

1er. CONSENSO VENEZOLANO SOBRE *HELICOBACTER pylori* EN NIÑOS

Organizado por:

Sección de Gastroenterología Pediátrica

Sociedad Venezolana de Gastroenterología

Coordinadores:

Dr. Reinaldo Pierre Alvarez (Clínica Razetti, Barquisimeto)

Dra. Magaly Rodríguez Guerrero (Hospital de Niños JM de Los Ríos, Caracas)

Participantes:

Dr. Marco Medina (Hospital IVSS “Dr. Jesus Garcia Coello”, Punto Fijo), Dr. José Javier Díaz (Clínica del Niño, Mérida), Dra. María Teresa Artís (Complejo Universitario “Dr. Luis Razetti”, Barcelona), Dr. Claudio Arredondo (Hospital “Dr. Antonio Patricio Alcalá”, Cumaná), Dra. Maritza Serizawa (Centro Médico Docente Paraiso, Maracaibo), Dra. María Teresa Arrieche (Clínica Somos Salud, Caracas), Dra. Margarita Vásquez (Hospital Universitario de Pediatría “Dr. Agustín Zubillaga”, Barquisimeto), Dr. Rafael Santiago (Hospital Universitario “Dr. Pedro Emilio Carrillo”, Valera), Dra. Elena Pestana (Hospital “San Juan de Dios”, Caracas), Dra. Fabiola Barboza (Centro Médico Docente Paraiso, Maracaibo), Dra. Katuska Belandria (Hospital Miguel Pérez Carreño, Caracas), Dra. María Antonieta Delgado (Hospital “Dr. José Gregorio Hernández”, Caracas), Dr. Daniel Villalobos (Hospital “Dr. José Gregorio Hernández”, Acarigua), Dra. Danielline Villalobos (Centro Médico Paraiso, Maracaibo), Dra. Lisett Rondón (Policlínica Leopoldo Aguerrevere, Caracas).

DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA

Coordinadora: Dra. Magaly Rodríguez G.

Participantes: Dr. Marco Medina, Dr. José Javier Díaz M.

INTRODUCCIÓN

Este consenso se realiza por el interés que despierta en los especialistas tanto Gastroenterólogos Pediatras como Pediatras generales la infección en la infancia por el *Helicobacter pylori*, la cual es bien sabido es mundial y es muy común en países como el nuestro, llamado por algunos en vías de desarrollo; y que posee características geográficas y de higiene propicias para su adquisición.

Todo lo acá expresado se basó en un acuerdo generalizado dentro del grupo, el cual está conformado por Gastroenterólogos Pediatras de diversas zonas del País, pertenecientes a la Sociedad Venezolana de Gastroenterología y que accedieron a participar en la elaboración de este documento, después de revisar la literatura mundial sobre el tema, especialmente de los últimos 5 años, tomando en cuenta: Guías previas de otras Sociedades y la experiencia regional y local.

EPIDEMIOLOGIA

Dado que la mayoría de los humanos infectados no presentan síntomas, esta infección pasó desapercibida hasta el redescubrimiento del germen en 1979 por el Dr. Robin Warren y su posterior secuenciación de ADN en el año 1989. Es por el estudio de esta bacteria y su expresión oncogénica que en el año 2005 los doctores Warren y Marshall obtienen el premio Nobel de Medicina.

Ya que existe la posibilidad de relacionar retrospectivamente la infección por *H. pylori* con entidades específicas como la úlcera gástrica, duodenal y el cáncer gástrico, se ha permitido establecer entonces inferencias epidemiológicas históricas de épocas previas al descubrimiento de la bacteria como tal (1). Es interesante que debido a los esfuerzos por relacionar el genoma de las diferentes

razas humanas con las cepas de *Helicobacter pylori*, se demostraron los patrones migratorios de la especie humana a través de los siglos.

El *H. pylori* es una bacteria Gram negativa, espiral, flagelada y genéticamente diversa que se aloja a nivel de la mucosa gástrica, con una mayor probabilidad de la infección durante la infancia y su prevalencia va aumentando con la edad. Está implicada en numerosas enfermedades, tales como gastritis crónica, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico, linfoma tipo MALT y más recientemente se ha implicado en enfermedades extragástricas. Su capacidad para sobrevivir y adaptarse a las condiciones fisiológicas excepcionales de la mucosa gástrica le permite colonizar y persistir en el estómago durante años.

