina (2000 mg/día) repartidas en dos dosis, levofloxacino (1000 mg/día) y subcitrate de bismuto (240 mg/día); recibió también tratamiento con probióticos.

Dos meses más tarde tras finalizar el tratamiento se confirma la erradicación con test rápido de antígeno en heces, encontrándose la paciente asintomática.

7.12. Paciente L

La paciente número 12 es una niña de 14 años y 4 meses remitida por su pediatra para valoración. La paciente presenta 3-4 episodios por semana de reflujo gastroesofágico y pirosis tras las comidas independientemente de los alimentos ingeridos por lo que se realiza estudio esófago-gástrico baritado y ante los hallazgos obtenidos se recomienda realizar estudio endoscópico; además de otros tests no invasivos como sangre oculta en heces, test de calprotectina en heces y antígeno de *Helicobacter Pylori* en heces.

El estudio endoscópico realizado fue normal, salvo por la presencia de gastritis crónica activa y en el antibiograma presentaba un patrón de sensibilidad amplio, con resistencia únicamente a rifampicina. La paciente recibió tratamiento durante 14 días con triple terapia de omeprazol (80 mg/día), amoxicilina (3000 mg/día) en dos dosis y metronidazol (1000 mg/día), además de probióticos. Se confirmó la erradicación a nivel no invasivo así como la mejoría clínica de la paciente.

7.13. Paciente M

La paciente número 13 es una niña de 10 años que acude por dolor abdominal, presenta como enfermedad concomitante obesidad. Nuevamente fue remitida desde atención primaria por haber presentado positividad para *Helicobacter pylori* en un estudio inmunocromatográfico de heces no siendo posible la erradicación tras el tratamiento previo con omeprazol, amoxicilina y metronidazol.

Nuevamente el estudio endoscópico muestra datos de gastritis crónica activa a nivel histológico y un patrón de sensibilidad antibiótica con resistencia a amoxicilina y metronidazol. Recibió triple terapia durante 14 días con omeprazol (80 mg/día), claritromicina (100 mg/día) y rifampicina, además de probióticos. Se realizó control de erradicación

mediante test rápido de antígeno en heces comprobándose la erradicación, estando la paciente asintomática en este momento.

7.14. Paciente N

La última paciente es una niña de 9 años y 10 meses que presenta pirosis. Como antecedentes destaca que padece enfermedad por reflujo gastroesofágico por lo que se encuentra en seguimiento en la Unidad de Gastroenterología Infantil. Como test no invasivo se ha realizado estudio inmunocromatográfico de antígeno en heces obteniéndose resultado positivo por lo que se propone realizar estudio endoscópico para estudio de la enfermedad por reflujo además de la infección, recibiendo en los meses previos tratamiento con omeprazol que se suspende previo a la endoscopia.

En el estudio endoscópico realizado no se objetivaron datos de esofagitis por reflujo siendo las biopsias a nivel esofágico normales (sin datos de esofagitis erosiva) y en el estudio histológico del estómago se apreció gastritis crónica activa, sin otros hallazgos patológicos. Se tomó biopsia positiva para *Helicobacter pylori* y posteriormente se realizó cultivo y antibiograma, siendo únicamente resistente a claritromicina. Recibe tratamiento con triple terapia durante 14 días con omeprazol (40 mg/día), amoxicilina (2000 mg/día) en dos dosis y metronidazol (462 mg/día), asociando probióticos. Tras finalizar el tratamiento se realiza control con test de antígeno en heces cuyo resultado fue negativo, confirmándose así la erradicación y manteniendo la paciente seguimiento únicamente por la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

A continuación, se resumen en la siguiente tabla los principales hallazgos de los pacientes incluidos en el estudio:

NÚMERO DE PACIENTE	EDAD	SEXO	CLÍNICA	ENDOSCOPIA	PATRÓN DE SENSIBILIDAD	PATRÓN DE RESISTENCIA	PAUTA DE ANTIBIOTERAPIA	ERRADICACIÓN
1	7 años y 10 meses	Mujer	Dolor abdominal Náuseas	Gastritis crónica activa	Amoxicilina Claritromicina Tetraciclina Levofloxacino Rifampicina	Metronidazol	Omeprazol Amoxicilina Levofloxacino	Sí
2	14 años y 5 meses	Mujer	Dolor abdominal Epigastralgia	Gastritis crónica activa	No realizado	No realizado	Omeprazol, Levofloxacino, Amoxicilina, Subcitrate de bismuto	Sí
3	14 años y 6 meses	Hombre	Plenitud postprandial Saciedad precoz	Gastritis crónica activa	Amoxicilina Tetraciclina Rifampicina	Claritromicina Levofloxacino Metronidazol	Omeprazol Tetraciclina Amoxicilina Subcitrate de bismuto	Sí
4	14 años y 9 meses	Mujer	Dolor abdominal Epigastralgia Saciedad precoz Pirois/ regurgitación Náuseas	Gastritis crónica activa	Amoxicilina Metronidazol Tetraciclina Rifampicina	Levofloxacino Claritromicina	Omeprazol Amoxicilina metronidazol Levofloxacino	No realizado
5	15 años y 7 meses	Mujer	Dolor abdominal Epigastralgia Pirois	Gastritis crónica activa	Amoxicilina Claritromicina Tetraciclina Levofloxacino Rifampicina	Metronidazol	Omeprazol Amoxicilina Claritromicina	Sí
6	12 años y 6 meses	Mujer	Epigastralgia	Gastritis crónica activa	Amoxicilina Tetraciclina Levofloxacino Rifampicina	Metronidazol Claritromicina	Omeprazol Amoxicilina Levofloxacino	Sí
7	6 años y 2 meses	Mujer	Pirois	Gastritis crónica activa	Amoxicilina Metronidazol Tetraciclina Levofloxacino Rifampicina	Claritromicina	No recibe	No realizado
8	13 años y 6 meses	Hombre	Vómitos	Gastritis crónica activa	No realizado	No realizado	Omeprazol Amoxicilina Claritromicina	Sí

9	14 años y 11 meses	Hombre	Asintomático	Gastritis crónica activa	No realizado	No realizado	Omeprazol Amoxicilina Metronidazol	Sí
10	15 años y 11 meses	Mujer	Dolor abdominal Epigastralgia	Gastritis crónica activa	Amoxicilina Claritromicina	Metronidazol Levofloxacino Rifampicina	Omeprazol Amoxicilina Claritromicina	Sí
11	8 años y 10 meses	Mujer	Dolor abdominal Epigastralgia Plenitud postprandial Pirosis	Gastritis crónica inactiva	Amoxicilina Tetraciclina Levofloxacino	Claritromicina Metronidazol Rifampicina	Omeprazol Amoxicilina Levofloxacino Subcitrate de bismuto	Sí
12	14 años y 4 meses	Mujer	Reflujo gastroesofágico Pirosis	Gastritis crónica activa	Amoxicilina Claritromicina Metronidazol Tetraciclina Levofloxacino	Rifampicina	Omeprazol Amoxicilina Metronidazol	Sí
13	10 años	Mujer	Dolor abdominal	Gastritis crónica activa	Claritromicina Tetraciclina, Levofloxacino Rifampicina	Amoxicilina Metronidazol	Omeprazol Claritromicina Rifampicina	Sí
14	9 años y 10 meses	Mujer	Pirosis	Gastritis crónica activa	Amoxicilina Metronidazol Tetraciclina Levofloxacino Rifampicina	Claritromicina	Omeprazol Amoxicilina Metronidazol	Sí

Tabla 2: Características de los pacientes incluidos en el estudio

8. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se ha realizado un estudio descriptivo sobre una población pediátrica con infección con *Helicobacter pylori* en seguimiento en una unidad de Gastroenterología Infantil con el objetivo de conocer el patrón de estos pacientes en la práctica clínica real. En relación a los datos epidemiológicos estudiados, como hemos comprobado en nuestro estudio la infección por *Helicobacter pylori* fue más prevalente en mujeres (78,57%) que en hombres (21,43%), presentándose principalmente en forma de dolor abdominal, epigastralgia, pirosis y regurgitación aunque cursando de forma asintomática en otros casos en los que resultó un hallazgo incidental en el estudio de pacientes con esofagitis eosinofílica o enfermedad por reflujo gastroesofágico.

8.1. ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS RESULTADOS

Con el objetivo de comparar los resultados de este estudio con otros similares en nuestro medio se realizó una búsqueda de trabajos similares. En este sentido, en la siguiente tabla (Tabla 3) se comparan las características de la infección y el manejo de esta en el presente estudio y en otro realizado en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Canarias, en el cual se estudiaron 95 pacientes con edades comprendidas entre los 2 y 14 años³⁸.

