
ACTUALIZACION

*Infección por *Helicobacter pylori* en niños*

Helicobacter pylori infection in children

Drs.: Nelson Ramirez Rodríguez*, Paola Quintanilla Dehne**

Introducción

La población infantil está expuesta a múltiples gérmes bacterianos, uno de éstos es el *Helicobacter pylori*. Esta bacteria gram negativa microaerofílica es responsable de la presencia de gastritis primaria, duodenitis, úlceras gástricas y sangrado digestivo alto en niños.

Se ha visto últimamente que la frecuencia de relación directa con estos cuadros en niños es más frecuente en países en desarrollo y cada vez menos, en países desarrollados.

Es importante para el pediatra general saber reconocer, confirmar el diagnóstico y tratar en forma adecuada esta infección, sin incurrir en el error del sobre-diagnóstico o el sobre-tratamiento.

Historia

La historia de los bacilos espirilares comienza en el siglo XIX, cuando Bizzorero en 1893 publica los descubrimientos de bacterias espirilares en el estómago de perros y gatos, datos confirmados por otras publicaciones de años posteriores^{1,2}.

En 1954 se publicó un estudio de 1000 biopsias gástricas donde se encuentran bacterias espirilares en estudios histopatológicos³. Desde la década de los ochenta del siglo pasado, en Australia se comienza la búsqueda de bacterias curvadas en pacientes con patología gastroduodenal y es hasta 1983 que Warren y Marshall, utilizando tinciones de plata, encuentran en forma accidental, bacterias curvadas

en biopsias de pacientes con úlcera péptica y las clasifican en el género *Campylobacter*, especie *pyloridis*⁴. Esta bacteria luego es llamada *Campylobacter pylori* debido a la correcta denominación del latín. Gracias a las características genotípicas, se determinó que esta bacteria corresponde al género *Helicobacter*, especie *pylori* que presenta de cuatro a seis flagelos unipolares, con una longitud cada uno de 2,5 µ y 30 nm de grosor⁵.

Microbiología y genética

Helicobacter pylori, es una bacteria gramnegativa microaerofílica, no invasiva. Se caracteriza por su forma curva y presencia de flagelos en uno de sus polos. Las formas patógenas de ésta, producen altas cantidades de ureasa, que le sirve de tampón para neutralizar el medio ácido del estómago (degradando la úrea en amonio) y como sustrato metabólico de la misma bacteria (metabolismo del nitrógeno). Genéticamente *H. pylori* tiene varias cepas que mutan manteniendo sus genes, inserciones, deleciones y diferentes organizaciones cromosómicas además que su genoma completo se compone por un cromosoma circular de 1667867 pares de bases^{6,7}.

Epidemiología

La forma de transmisión hacia el humano aún no está esclarecida, aunque existen estudios que intentaron relacionar algunas vías de contagio. Se ha postulado que al ser el perro y gato portadores de

* Pediatra Gastroenterólogo – Jefe del Departamento de Medicina Pediátrica. Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría" – La Paz.

** Médico Pediatra. Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría" – La Paz.
email: neramr@entelnet.bo

H. pylori en sus estómagos, pueden ser transmisores hacia los humanos, así como también las moscas podrían transmitir esta bacteria al permanecer hasta 30 horas en sus heces^{8,9}. Los alimentos también pueden ser reservorios de *H. pylori* ya que en verduras crudas y otros alimentos como carne de pollo, leche y yogurt pueden permanecer vivos durante varias horas^{10,11}.

La transmisión entre personas puede ser oral-oral (*H. pylori* reside en la placa dental); gastro - oral (contaminación por vómitos); fecal-oral y muchas veces desconocida.

La mayoría de los niños en países en desarrollo están infectados por *H. pylori* y su manera de transmisión a éstos es controvertida. Se han encontrado prevalencias serológicas en padres e hijos y una posibilidad es que los primeros contagien a su prole. En un estudio longitudinal en Alemania, se encontró que las madres infectadas por *H. pylori* son la principal fuente de contagio^{12,13}.