Se ha reportado a nivel mundial una alta prevalencia de infección por *H. pylori*, con un alto porcentaje de casos asintomáticos, por lo que es considerada una infección de las más comunes en humanos con alta morbilidad y baja mortalidad. En países desarrollados, se encuentra infectada menos del 30-40% de la población, mientras que en países en vías de desarrollo la prevalencia oscila entre el 50 y 90%, es por ello, que se asocia con un bajo nivel socioeconómico (2-4).

La infección con *H. pylori* se ha observado que disminuye al mejorar las condiciones higiénico-sanitarias del medio. Hay dos patrones epidemiológicos básicos que definen su extensión. En los países con condiciones precarias higiénico-sanitarias existen tasas elevadas de infección durante la infancia entre un 70-80 % (son los denominados países o áreas geográficas tipo 1), mientras que en la mayor parte de las naciones desarrolladas (llamadas regiones o grupos tipo 2), la infección se concentra en la edad adulta con prevalencia alrededor de un 60%. Sin embargo, en los últimos años se ha visto una tendencia decreciente en la prevalencia de *H. pylori* en muchas partes del mundo (4).

En los países en desarrollo, la alta prevalencia de la infección por *H. pylori* demanda el desarrollo de adecuadas y consecuentes intervenciones de salud pública y es probable que la vacunación con una vacuna terapéutica sea la única estrategia que logre determinar una diferencia decisiva en la prevalencia e

incidencia a nivel mundial. Sin embargo, el enfoque a corto plazo sería una estrategia de "diagnosticar y tratar la infección por *Helicobacter pylori*" en aquellos individuos en riesgo de desarrollar úlcera péptica o cáncer gástrico, así como para aquellos con dispepsia problemática. Todavía hay varios aspectos concernientes a la epidemiología de la infección por *H. pylori* que no han sido totalmente clarificados (4,5).

La transmisión de *H. pylori* tiene lugar fundamentalmente por las vías oral-oral o fecal-oral y son muchos los factores que intervienen en la prevalencia general de la infección, como la falta de una adecuada higiene, agua potable segura, higiene básica, dietas pobres y superpoblación, por otro lado Martínez Gómez (2008) señala que "la tasa de prevalencia de *H. pylori* en niños sanos es de alrededor del 22% (4,6).

La interacción entre la bacteria y el hospedero es un factor clave que determina las consecuencias clínicas de la infección por *H. pylori*. Ha sido propuesto que ciertas cepas de *H. pylori* pueden ser más virulentas que otras. Aproximadamente entre un 60% a 70% de las cepas de *H. pylori* contiene un gen denominado *cagA* (gen asociado a la citotoxina), relacionada con úlcera duodenal, atrofia de la mucosa gástrica y cáncer gástrico.

Varios estudios poblacionales empleando métodos serológicos han informado frecuencias variables de infección entre 20% y 50% en países desarrollados y mayores de 80% en países en vías de desarrollo. La frecuencia de infección por *H. pylori* en México, evaluada por métodos serológicos, es alta y varía de acuerdo con la edad y con las condiciones sanitarias de la población. En niños fluctúa entre 20% y 40%. En adultos es mayor de 70% (*Evidencia II-III*).

La evidencia actual indica que la infección se adquiere en las etapas precoces de la vida. El contagio se hace por transmisión oral-oral o fecal-oral y hasta ahora no se ha identificado otra forma. No es una zoonosis y no hay suficientes bases para considerar que los vegetales y las hortalizas sean un medio de contagio aunque en algunas áreas en vías de desarrollo la contaminación puede ser a través del agua. La enfermedad se transmite por contagio directo oral-oral o fecal-oral (7)

En un estudio epidemiológico sobre la prevalencia de infección por *H. Pylori* en Argentina; Olmos J y colaboradores estudiaron un total de 754 individuos, 493 adultos (edad media $43,6\pm 16,2$ años) y 261 niños (edad media $7,8\pm 5,5$ años), la prevalencia global de la infección por *H. pylori* fue de $37,5\pm 3,4\%$, con una baja prevalencia en la niñez, un incremento en la adolescencia y un aumento notable a los cuarenta años de edad. A pesar que Argentina es un país en vías de desarrollo, los porcentajes globales de prevalencia se acercan más a las tasas de los países desarrollados (5).