	En nuestro estudio	CHU Insular Materno-Infantil
Síntomas	1. Dolor abdominal (50%) 2. Epigastralgia y pirosis/regurgitación (43%)	1. Dolor abdominal recurrente (92,4%) 2. Epigastralgia y pirosis/regurgitación (26,1%)
Métodos diagnósticos	Endoscopia digestiva alta (100%)	Test del aliento (100%)
Tratamiento	OCA (23%) y OMA (23%)	OMA (76,8%) y OCA (32,6%)
Control de la erradicación	Test rápido del antígeno en heces (63,6%)	Test del aliento (100%)
% erradicación	100%	51,58%
Evolución sintomática	Mejoría sintomática (63,63) /asintomáticos (36,6%)	Asintomáticos (73,91%)

Tabla 3: resultados de dos estudios similares en relación a la población pediátrica con infección por H Pylori

Como se puede observar el dolor abdominal fue el síntoma predominante en todos los pacientes con la infección en los dos estudios comparados, seguido por epigastralgia y pirosis o regurgitación. Estos datos son coincidentes con lo expuesto en la literatura, ya que el dolor abdominal recurrente es el síntoma que más se presenta en los pacientes pediátricos infectados por *Helicobacter pylori*, si bien debemos recordar que en muchos casos no se puede asegurar que sea la bacteria la causante de estos síntomas. Prueba de este hecho, es que algunos de los

pacientes del estudio (ej: paciente K) presentaron una mejoría sintomática tras el primer ciclo de antibioterapia no dirigida a pesar de que ésta no fuera capaz de erradicar la infección.

Para el diagnóstico, en nuestro estudio se ha empleado la endoscopia digestiva alta en el 100% de los pacientes, método recomendado en la población pediátrica para el diagnóstico inicial. Mientras que en el estudio realizado en el Hospital Insular se ha empleado la endoscopia en tan solo 13,7%, realizándose en la totalidad de los pacientes el test del aliento. En este sentido, los estudios no serían totalmente comparables, pues como parte de los criterios de inclusión del presente trabajo se incluyeron únicamente aquellos niños a los que se les había realizado un estudio endoscópico. Con el objetivo de conocer con mayor precisión el patrón clínico y asistencial de la infección por *Helicobacter Pylori* en el Área Sanitaria de A Coruña e Cee como parte posterior al estudio se recabó la información disponible de los test no invasivos realizados en nuestra área; es decir, aquellos realizados no sólo a nivel hospitalario sino también en el ámbito de atención primaria. El objetivo de dicha información es conocer la posibilidad de casos de infección que se diagnostican y se tratan con test no invasivos a nivel de atención primaria y que, por tanto, no son remitidos al hospital ni sometidos a endoscopia. El laboratorio de área del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña informa de la realización de un total de 88 test de estudio no invasivos en pacientes pediátricos en el mismo periodo de estudio que el trabajo actual. Este dato, junto con la evolución previa a la endoscopia de alguno de los pacientes del estudio, es indicativo de que al igual que en estudio del Hospital Insular, en el área sanitaria de A Coruña e Cee también existen pacientes pediátricos a los que se les indica pauta erradicadora en base a test no invasivos.

Con respecto al tratamiento, en nuestro estudio se han empleado por igual, en un 23% de los pacientes, los esquemas OMA y OCA, aplicando otros esquemas en el resto; mientras que en el realizado en las islas se ha empleado mayoritariamente el esquema OMA (en un 76,8%) con respecto al OCA, recibido por tan solo el 32,6%. Estos dos esquemas son los recomendados por la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, que aconseja como primera opción terapéutica en nuestro medio la pauta OMA, por presentar tasas de erradicación mayores al 80%, en comparación a la pauta OCA, al existir un aumento de la resistencia a la claritromicina en nuestro país³⁹. Sin embargo, en el presente trabajo los resultados del estudio de sensibilidad antimicrobiana son indicativos de una mayor resistencia a metronidazol que a claritromicina en nuestro medio. En concreto, un 63.6% de los pacientes estudiados tienen infección por *Helicobacter Pylori* resistente a metronidazol, frente a un 54.4% resistente a claritromicina. En cualquier caso, los resultados arrojan datos de resistencias superiores al 50% para cualquiera de los antibióticos más comúnmente empleados para este tipo de infección.