En nuestro medio, las características sociales, culturales, económicas y de higiene, podrían aumentar las posibilidades de infección por *H. pylori* en niños, ya que existen deficiencias en la conservación de alimentos frescos; se comparten utensilios personales; las madres acostumbran “limpiar” los chupetes con su saliva y el agua puede ser otra vía de contaminación con la bacteria, como se encontró en un estudio realizado en un área rural de la parte oriental de Bolivia¹⁴.

Otros factores de riesgo para adquirir la infección por *H. pylori* en niños que viven en países en desarrollo son: el hacinamiento, corta edad y episodios de diarrea recurrentes. El riesgo aumenta proporcionalmente al número de personas infectadas en la familia. Se ha encontrado seroconversión en edades tempranas y hasta pueden presentar cuadros graves (hemorragia digestiva) en menores de 6 meses¹⁴⁻¹⁶.

Si bien en forma general se ha encontrado que la prevalencia de infección por *H. pylori* en países en desarrollo es de aproximadamente 80 a 90%, existe un 10% de adultos resistentes a la colonización. En niños este dato es desconocido.

Fisiopatología

Una vez que *H. pylori* ingresa al organismo, coloniza el estómago, con adhesión específica a las células

epiteliales gástricas en su cara luminal. Al ser un microorganismo neutralófilo tiene la capacidad de adaptarse al medio ácido del estómago a través de su gran producción de ureasa, que permite elevar el pH de 3,5 a 6,2, para así poder realizar la síntesis proteica para su posterior división celular¹⁷.

La capacidad de *H. pylori* para producir inflamación en el estómago depende de su virulencia y del huésped. Los factores de virulencia que pueden ser importantes en el desarrollo de la enfermedad son: citotoxina vacuolante (VacA); producto genético asociado a citotoxina A (CagA); CagE, adhesinas (BabA y SabA); proteína activadora de neutrófilos y otras proteínas externas a la membrana. Se ha encontrado que las cepas CagA positivas son más virulentas y cepas CagE positivas están relacionadas con úlceras duodenales en niños^{18,19}.

El curso que toma la infección por esta bacteria, va desde la inflamación del tejido gástrico (gastritis) a la ulceración y cáncer gástrico. La gastritis se caracteriza por una infiltración de la lámina propia por neutrófilos, eosinófilos y mastocitos. Si alcanza al tejido linfoide asociado a la mucosa (TLAM), incrementa el riesgo de desarrollo de linfoma. Cuando la inflamación es predominantemente del antro, se produce una inhibición de la secreción de la somatostatina (factor que produce retroalimentación negativa para la producción de ácido), con posterior desarrollo de úlceras pépticas (10 a 20% de los casos), en porciones distales del estómago y proximales del duodeno. Este grupo de pacientes tiene bajo riesgo para desarrollo de cáncer gástrico. Los individuos que presentan lesiones en cuerpo y antro (80 a 90%), con normal secreción de ácido, generalmente son asintomáticos y se desconoce el riesgo de cáncer, mientras que aquellos que tienen lesiones en el cuerpo y fondo gástrico (1 a 3% de los casos) cursan con hipoclorhidria por lesión de las células parietales y mayor riesgo de cáncer²⁰. En la patogénesis del cáncer gástrico también interviene *H. pylori* como inductor de la apoptosis celular y la carga genética del huésped en relación a la presencia de dos alelos: IL-1b31T e IL-1RN²¹.

Manifestaciones clínicas

En la edad infantil la infección por *H. pylori* las manifestaciones clínicas son inespecíficas y en el 80%

de los casos cursan de forma asintomática. Generalmente los signos y síntomas se refieren a gastritis, ya que ulceraciones y hemorragias son raras en este grupo etario.