EPIDEMIOLOGIA DE *Helicobacter pylori* EN VENEZUELA

Estudios recientes en el país han revelado una alta prevalencia de la infección tanto en niños como en adolescentes (65%). La prevalencia reportada de infección gástrica por *H. pylori* es alta, en un rango de 45 a 95% en la población sintomática. Sin embargo, son pocos los estudios reportados en pacientes asintomáticos a nivel epidemiológico (8,9)

María Cavazza y colaboradores del Instituto de Biomedicina y del Hospital “José María Vargas” de Caracas en el 2001 realizaron estudios destinados a conocer la incidencia y prevalencia de la infección por *H. pylori* tanto en niños como en adultos, estableciendo por seroprevalencia, su asociación con trastornos gastroduodenales y la prevalencia del gen *cagA* mediante la reacción en cadena de la polimerasa. En adultos sintomáticos la seroprevalencia vario entre un 68% a 93% según el área geográfica estudiada. Una disminución de anticuerpos Ig G anti – *H. pylori* se observó en pacientes con gastritis antral difusa asociada con metaplasia tipo II (9).

En el grupo de pacientes de San Cristóbal, Edo. Táchira, se observaron títulos elevados en pacientes con gastritis antral difusa. Un 46% de las cepas de *H. pylori* aisladas de pacientes del Área Metropolitana presentaron el gen *cagA* a diferencia del grupo de San Cristóbal donde se observó una frecuencia menor (26.41%) (8) Páez V. et al (2006) en un estudio observacional y de corte transversal realizado en niños y niñas escolarizados con edades comprendidas entre 3 y 14 años y sin enfermedad aparente, determinaron que la prevalencia de infección por *H. pylori*

en el grupo fue de 78,8%, no mostrando una correlación significativa con el género, pero si con respecto a la edad ($r: 0,318$; $p:0,000$) siendo la probabilidad de estar infectados significativamente menor ($0,712$ CI 95%: $0,568-0,893$) en los niños menores de 7 años al compararlos con los mayores o iguales a 7 años (10)

Berrotarán y col. evaluaron la prevalencia de *H. pylori* mediante PCR en muestras de placa dental de 52 pacientes (32 con indicación de endoscopia gástrica y 20 controles). La frecuencia de *H. pylori* fue significativamente mayor en el grupo de los pacientes con indicación de endoscopia gástrica comparada con los controles, sugiriendo que la placa dental podría servir como reservorio, y ser por lo tanto, una vía importante tanto de transmisión como de reinfección gastrointestinal.

Pereira y col evaluaron mediante la técnica de PCR la presencia de DNA de *H. pylori* en la placa dental y la mucosa gástrica de 48 pacientes sometidos a endoscopia gástrica. El 100% de los pacientes presentó la bacteria en las muestras de la placa dental mientras que en el 66.7% se observó el *H. pylori* en la mucosa gástrica. Este trabajo sugiere que la presencia simultánea del agente en la placa dental y la mucosa gástrica es elevada, pudiendo constituir la placa dental un reservorio importante para esta bacteria (5).

En un estudio en el Estado Lara en el 2010, se relacionaron los hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos de pacientes con dispepsia con la infección por *H. pylori* y los genotipos *cagA* y *vacA* presentes en las cepas detectadas. Se evidenció que la incidencia de la infección por *H. pylori* en los pacientes con dispepsia es cercana al 100%. La no identificación de la misma en la biopsia gástrica, sin embargo, no descarta su presencia. Un 84,2% de los pacientes con dispepsia presentaron el gen *cagA*, y la forma alélica del *vacA* más frecuentemente encontrada en estos pacientes fue la *m1/s1*. La presencia de dichos genes se relacionó desde el punto de vista endoscópico con el desarrollo de metaplasia esofágica y con úlceras gástricas e histológicamente con metaplasia intestinal incompleta y gastritis crónica activa con cúmulos linfoides. (11)