La erradicación de la infección en nuestro estudio se ha comprobado mayoritariamente con el test rápido del antígeno en heces mientras que en el trabajo del Hospital Insular se ha realizado el test del aliento en todos ellos, confirmándose la erradicación en el 100% de nuestros pacientes en comparación con el 51,58% del Insular, influyendo posiblemente en los

resultados el mayor tamaño muestral de este último, además de que en este también se han incluido aquellos pacientes no tratados y el hecho de que en el trabajo aquí presentado en un porcentaje elevado de caso se disponía de antibiograma y el tratamiento fue, por tanto, dirigido. En ambos estudios la respuesta al tratamiento se ha evaluado con test no invasivos como se recomienda en la práctica clínica, dejando los estudios invasivos para aquellos casos en los que se necesite realizar la endoscopia con otros fines, como comprobar la curación de una úlcera gástrica.⁹

La evolución sintomática de los pacientes ha sido positiva en ambos estudios, llegando a ser asintomáticos el 36,6% de nuestro estudio y el 73,91% en el estudio insular. Cabe destacar que este último porcentaje es entre la población en la que se erradicó la infección, siendo mayor el porcentaje de pacientes asintomáticos (81,63%) entre los pacientes en los que no se llegó a erradicar, no correlacionándose la sintomatología clínica claramente con la infección.

8.2. ESTRATEGIA “TEST AND TREAT”

La estrategia «test and treat» consiste en realizar un tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* basándose en la positividad de un test no invasivo, como puede ser el test del aliento o la determinación de antígeno de *Helicobacter pylori* en heces. Esta estrategia es la empleada habitualmente en la población adulta con dispepsia sin síntomas de alarma, con lo que se consigue un pequeño control de los síntomas.⁴¹

En el paciente pediátrico en cambio no se aconseja realizar la estrategia “test and treat” sino que el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* debe basarse en el crecimiento de la bacteria en medios de cultivo de muestras tomadas mediante biopsia o cuando esto no sea posible mediante la demostración de la bacteria en muestras histológicas más la positividad en otro test invasivo como es el test rápido de la ureasa, siendo por tanto necesario en todos los casos la realización del estudio endoscópico para también demostrar el daño histológico por el bacilo.⁹

Si bien esto es lo que se recoge y aconseja en las guías de práctica clínica, en la realidad muchos de los pacientes pediátricos que acuden a la unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica con síntomas sugestivos de la infección ya han sido diagnosticados y tratados previamente en atención primaria, en base a un estudio no invasivo. Por otra parte, los resultados aportados por el laboratorio central de indican que existe un número considerable de pacientes en los que el diagnóstico y tratamiento en base a un test no invasivo en el ámbito de atención primaria consigue erradicar la infección o al menos mitigar la sintomatología, pues la mayoría de los pacientes a los que se les solicita el test en atención primaria finalmente no deben acudir a la consulta hospitalaria de gastroenterología infantil para valoración.

8.3. HALLAZGOS CLÍNICOS Y ENDOSCÓPICOS

Un aspecto común en los casos presentados en este estudio es a nivel de los resultados del estudio endoscópico. En la mayoría de los casos los hallazgos macroscópicos han sido normales, siendo a nivel anatomopatológico el hallazgo común de gastritis crónica activa. Estos resultados son acordes a los descritos en la literatura para la población infantil, pues es excepcional la presencia de enfermedad ulcerosa péptica en la edad pediátrica^{4, 11, 15}.

Del mismo modo, a nivel clínico la mayoría de los pacientes estudiados presentan sintomatología consistente en dolor abdominal crónico, estando presente en algunos de ellos clínica compatible con afectación del tracto digestivo superior en forma de pirosis o más específicamente epigastralgia. En este sentido y como se ha comentado, los hallazgos clínicos de la muestra estudiada son comunes en la edad pediátrica y no es posible discernir la relación entre la sintomatología y el resultado del test. No obstante, el tratamiento y erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* consiguió aliviar la sintomatología descrita en la mayoría de los casos.

8.4. PATRÓN DE RESISTENCIAS ENCONTRADO

En el tratamiento de la infección a la hora de seleccionar la mejor terapia para cada paciente es muy importante tener en cuenta el antibiograma para así lograr unas mayores tasas de erradicación. En el caso del *Helicobacter pylori* han sido detectadas resistencias a los nitroimidazoles, macrólidos, quinolonas y rifamicinas, entre otros. En el caso de otros antibióticos muy utilizados en terapias erradicadoras, como la amoxicilina y las tetraciclinas, las tasas de resistencias son muy bajas, por lo que el verdadero problema en la práctica clínica radica fundamentalmente en la resistencia a los nitroimidazoles y a los macrólidos⁴⁰.