Un niño(a) que ya tiene capacidad de referir su sintomatología, generalmente aqueja de dolor epigástrico urente y muchas veces no está bien localizado; sensación de vacío en las mañanas o en horarios entre comidas; mejoría del dolor tras ingerir alimentos o antiácidos; exacerbación del mismo por ingesta de sustancias irritantes como condimentos, bebidas gaseosas o cítricos; dispepsia; distensión abdominal; meteorismo; sensación de plenitud; falta de apetito y menos frecuente náuseas, vómitos, hematemesis o melena. En niños(as) pequeños y lactantes es difícil reconocer estas manifestaciones, siendo importante el antecedente familiar de infección por esta bacteria o la presencia de síntomas relacionados²².

También pueden presentar otros datos clínicos extra-digestivos como alteraciones antropométricas (talla baja), anemia (que no responde al tratamiento con hierro) y cefalea (incluyendo la posibilidad de migraña)²³⁻²⁶. La relación de infección por *H. pylori* y dolor abdominal recurrente, aún es controvertida aunque existen publicaciones recientes que apoyan esta manifestación clínica²⁷.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la presencia de clínica de sospecha de enfermedad ulcero-péptica y debe ser confirmado por pruebas complementarias. En forma general las pruebas diagnósticas se clasifican en invasivas y no invasivas. La forma invasiva aún considerada como estándar de oro, es el estudio histopatológico de una biopsia tomada por endoscopia o por cápsula, donde se identifique a la bacteria (sensibilidad y especificidad de más del 90%). En la misma muestra se puede realizar la prueba de ureasa. El rango de hallazgos endoscópicos en niños con *H. pylori*, varía desde una mucosa gruesa normal hasta gastritis no específica con o sin pliegues prominentes, nodularidad, úlceras o linfomas TLAM (Figura # 1).

Dentro de las pruebas no invasivas y comparando con el estándar de oro, la prueba de C13 o C14 espirado tiene una sensibilidad y especificidad similar al de la endoscopia con biopsia (96,2 y 97,3% res-

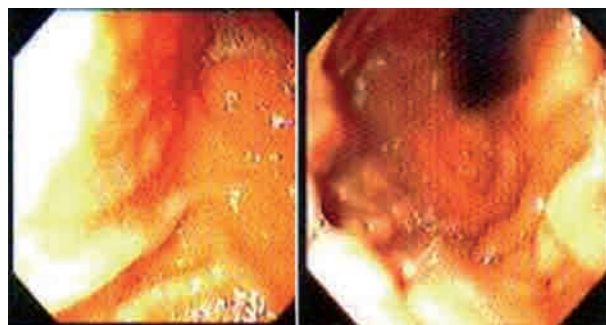


Figura # 1 Endoscopia mostrando gastritis nodular antral y aumento de grosor de pliegues gástricos en un niño de 8 años.

pectivamente). Su limitante es el costo y en nuestro medio no contamos con este método. Recientemente se ha puesto énfasis en la detección de anticuerpos fecales anti-*Helicobacter* que tienen una sensibilidad de 72,9 y especificidad de 97,3%, también sirven pruebas de reacción en orina (Urinelisa) con sensibilidad de 63,2 y especificidad de 97,3%. Las pruebas serológicas (EIA) en niños durante muchos años han sido de uso controvertido, al no haber puntos de corte. Actualmente hay datos que tienen sensibilidad de 88,7 y 93,4% de especificidad²⁸. Pese a referencias de diferentes valores de sensibilidad y especificidad aún se hace necesaria la realización de por lo menos dos pruebas no invasivas para confirmar el diagnóstico en áreas de baja prevalencia²⁹.

Tratamiento

Los resultados de meta análisis sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori*, mostraron que la erradicación exitosa de la infección con esquemas mono y biterápicos es muy baja, en comparación con terapias triples. El tratamiento debe incluir antibióticos y drogas que disminuyan la acidez gástrica. Se debe tomar en cuenta que una de las drogas del esquema a utilizarse, tiene que ser excretada por la saliva, debido a su acción local en la boca, considerando que *H. pylori* se encuentra también en la placa dental por ejemplo: claritromicina y metronidazol³⁰.