La región de los Andes Venezolanos presenta una alta tasa de mortalidad por cáncer gástrico, siendo *H. pylori* un factor reconocido implicado en esta patología; y una prevalencia de infección por *H. pylori* del 69%. Un estudio realizado con la finalidad de conocer la frecuencia de infección por *H. pylori* en una población de los Andes durante el período de Abril a Agosto de 2004 en pacientes con síntomas dispépticos encontró del total de pacientes evaluados que el 75,5% estaban infectados por *H. pylori* (8). En Mucuchíes Estado Mérida, Silva (2008) reportó un 68,7%, De Sousa (2004) encontró un 75,5%, De Faria y colaboradores (2012) encontraron 76% de infección por *Helicobacter pylori* en esta población, superando la media reportada para Venezuela (9)

Para conocer la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) en niños venezolanos sanos, en una población rural, Piñero y colaboradores determinaron en sangre la presencia de anti-cuerpos IgG contra Hp. Encontraron Hp global en el 66,66% de la población, negativo en 18 % y el 16 % restante se clasificaron como indeterminados. Se encontró Hp en 61,33 por ciento de los varones y en 70,66 por ciento de las niñas. Estos resultados sugieren que en la población pediátrica rural existe una alta prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* a temprana edad similar a la reportada en otros países en desarrollo. (12)

BIBLIOGRAFIA

1. - Marshall BJ, Warren JR. *Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration*. Lancet. 1984; 1:1311-1315.
- 2.- R. Castillo, M. Uribe, F. Cedeño, O. Mora, L. Rodríguez De León, H. Bongioanni. *Helicobacter pylori: Efectividad del tratamiento secuencial vs tratamiento convencional*. Gen. 2011; 65(3):183-186
- 3.- Abrante L, Reyes N, M. Alexandra García-Amado MA, Suárez P, Romero R, Fabián Michelangeli F y Contreras M. *Diagnóstico de la infección por Helicobacter pylori por PCR en jugo gástrico y biopsias gastroesofágicas de pacientes dispépticos*. Invest Clin. 2012; 53(2):168 – 177

- 4.- Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología. *Helicobacter Pylori en los países en desarrollo*. Agosto 2010.pp3-5.
- 5.- Olmos J, Rios H., Higa R. y Grupo de estudios epidemiológicos Helicobacter pylori. *Prevalencia de infección por Helicobacter Pylori en Argentina*. 04 Junio 2001
- 6.-Veres G, Pehlivanoglu E. *Helicobacter infection in Pediatrics*. Helicobacter 2007; 12(Suppl 1): 38-44.
- 7.- Sobrino-Cossio S y cols. III *Consenso Mexicano sobre Helicobacter pylori*. Rev Gastroenterol Mex, Vol. 72, Núm. 3, 2007.
- 8.- Cavazza ME, Correnti M, Urrestarazu MI, Vivas JV, Perrone M, Serrano N, et al. *Helicobacter pylori infection in Venezuela*. Clin Microbiol infect 2001;7(1):331.
- 9.- De Faria A, Casanova G, Milano M, Torres A. *Relación entre Histología y Prueba de Aliento Cuantitativa en Gastritis Folicular (Helicobacter pylori)*, Mucuchíes – Mérida. Gen. 2012; 66(3); 166-170.
- 10.- Páez Valery M.C., Barón M.A. Solano L., Nadaff G., Boccio J. y Barrado A. *Infección por Helicobacter pylori (¹³C-UBT) y factores nutricionales y socioeconómicos asociados en escolares de estratos bajos de la ciudad de Valencia. Venezuela*. ALAN v.56 n.4 Caracas dic. 2006
- 11.-Bohórquez AE, Chiurillo J, Valderrama JM, Martínez E, Granda J, Bohórquez N, et al. *Hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos asociados a la infección por Helicobacter pylori considerando los genotipos cag a y vac a en pacientes con dispepsia*. Servicio de Gastroenterología. Hospital central Universitario “Antonio María Pineda”. Barquisimeto Estado Lara. Gen.2010; 64(2):76-81.
- 12.- Piñero, Ramón; Plasencia, Alexandra; Avila, María; Urrestarazu, María; Serrano, Noris; Correnti, María; Cavazza, María. *Helicobacter pylori en niños de El Clavo: una población rural Venezolana* GEN; 54(1):12-17, ene.-mar. 2000.