En nuestro estudio se ha encontrado una tasa de resistencia a la claritromicina del 54,5% que contrasta con el 6,7% global a nivel de España que se observó en una revisión realizada por Gisbert JP, Pajares JM. En el caso del metronidazol en nuestro estudio se ha observado una resistencia del 63,6% mientras que en la revisión mencionada anteriormente se han observado en España tasas del 26%⁴⁰. Sin embargo, los resultados de esta publicación son más antiguos que el trabajo aquí presentado y muchos de los datos que se aportan están basados en poblaciones de diferente edad a las que no se les realizó estudio endoscópico.

En la tabla 4 se pueden observar las tasas de resistencia que se han observado en diversas regiones del mundo. Los datos se han obtenido de diferentes estudios y registros recogidos por la Organización Mundial de Gastroenterología⁹, por lo que nuevamente los diferentes porcentajes de resistencias encontrados pueden explicarse por la diferente población y metodología empleada.

	En nuestro estudio	España	Europa occidental	Australia	América del Norte	América del sur y central
Claritromicina	54,50%	6,70%	23%	7%	17-32%	20%
Metronidazol	63,60%	26%	32%	47,50%	44%	>50%

Tabla 4: Patrón de resistencias de *Helicobacter Pylori* en función del área geográfica.

Comparando los datos de nuestro estudio con los obtenidos en la revisión por Gisbert JP. y Pajares JM.⁴⁰ y los recogidos en las directrices mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología⁹.

Como se puede observar varían ampliamente de unas regiones a otras, siendo sin embargo en todas ellas, incluido en nuestro estudio, mayores para el metronidazol que para la claritromicina.

El principal factor determinante de la resistencia a la claritromicina es el consumo previo de macrólidos, pues se ha comprobado que la toma de eritromicina y otros macrólidos inducen resistencia cruzada, lo que explica la alta tasa de resistencias en países que utilizaron ampliamente estos fármacos⁴⁰.

Se han estudiado diversos mecanismos mediante los cuales la claritromicina adquiere resistencia como son la presencia de mutaciones génicas en la región peptidiltransferasa codificada del dominio V de la molécula ribosómica 23 S rRNA, que presenta 2 puntos fundamentales de mutación (A2 1436 y A2 1426), esto hace que se modifique la configuración del ribosoma y la hace inviable a *Helicobacter pylori*⁴⁰.

Por el contrario el mecanismo de resistencia a los nitroimidazoles no es bien conocido, habiéndose descrito diversas mutaciones implicadas (rdxA, frxA, etc.)⁴⁰.

8.5. TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

Como se puede observar en los datos del estudio, la totalidad de los pacientes que recibieron tratamiento erradicador asociaron a dicho tratamiento un probiótico. Esta asociación se realiza con un objetivo doble: por una parte aliviar o prevenir la posible diarrea asociada a antibióticos que puede ocurrir por el tratamiento (pautas prolongadas y dosis elevadas) y, por otra, contribuir a una mayor tasa de erradicación. En este sentido, un documento de consenso publicado por la ESPGHAN (Sociedad Europea de Gastroenterología Infantil, de sus siglas en inglés) considera que de todos los posibles probióticos que se podrían emplear en esta situación el *Saccharomyces boulardii* es el que mayor evidencia tendría en su utilización, aún siendo baja. Este ha sido el principal probiótico asociado al tratamiento en nuestra serie, considerando dichas recomendaciones.

8.6. TEST PARA CONFIRMACIÓN DE LA ERRADICACIÓN

En relación a los tests necesarios para confirmación de la erradicación en este caso, también en Pediatría, se consideran indicados los no invasivos (test de aliento y estudios en heces). Dichas técnicas son opciones baratas, sencillas y con buena sensibilidad y especificidad y la razón por la que actualmente y también en nuestro proyecto exista una tendencia por la detección del antígeno en heces es porque para el paciente es una prueba más cómoda ya que tan sólo es necesaria la toma de una muestra fecal, permitiendo además en el caso de la realización de la PCR de antígeno fecal la posibilidad de un diagnóstico rápido con comprobación de resistencia a los antibióticos en una única prueba no invasiva ⁹.

En cambio, en el caso del test del aliento el paciente deberá estar en ayuno absoluto durante las 12 horas anteriores, sin fumar, mascar chicle o lavarse los dientes. Para su realización se le pide que exhale en dos ocasiones, una inicial y otra tras 10 minutos de haber ingerido un líquido o una pastilla con urea marcada con C13 que en caso de existencia de infección por *Helicobacter pylori* reaccionará con este. Se analizará y compararán posteriormente las dos muestras de aliento obtenidas en las cuales existirá en caso de infección átomos de carbono marcados además de mayor cantidad de dióxido de carbono en la segunda muestra ⁴¹. Por todo esto, es necesaria una buena colaboración por parte del paciente, siendo muchas veces difícil de realizar en población pediátrica, por lo que se recomienda la realización de esta prueba tan solo en adultos y niños mayores de 6 años.