Es importante considerar que la característica del tratamiento de la infección por *H. pylori* en niños depende de los siguientes criterios para su inicio:

1. Prueba positiva de infección activa por *H. pylori* a través de estudio histopatológico positivo o cultivo positivo de muestra de biopsia endoscó-

pica. Los estudios serológicos no son útiles para definir actividad, debido a que pueden indicar infecciones pasadas.

2. Presencia de úlcera gástrica o duodenal, identificadas por endoscopia y *H. pylori* identificado por histopatología.
3. Historia previa de enfermedad ulcerosa gástrica o duodenal más infección activa por *H. pylori* documentada.
4. Presencia de úlcera definitiva en estudio radiológico contrastado, cráter ulceroso, más una prueba no invasiva positiva.
5. Evidencia de linfoma TLAM más infección documentada por *H. pylori* (muy raro en niños).
6. Estudio histopatológico con presencia de gastritis atrófica con metaplasia intestinal y *H. pylori* documentado.

El hallazgo endoscópico de sólo gastritis asociada a *H. pylori*, en ausencia de úlceras gástricas o duodenales, causa en el gastroenterólogo un dilema para tomar la decisión de inicio de terapia de erradicación y dependerá de su criterio clínico, además de la deliberación con el paciente y la familia^{31,32}.

A medida que se tienen mayores evidencias de la relación entre infección por *H. pylori* y desarrollo de cáncer gástrico, se busca encontrar esquemas terapéuticos ideales para la erradicación con características de ser altamente efectivos, de buena tolerancia y escasos efectos adversos.

En forma general los autores coinciden en la utilización de esquemas tri-asociados en base a dos antibióticos y un bloqueador de bomba de protones, como se muestra en el cuadro # 1.

No existe esquema de tratamiento con 100% de efectividad y puede ser necesario el uso de esquemas alternativos como el cambio de bloqueador de bomba de protones (lanzoprazol 1,5 mg/kg/día); asociación de citrato de bismuto (8 mg/kg/día) o esquemas nuevos alternativos como el esquema de 10 días alternando drogas en forma secuencial (cinco días de amoxicilina y omeprazol, seguidos de cinco días de claritromicina, tinidazol y omeprazol), hasta esquemas tetra-asociados en base a furazolidona, citrato de bismuto, amoxicilina y omeprazol³³⁻³⁵.

Debido a la rápida resistencia del *Helicobacter* a los imidazólidos, en nuestro medio se debe tener en

Cuadro # 1. Esquemas de tratamiento para erradicación de *Helicobacter pylori*

Esquema	Dosis	Duración
Amoxicilina	50 mg/kg/día bid	10 - 14 días
Claritromicina	15 mg/kg/día bid	10 - 14 días
Omeprazol	1mg/kg/día bid	1 mes
Amoxicilina	50 mg/kg/día bid	10 - 14 días
Metronidazol	20 mg/kg/día bid	10 - 14 días
Omeprazol	1mg/kg/día bid	1 mes
Claritromicina	15 mg/kg/día bid	10 - 14 días
Metronidazol	20 mg/kg/día bid	10 - 14 días
Omeprazol	1mg/kg/día bid	1 mes

consideración el antecedente que el paciente haya recibido con anterioridad una de estas drogas, especialmente metronidazol, que con intento de tratar parasitosis intestinales como *Giardia Lamblia*, se puede hacer monoterapia no intencionada.

Otro problema observado, es la inexistencia de formulaciones pediátricas de bloqueadores de bomba de protones, por lo que su administración debe ir acompañada de soluciones alcalinas (bicarbonato), cuando es necesario fragmentar las dosis que vienen en cápsulas con gránulos de revestimiento entérico.

El apoyo nutricio en la infección por *H. pylori*, se orienta al uso de nutracéuticos como los probióticos (*Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) cuyo uso aislado puede tener efecto inhibitorio sobre el crecimiento de esta bacteria en estómago, a través de la liberación de bacteriocinas o ácidos orgánicos y puede también disminuir la adhesión a las células epiteliales. Los probióticos en combinación con antibióticos aumentan los índices de erradicación y disminuyen los efectos adversos. Otros alimentos funcionales como el jugo de arándano, yogurt y lactoferrina bovina, han mostrado utilidad en el tratamiento coadyuvante de esta infección³⁶.