FISIOPATOLOGÍA

Coordinadora: Dra. María Teresa Artís

Participantes : Dra. Maritza Serizawa, Dr. Claudio Arredondo

La fisiopatología y las manifestaciones clínicas de la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) son el resultado de una compleja interacción entre el huésped y la bacteria. (1). A pesar de la amplia prevalencia de la infección por *H. pylori*, sólo una minoría de individuos desarrollan síntomas clínicos, lo que indica que estas enfermedades pépticas tienen un origen multifactorial, determinada no sólo por la virulencia de la bacteria, sino también a su gran capacidad de supervivencia y multiplicación; aunado al genotipo y el estilo de vida del anfitrión. (2,3)

La adquisición natural de la infección por *H. pylori* ocurre entre familiares y se produce principalmente durante la infancia, pudiendo persistir durante toda la vida si no recibe el tratamiento adecuado (4,5). Este microorganismo atraviesa la capa de moco y se adhiere al epitelio, daña la mucosa gástrica alterando su función normal de secreción ácida, haciéndola más susceptible al pH ácido; así como evade y modula la respuesta del sistema inmune generada por el huésped para mantener su colonización persistente. Por otro lado, libera enzimas y toxinas que desencadenan una respuesta inflamatoria crónica que perpetúa la injuria tisular ocasionando desórdenes gastroduodenales como gastritis y/o úlcera gástrica o duodenal; y a largo plazo podría llevar al desarrollo de carcinoma del tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) y cáncer gástrico (1,3,6). Ver Figura 1

BIOLOGÍA MOLECULAR - POLIMORFISMO GENÉTICO

H. pylori se caracteriza por presenta una gran diversidad genética (2); debido a que su ADN consta de 1.65 millones de pares de bases y su genoma codifica alrededor de aproximadamente 1500 proteínas, entre las que se identifican algunas que pertenecen a su membrana externa (adhesinas), y genes capaces de mutar de modo reversible. Este genoma cambia constantemente debido a la activación y supresión de genes mediante el proceso de mutagénesis; además

puede variar por importación y control de la entrada de pequeños fragmentos de ADN foráneo de otras cepas de *H. pylori* que simultáneamente infectan de forma transitoria o permanente al individuo; esto genera grandes variaciones genéticas denominadas infecciones mixtas (1,7,8)

Recombinación y mutación en *H. pylori*.

H. pylori recombina frecuentemente, y posee una estructura poblacional panmíctica, donde todas las cepas adquiridas por un individuo tienen la capacidad de intercambiar fragmentos de ADN entre sí; difieren en genes y alelos que han sido adquiridos por recombinación. El tamaño promedio de los fragmentos recombinantes en *H. pylori* fue estimado en 500 pb con una tasa de sustitución nucleotídica de $\leq 4 \times 10^5$ bases por sitio por año; siendo una de las más altas del mundo bacteriano, incluso 50 veces mayor que en *Escherichia coli* (9).

Esta gran diversidad genética del *H. pylori* puede clasificarse en: macrodiversidad (presencia y ausencia de genes) y microdiversidad (presencia de polimorfismo en algunos genes como *cagA*, *vacA*, *babA*). Con el uso de métodos de fingerprinting (huellas dactilares) se han genotipificado cepas de *H. pylori* de diferentes poblaciones, demostrando diferencias entre los aislamientos de cada población e incluso en el mismo individuo pudiendo desencadenar infección mixta. La posibilidad de interacción bacteriana mediante el intercambio de información genética permite la generación de cepas recombinantes mejor adaptadas al huésped. (8)

La respuesta inmunitaria innata y la adaptativa se combinan con factores ambientales propios del estómago y parecen conducir continuamente a un alto grado de variación genética; lo cual es utilizada como estrategia para lograr una infección persistente a corto plazo utilizando la regulación de genes (*Fur*, *NikR* y *CsrA*) en respuesta al ambiente en el que se encuentra; y a largo plazo mediante su capacidad de competencia natural, altos índices de recombinación, mutación espontánea y otros mecanismos como la variación de fase K que provoca diversidad genómica, adaptación, selección y persistencia (8).