9. CONCLUSIONES

- En la muestra estudiada se ha comprobado que la infección por *Helicobacter pylori* es causa principalmente de dolor abdominal recurrente, síntoma inespecífico al que en muchos casos no se puede atribuir un único origen causal.
- En el estudio histológico de todos los pacientes se observa gastritis crónica antral como principal hallazgo histológico, que en el 92,85% de los casos es activa, mientras que en un único paciente es inactiva (7,14%).
- Las resistencias en nuestro medio son muy frecuentes, sobre todo a la claritromicina (54,5%) y al metronidazol (63,6%) por lo que es conveniente realizar el antibiograma en todos los pacientes para así poder ajustar el tratamiento y lograr mayores tasas de erradicación.
- Todos los pacientes han sido tratados durante 14 días, recibiendo triple terapia la mayoría de estos. Dentro de la triple terapia podemos destacar los dos esquemas predominantes que son el OCA y el OMA, empleados en 3 pacientes cada uno.
- La evolución tras el tratamiento ha sido favorable en todos los pacientes, confirmándose la eliminación de la infección en los que se ha realizado el control post-erradicación, realizado principalmente mediante el test del antígeno en heces.

10. LIMITACIONES

La principal limitación de este trabajo es el carácter retrospectivo y unicéntrico; el pequeño tamaño muestral y la falta de representatividad de todos los pacientes del área, ya que la gran mayoría de niños con infección por *Helicobacter Pylori* son diagnosticados sin endoscopia y tratados por su pediatra de atención primaria, llegando solo a ser remitidos a la unidad aquellos casos complicados o que no van bien con el tratamiento primario. Además, destacar que por este mismo motivo muchos de los pacientes de este estudio ya había recibido tratamiento previo a la realización de la endoscopia.

11. APORTACIONES

A pesar de las limitaciones descritas, el presente trabajo es una muestra de la práctica clínica asistencial real. Es un estudio práctico que permite conocer la realidad de la infección en una consulta de gastroenterología infantil así como conocer el patrón de resistencias en nuestro medio de cara a una mejor adaptación de la antibioterapia en un futuro. A nivel de la realización del trabajo, ha permitido a la alumna profundizar en un tema específico mediante la revisión de la literatura, conocer casos clínicos reales de forma anonimizada y ser

consciente de las limitaciones y dificultades a la hora de realizar un trabajo de investigación, lo cual en cierto modo es objetivo de forma independiente al número de pacientes incluidos.

12. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Los resultados del estudio aquí presentado permitirán en un futuro sentar base para el desarrollo de protocolos específicos de diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en pediatría, en concreto la comunicación y colaboración entre el ámbito de atención primaria y hospitalaria.

13. ANEXOS:

Anexo I: Aprobación del estudio multicéntrico por CEIC de referencia.

Ref: 07/86 0001 9/19



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Código de protocolo de promotor: PI 81/19

Versión/fecha del protocolo: 21/05/19

Versión/fecha de la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado:

21/05/19

Título: "Registro de pacientes pediátricos con infección por Helicobacter pylori."

Tipo de estudio: Proyecto de Investigación

El Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda en su reunión del 06/05/2019 (Acta nº 9/2019) tras la evaluación del estudio especificado, considera que:

1. El estudio evaluado cumple los requisitos metodológicos y técnicos.
2. La competencia de los investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
3. Los riesgos y molestias previsibles de la investigación son aceptables en relación con los beneficios esperados.
4. El proceso de selección de los sujetos participantes es apropiado.
5. La hoja de información y el consentimiento informado son adecuados.
6. Las compensaciones económicas previstas son adecuadas y no interfieren con el resto de postulados éticos.
7. El CEIm del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, tanto en su composición como en sus PNT's, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

Emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización del estudio.

Majadahonda, a 24 de mayo de 2019

Firma: **CRISTINA VERDANO SOLÁ**
Organización: COMUNIDAD DE MADRID
Fecha: 2019/05/28 12:30:33 CEST
Huella dg.: adf57c58ca6396ca6716434056d7611d949d4

Presidente/a del CEIm



La autenticidad de este documento se puede comprobar en www.madrid.org/cem mediante el siguiente código QR o código de verificación: **1276875640109299584013**

Anexo II: Aprobación de la línea de investigación en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica en el Área Sanitaria A Coruña-Cee.