Evolución y pronóstico

Recientemente se han encontrado más casos de resistencia a esquemas convencionales de tratamiento de erradicación de *H. pylori* (0,6% para amoxicilina; 20% a claritromicina y 23% a metronidazol)³⁷.

Publicaciones europeas muestran altos índices de re-infección en estudios de seguimiento hasta de 9 años desde la primera erradicación de *H. pylori* (5,4 a 6.0% de reinfección por año)³⁸. En relación a la progresión hacia el cáncer gástrico, actualmente los

datos epidemiológicos son controversiales, ya que aún no hay datos contundentes basados en la evidencia que demuestren la “causa - efecto”, debido a que diversos metanálisis han sido realizados con resultados negativos en el 50% y pese a éstos, no se descarta la posibilidad de evolución hacia la malignidad³⁹.

Prevención y perspectivas futuras

Una vez conocida la estructura genómica de *Helicobacter pylori*, el esfuerzo actual es el desarrollo de una vacuna. Se han aplicado vacunas por vía tópica en mucosas (oral, nasal o rectal) en modelos animales, que han dado buenos resultados. Aún no se tiene disponible para uso humano. La prevención actualmente radica en mantener una higiene adecuada, evitando el consumo de agua y vegetales crudos, evitar contacto con animales domésticos y no compartir utensilios de uso personal⁴⁰.

Referencias

1. Bizzorero G. Ueber die schlauchförmigen drüsen des magedarmkanals and die beziehung ihres epithels zudem oberflächenepithel der schleimhaut. Arch F Mikr Anat 1893; 42: 82-152.
2. Salomon H. Ueber das spirillum des saugetiarmagens und sein verhalten zu den belegzellen. Zentrbl Bakteriell Mikrobiol Hyg 1896; 19: 433-42.
3. Palmer DE. Investigation of the gastric spirochaetes of the human. Gastroenterol 1954; 27: 218-20.
4. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 1273-5.
5. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov., respectively. Int Syst Bacteriol 1989; 39: 397.
6. Israel DA, Salama N, Krishna U, et al. *Helicobacter pylori* genetic diversity within the gastric niche of a single human host. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 14625-30.
7. Alm RA, Ling LS, Moir DT, King BL, Brown DE, Doig PC, et al. Genomic-sequence Comparison of two Unrelated Isolated of the Human Gastric Pathogen *Helicobacter pylori*. Nature 1999; 397: 176-80.
8. Fox JG. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9 Suppl 2: 93-103.
9. Grubel P, Hoffman JS, Chong FK, Burstein NA, Mepani C, Cave DR. Vector potential of houseflies (*Musca domestica*) for *Helicobacter pylori*. J Clin Microbiol 1997; 35: 1300-3.
10. Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. Am J Epidemiol 1996; 144: 290-9.
11. Böhmeler G, Gerwert J, Scupin E, Sirelli HJ. The epidemiology of helicobacteriosis in humans, studies of the survival capacity of the microbe in food. Dtsch Tierärztl Wochenschr 1996; 103: 438-43.
12. Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. Lancet 2000; 355: 358-62.
13. Weyermann M, Adler G, Brenner H, Rothenbacher D. The Mother as Source of *Helicobacter pylori* Infection. Epidemiology 2006; 17: 332-4.
14. Glynn MK, Friedman CR, Gold BD, Khanna B, Hutwagner L, Lihoshi L, et al. Seroincidence of *Helicobacter pylori* infection in a Cohort of Rural Bolivian Children: Acquisition and Analysis of Possible Risk Factors. Clin Infect Dis 2002; 35: 1059-65.
15. Raymond J, Nguyen VB, Vidal-Trecan G, Kalach N. *Helicobacter pylori* infection in children of developing countries. Med Trop (Mars) 2005; 65: 383-8.
16. Ramírez N, Alparó I. Hemorragia digestiva asociada a *Helicobacter Pylori* en lactantes menores de 6 meses. Rev Soc Bol Ped 2006; 45: 24-6.
17. Clyne M, Labigne A, Drumm B. *Helicobacter pylori* requires an acidic environment to survive in the presence of urea. Infect Immun 1995; 63: 1669-73.
18. Censini S, Lange C, Xiang Z, et al. CagA pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 14648-53.
19. Day AS, Jones NL, Lynett JT, et al. CagE is a virulence factor associated with *Helicobacter pylori*-induced duodenal ulceration in children. J Infect Dis 2000; 181: 1370-5.
20. Ernst PB, Gold BD. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. Ann Rev Microbiol 2000; 54: 615-40.
21. Correa P, Miller MJS. Carcinogenesis, apoptosis and cell proliferation. Br Med Bull 1998; 54: 151-62.
22. Özen A, Ertem D, Pehlivanoglu E. Natural History and Symptomatology of *Helicobacter pylori* in Childhood and Factors Determining the Epidemiology of Infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 42: 398-404.
23. Stephensen CB. Burden of infection on growth failure. J Nutr 1999; 129: 534S-8S.
24. Thomas JE, Dale A, Bunn JE, et al. Early *Helicobacter pylori* colonisation: the association with growth faltering in The Gambia. Arch Dis Child 2004; 149-54.
25. Baysoy G, Ertem D, Ademoglu E, et al. Gastric histopathology, iron status and iron deficiency anemia in children with *Helicobacter pylori* infections. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 38: 146-51.
26. Tunca A, Turkay C, Tekin O, et al. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for migraine? A case-control study. Acta Neurol Belg 2004; 104: 161-4.