Una de las principales variaciones del genotipo entre las cepas radica en la presencia de una región discreta del ADN donde se encuentran genes asociados con la virulencia del microorganismo (*cagA* el más importante) y otros que codifican en su mayor parte para la formación de un sistema de secreción tipo IV (T4SS); el cual funciona como una jeringa molecular que inyecta CagA, lipoproteínas y otros productos bacterianos a las células epiteliales gástricas del huésped, modulando la respuesta inflamatoria (10 -14) Ver Figura 2. Esta región, denominada isla de patogenicidad (*PAI* por sus siglas en inglés), tiene una longitud de 37.000 pb aproximadamente, contiene alrededor de 30 genes, y se han identificado en ella 30-40 ORFs (*Open Reading Frames*); cuya presencia ha permitido clasificar a las cepas de *H. pylori* en dos tipos: las que poseen la isla (*cagPAI+*) asociadas con procesos infecciosos graves y las que no poseen la isla (*cagPAI-*) que se asocian a pacientes asintomáticos o con infecciones leves a moderadas. (8,12). Además, de las características propias del huésped y su dieta; *H. pylori* posee genes de virulencia como: *cagA*, *vacA*, *babA*, *sabA*, *cagE*, *cagY*, *dupA*, *iceA* y *oipA*, que se han asociado según su subtipo, en predictores de atrofia gástrica, metaplasia intestinal, linfoma MALT y adenocarcinoma gástrico (6,11,15) Ver tablas 1a. y 1b

FACTORES DE VIRULENCIA

Los factores de virulencia son productos bacterianos o estrategias que contribuyen a la patogenicidad de *H. pylori* (25); que le proporcionan múltiples ventajas, convirtiéndolo en un microorganismo muy bien adaptado a su medio ecológico y con una gran capacidad de supervivencia y multiplicación (3,25). Entre estos factores podemos mencionar:

Flagelos: Están compuestos por proteínas llamadas flagelinas codificadas por los genes *flaA* y *flaB*; (26) los cuales le permiten desplazarse a través del mucus gástrico, y ubicarse cerca de las células epiteliales del estómago para evadir el pH ácido, que es más letal en el lumen gástrico. (3,25, 27)

Proteínas de la membrana externa (Hop): En la patogénesis de la infección participan principalmente: a) BabA (HopS): blood antigen binding adhesión, es la proteína de adhesión a los antígenos del grupo sanguíneo Lewis B, b) SabA (HopP): sialic acid binding adhesin (adhesina de unión al Acido Siálico), c) OipA (HopH): outer membrane inflammatory protein. (Proteína inflamatoria de la membrana externa), d) HpaA (*H. pylori* adhesina A): constituida por una lipoproteína que actúa como adhesina, mediando la unión a glicoconjugados con ácido siálico (N-acetil-neuraminil-lactosa) (2, 3, 8, 25, 27,28)

La injuria al tejido depende de la adherencia bacteriana gracias a la presencia de adhesinas como la hialuronidasas que le permite interactuar con receptores epiteliales como los TLR (Toll like receptors o receptores tipo Toll) y glucocaliz ubicado cerca de la zonula ocludens del epitelio gástrico, de esta forma no solo asegura su unión sino que evita ser desplazado a zonas del tracto digestivo, donde no pueden colonizar, liberar enzimas y otros productos microbianos que pueden causar daño celular. (11)

Las células epiteliales del antro y cuerpo del estómago humano expresan TLR2, TLR4, TLR5 y TLR9, los cuales se encuentran en el polo basolateral y apical, mientras que en pacientes infectados con *H. pylori* los TLR 4, 5 y 9 se concentran en el polo apical. Los TLR4 reconoce el lipopolisacárido (LPS) de la pared de bacterias Gram negativas y las proteínas de choque térmico (HSP) de 60 y 70 kDa, entre otros (10)

Lipopolisacáridos (LPS): La estructura química del LPS de *H. pylori*, en concreto la cadena específica O, puede mimetizar los antígenos de grupo sanguíneo de Lewis asociándose a patologías más severas. El LPS de *H. pylori* puede afectar a la integridad de la mucosa mediante la modulación de la actividad del pepsinógeno en el estómago. La pepsina, enzima proteolítica, posee una alta capacidad mucolítica y puede desencadenar una úlcera duodenal. (2,25)

Ureasa: *H. pylori* produce ureasa para su crecimiento, supervivencia y adaptación al ambiente ácido hostil en la mucosa gástrica. (7,27,29). La ureasa es una

metaloenzima que cataliza la hidrólisis de la urea presente en el estómago en amonio y dióxido de carbono; produciendo una “nube” de iones amonio que rodea a la bacteria, elevando el pH hasta 6 ó 7 en su microambiente, de esta manera puede alcanzar la superficie de las células de la mucosa donde el pH es prácticamente neutro. (25)