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Xerencia do Servizo
Galego de Saúde

galicia

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE A CORUÑA - FERROL

Natalia Cal Purrifios, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 22/02/21 el estudio:

Título: Línea de Investigación en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LIGHNP).

Versión:

Promotor/a: Ana Moreno Álvarez

Investigador/a: Ana Moreno Álvarez

Código de Registro: 2021/050

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registro y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

Documento accesible digitalmente por:
Natalia Cal Purrifios (15/03/2021 13:31)
<https://webd.usc.es/galicia/areas/saude/dgca/0404-0140-1960-1714-0212-0101-0317-0804-03>



 Xacobeo 2021

14. BIBLIOGRAFÍA:

1. Parkinson AJ, Gold BD, Bulkow L, Wainwright RB, Swaminathan B, Khanna B, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* in the Alaska native population and association with low serum ferritin levels in young adults. *Clin Diagn Lab Immunol.* noviembre de 2000;7(6):885-8.
2. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev.* 2000;22(2):283-97.
3. Strömqvist M, Falk P, Bergström S, Hansson L, Lönnerdal B, Normark S, et al. Human milk kappa-casein and inhibition of *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucosa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* octubre de 1995;21(3):288-96.
4. Hassall E, Dimmick JE. Unique features of *Helicobacter pylori* disease in children. *Dig Dis Sci.* abril de 1991;36(4):417-23.
5. Nolen LD, Bruden D, Miernyk K, McMahon BJ, Sacco F, Varner W, et al. *H. pylori*-associated pathologic findings among Alaska native patients. *Int J Circumpolar Health.* diciembre de 2018;77(1):1510715.
6. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* agosto de 2017;153(2):420-9.
7. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, Gomez A, Camorlinga-Ponce M, Cedillo-Rivera R, et al. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis.* octubre de 1998;178(4):1089-94.
8. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med.* 20 de mayo de 1996;100(5A):12S-17S; discussion 17S-18S.
9. Katelaris P, Hunt R, Bazzoli F, Cohen H, Fock KM, Malfertheiner P, et al. Equipo de actualización de las directrices. 2021;
10. Formento Torres MT, Hernández Torres A, Martínez Lozano A. *Helicobacter pylori*. *Offarm.* 2004;23(11):104-7.
11. Gottrand F, Cullu F, Turck D, Vincent P, Michaud L, Husson MO, et al. Normal Gastric Histology in *Helicobacter pylori*-Infected Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* julio de 1997;25(1):74.
12. Llorca L, Pérez-Pérez G, Urruzuno P, Martínez MJ, Iizumi T, Gao Z, et al. Characterization of the Gastric Microbiota in a Pediatric Population According to *Helicobacter pylori* Status. *Pediatr Infect Dis J.* febrero de 2017;36(2):173-8.
13. Boyle JT. Recurrent abdominal pain: an update. *Pediatr Rev.* septiembre de 1997;18(9):310-20; quiz 321.

14. Alimohammadi H, Fouladi N, Salehzadeh F, Alipour SA, Javadi MS. Childhood recurrent abdominal pain and Helicobacter pylori infection, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J Rev Sante Mediterr Orient Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit*. 1 de febrero de 2017;22(12):860-4.
15. Benjamin D Gold, MD, FAAP, FACG, Nicola L Jones, MD, FRCPC, PhD. Helicobacter pylori: Diagnosis and management in the pediatric patient [Internet]. Wolters Kluwer; 2023. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/helicobacter-pylori-diagnosis-and-management-in-the-pediatric-patient>
16. Jennings JJ. H pylori treatment reduced risk for gastric cancer in patients with a family history of gastric cancer. *Ann Intern Med*. 16 de junio de 2020;172(12):JC66.
17. J Thomas Lamont, MD. Association between Helicobacter pylori infection and gastrointestinal malignancy - UpToDate [Internet]. [citado 1 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/association-between-helicobacter-pylori-infection-and-gastrointestinal-malignancy>
18. Feydt-Schmidt A, Kindermann A, Konstantopoulos N, Demmelmair H, Ballauff A, Findeisen A, et al. Reinfection rate in children after successful Helicobacter pylori eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. octubre de 2002;14(10):1119-23.
19. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. junio de 2017;64(6):991-1003.
20. Galicia Poblet G, Alarcón Cavero T, Alonso Pérez N, Borrell Martínez B, Botija Arcos G, Cilleruelo Pascual ML, et al. Manejo de la infección por Helicobacter pylori en la edad pediátrica. *An Pediatría*. 1 de noviembre de 2021;95(5):383.e1-383.e9.
21. Formento Torres MT, Hernández Torres A, Martínez Lozano A. Helicobacter pylori. *Offarm*. 2004;23(11):104-7.
22. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BCY, Hui WM, Hu WHC, et al. Lansoprazole for the Prevention of Recurrences of Ulcer Complications from Long-Term Low-Dose Aspirin Use. *N Engl J Med*. 27 de junio de 2002;346(26):2033-8.
23. Agirrezabala JR, Aizpurua I, Albizuri M, Alfonso I, Armendáriz M, Barrondo S, et al. Nuevas pautas erradicadoras de Helicobacter Pylori.pdf. Osasun Saila departamento de salud [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2017/es_def/adjuntos/INFAC_Vol%20_25%20_n_5_%20H%20pylori_es.pdf
24. Poblet GG, Tellería PU, Pascual MLC. Gastritis y enfermedad ulcerosa péptica. *Protoc diagn ter pediatr*. 2023;1:53-63
25. Rey CC, Cuadros EN, Pérez NP, Fernández RE, Blanco SM, Marrodan BR, et al. Bismuto subcitrate | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [citado 22 de diciembre de 2023].

Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/bismuto-subcitrato>

26. Farmacéuticos – Consejo General de Colegios Farmacéuticos [Internet]. [citado 7 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.farmaceuticos.com/>
27. Dohil R, Israel DM, Hassall E. Effective 2-wk therapy for *Helicobacter pylori* disease in children. *Am J Gastroenterol*. febrero de 1997;92(2):244-7.
28. J. Molina-Infante, J.P. Gisbert. Probióticos en el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*: sin evidencia para su uso generalizado. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105(8): 441-444
29. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. [III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection]. *Gastroenterol Hepatol*. mayo de 2013;36(5):340-74.
30. De Giacomo C, Fiocca R, Villani L, Lisato L, Licardi G, Diegoli N, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis: clinical, serological, and histologic correlations in children treated with amoxicillin and colloidal bismuth subcitrate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. octubre de 1990;11(3):310-6.
31. Mišak Z, Hojsak I, Homan M. Review: *Helicobacter pylori* in pediatrics. *Helicobacter*. 2019;24(Suppl. 1):e12639. <https://doi.org/10.1111/hel.12639>
32. Karbalaeei M, Keikha M, Talebi Bezmin Abadi A. Prevalence of Primary Multidrug-resistant *Helicobacter pylori* in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Med Res*. septiembre de 2022;53(6):634-40.
33. Schwarzer A, Bontems P, Urruzuno P, Kalach N, Iwanczak B, Roma-Giannikou E, et al. Sequential Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in Treatment-naïve Children. *Helicobacter*. abril de 2016;21(2):106-13.
34. Megraud F, Bruyndonckx R, Coenen S, Wittkop L, Huang TD, Hoebeke M, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut*. 1 de octubre de 2021;70(10):1815-22.
35. Wang D, Li Q, Gong Y, Yuan Y. The association between *vacA* or *cagA* status and eradication outcome of *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *PLOS ONE*. 11 de mayo de 2017;12(5):e0177455.
36. Kato S, Fujimura S, Udagawa H, Shimizu T, Maisawa S, Ozawa K, et al. Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Strains in Japanese Children. *J Clin Microbiol*. febrero de 2002;40(2):649-53.
37. Hernández Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, López Contreras L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. enero de 2019;23(1):397-401.

38. Álvarez CR, Quintana LP, Santana DG, Varela JCR, Pardo RDdB, Sardiña EB . Infección por *Helicobacter pylori* en la infancia: No “test and treat” [Internet]. Sociedad Canaria de Pediatría de Tenerife. [citado 23 de abril de 2024]. Disponible en: <https://scptfe.com/infeccion-por-helicobacter-pylori-en-la-infancia-no-test-and-treat/>
39. Martínez Gómez MJ, Viada Bris JF. Gastritis, infección por *Helicobacter pylori* y enfermedad ulcerosa péptica. En: Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica, 2016, ISBN 978-84-16732-04-3, págs 99-114 [Internet]. Ergon; 2016 [citado 27 de abril de 2024]. p. 99-114. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8214579>
40. Pajares García JM, Pajares-Villarroya R, Gisbert JP. *Helicobacter pylori*: resistencia a los antibióticos. Rev Esp Enfermedades Dig. febrero de 2007;99(2):63-70.
41. SemFYC. Pruebas no invasivas [Internet]. [citado 17 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.semfyc.es/storage/wp-content/uploads/2021/12/13_13.pdf