27. Mukherjee P, Chacko B, Singh T, Pawar G, Kaur H. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children with recurrent abdominal pain. *Trop Gastroenterol* 2005; 26: 102-4.
28. Mégraud F. European Pediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Comparison Of Non-Invasive Tests To Detect *Helicobacter Pylori* Infection In Children And Adolescents: Results Of A Multicenter European Study. *J Pediatr* 2005; 146: 198-203.
29. Nurgalieva ZZ, Opekun AR, Graham DY. Problem of Distinguishing False-Positive test from Acute or Transient *Helicobacter pylori* infections. *Helicobacter* 2006; 11:69-74.
30. Jones NL, Sherman P, Fallone CA, et al. Canadian *Helicobacter* Study Group consensus conference: Update on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents - an evidence-based evaluation. *Can J Gastroenterol* 2005; 19:399-408.
31. Coelho LGV, Zaterka S. II Consenso Brasileiro Sobre *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol* 2005; 42: 128-32.
32. Gold BD. New Approaches to *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3: 235-47.
33. Gold BD, Colletti RB, Abbott M, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 490-7.
34. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, Magista AM, Boscarelli G, Piscitelli D, et al. Improved Efficacy of 10-Day Sequential Treatment for *Helicobacter pylori* Eradication in Children: A Randomizer Trial. *Gastroenterology* 2005; 129: 1414-19.
35. Nijevitch AA, Shcherbakov PL, Sataev VU, Kashanov RSH, Alkhashash R, Tuygunov MM. *Helicobacter pylori* eradication in childhood after failure of initial treatment: advantage of quadruple therapy with nifuratel to furazolidone. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 881-7.
36. Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*?. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1077-86.
37. Koletzko S, Richy F, Bontems P, Crone J, Kalach N, Monteiro ML, et al. Prospective multicenter study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut* 2006; April 7 (en prensa).
38. Halitim F, Vincent P, Michaud L, Kalach N, Guimber D, Boman Françoise, et al. High Rate of *Helicobacter pylori* Reinfection in Children and Adolescents. *Helicobacter* 2006; 11: 168-72.
39. Eslick GD. *Helicobacter pylori* infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental Evidence. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2991-9.
40. Velin D, Michetti P. Immunology of *Helicobacter pylori* Infection. *Digestion* 2006; 73: 116-23.