La actividad ureásica contribuye también a la toxicidad celular producida, por el amonio ya que al ser liberado por la bacteria causa daños que afectan a la microcirculación y a las células epiteliales superficiales, originando necrotización del tejido profundo, desarrollo de gastritis atrófica crónica humana y facilita el incremento de infecciones virales y carcinogénesis (25). El Amonio (NH_4^+) unido al ion cloruro de los polimorfonucleares forman la monocloramina, un compuesto citotóxico para el epitelio que facilita la respuesta inflamatoria en el tejido. Además actúa como factor quimotáctico, activando a los macrófagos a producir citocinas proinflamatorias. (11).

En otras funciones de la ureasa tenemos que la actividad de la citotoxina VacA se incrementa en presencia de elevadas concentraciones de cloruro de amonio (28,29). También actúa como un potente antígeno que activa el sistema inmune del huésped e induce una producción incrementada de Inmunoglobulina G e Inmunoglobulina A; e indirectamente ocasiona la injuria por la estimulación de las células inflamatorias (28)

Tip α (TNF- α inducing protein): La infección persistente por *H. pylori* (cagPAI +) estimula a las células epiteliales gástricas para producir aumento otras citoquinas como la IL-1b, IL-6 y IL-8; así como el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y factor nuclear de transcripción kappa β (NF κ β), lo que activa la reacción inflamatoria y actúa como un factor carcinogénico (30, 31) Ver Figura 2

SISTEMAS ANTIOXIDANTES.

H. pylori cuenta con mecanismos para detoxificación y reparación que favorecen su supervivencia y persistencia en el tejido inflamado. Entre los sistemas enzimáticos de detoxificación de los metabolitos reactivos del oxígeno están: a)

Superóxido dismutasa b) Catalasa o peroxidasa: c) Peroxirredoxinas, d) Flavoproteína MdaB e) Sistema tiorredoxina. (1,25, 26,28,) f) Fosfolipasas bacterianas (fosfolipasa A2 y C) que pueden alterar el contenido fosfolipídico de la barrera de la mucosa gástrica que le proporciona integridad, cambiando la tensión de su superficie, hidrofobicidad y permeabilidad. La conversión de lecitina a lisolecitina (componente tóxico) por la fosfolipasa A2 puede conllevar injuria celular, mientras la lipólisis puede interrumpir la estructura e integridad del moco gástrico (26,32), g) La hipermetilación aberrante del promotor CpG de las células gástricas (34)

A veces los sistemas de detoxificación no son suficientes y puede existir oxidación. Para ello *H. pylori* cuenta con un mecanismo para reparar ADN dañado, como las proteínas RecA, UvrABC, endonucleasa III, MutS y RuvC .(25). Entre otros sistemas de detoxificación tenemos:

Proteína NAP (neutrophil activating protein) (proteína activadora de neutrófilos) codificada por el gen *napA*, tiene función bacterioferritina para captar los iones ferrosos libre intracelulares que pueden dañar el ADN del *H. pylori*, y lo protege del estrés oxidativo. Puede actuar como adhesina cuando se secreta o se expresa en la superficie bacteriana por su afinidad a las ceramidas presentes en las membranas plasmáticas celulares, y por el grupo antigénico sanguíneo de Lewis (25). Probablemente su función principal sea modular la respuesta inmune mediada por la inducción de neutrófilos y monocitos que producen IL-12 e IL-23, a través de la activación de TLR2 asociado a un pronunciado daño celular y enfermedades graves (2).

Gamma-glutamil transferasa (GGT) La GGT del *H. pylori* podría degradar el glutatión lo que conduciría a la depleción de eliminadores de oxidantes en la mucosa gástrica, siendo uno de los factores para interrumpir el mecanismo de defensa de la mucosa gástrica contra los oxidantes. Además permite al *H. pylori* utilizar glutamina extracelular y glutatión (GSH) como fuente de glutamato en el metabolismo de los aminoácidos. El agotamiento de glutamina y GSH debido al

metabolismo GGT perturbaría el equilibrio redox de la célula huésped en su nicho gástrico. (34,35)

CAMBIOS EN EL EPITELIO GÁSTRICO

Colonización de la mucosa gástrica. Escape del lumen ácido. *H. pylori* sólo puede sobrevivir por un minuto en el lumen del estómago y debe migrar rápidamente a la superficie epitelial gástrica. Al igual que en el intestino, la capa mucosa en el estómago forma una barrera física para la penetración de bacterias y probablemente actúa como un andamio para la unión de los compuestos antimicrobianos del huésped. Se requiere la producción de ureasa bacteriana para resistir a los ácidos a través de la producción localizada de iones de amonio, y la motilidad flagelar permite la penetración de la mucosa. Por otra parte, la actividad ureasa facilita la motilidad flagelar a través de la capa mucosa, cambiando las propiedades de viscoelasticidad de las mucinas gástricas. (6)

Gastritis aguda. Caracterizada por la llegada y penetración del microorganismo al mucus gástrico donde se asienta y se multiplica; liberando varias sustancias tóxicas capaces de estimular la respuesta inmunológica local expresada en un aumento de IgA secretora, con el fin de evitar el proceso de la infección. Las principales células inflamatorias participantes en este proceso inicial son los neutrófilos, que son atraídos al sitio de la lesión; de ahí que su presencia en compañía de folículos linfoides se considere como "signo de actividad". También ocurre la invasión de *H. pylori* en las células epiteliales induciendo a la apoptosis del epitelio gástrico. (12, 25,36).

El principal sitio de afectación en la infección por *H. pylori* se centra en el antro pilórico, lo cual predispone a desarrollar úlceras duodenales; mientras que la gastritis corporal predominante o multifocal lleva más a la úlcera gástrica, atrofia gástrica, metaplasia intestinal y carcinoma gástrico (1,29). Múltiples investigaciones describen la asociación entre infección por *H. pylori* y la aparición de múltiples nódulos de 2 a 5 mm de diámetro en el antro, lo cual confiere un

aspecto “en empedrado”; denominada “gastritis nodular, gastritis micronodular o hiperplasia linforreticular”, más frecuente en los niños que en adultos (12,25,3 3)

La gastritis aguda tiene un efecto importante sobre las células D que secretan somatostatina en el antro gástrico, y por ende ácido. Como resultado, los niveles de gastrina son más altos en los individuos infectados por *H. pylori*. Se ha demostrado que la secreción del ácido gástrico es inversamente proporcional a la presencia y la gravedad de la gastritis; y que la inflamación del cuerpo gástrico inhibe profundamente la secreción de la célula parietal. En efecto, el medio ambiente ácido intragástrico varía de acuerdo con el patrón de la gastritis inducida por *H. pylori*; es decir la fase aguda cursa con hipoclorhidria, que puede durar meses. (36,37) Figura 2

Estudios de seguimiento en niños con pruebas serológicas o aliento ha concluido que la infección puede desaparecer espontáneamente, lo cual no ha sido observado en adultos quienes pueden desarrollar gastritis atrófica. Esta hipótesis también está apoyada por la observación de que en muchos países en desarrollo el nivel de exposición a *H. pylori* es muy alto en los niños y, sin embargo algunos nunca desarrollan la infección persistente por *H. pylori* (38).

Se ha planteado que la lactancia materna en los primeros 6 meses de vida pueden reducir el grado de colonización por *H. pylori*, posponer la infección aguda hasta la edad avanzada, acorta la duración de síntomas y desarrollar gastritis leve (39); lo que sugiere que la gastritis aguda por *H. pylori* se puede prevenir en la edad pediátrica (40,41)

Gastritis crónica. Hay una amplificación de la respuesta inflamatoria, por la interacción de linfocitos, neutrófilos, macrófagos, células mastoides y células no inmunes que al ser atraídos al sitio de la lesión, liberan gran variedad de mediadores químicos como: citoquinas, eicosanoides, metabolitos reactivos de oxígeno (radicales libres de oxígeno) y el sistema de complemento, que perpetúan la inflamación (12,25,36).

La gastritis crónica por *H. pylori* es un proceso dinámico que evoluciona hacia la atrofia que afecta al antro y se extiende en dirección al cuerpo. La colonización permanente de la mucosa gastroduodenal por *H. pylori* va a causar una inflamación con un infiltrado mixto en el que predominan los leucocitos polimorfonucleares, pero también linfocitos y células plasmáticas, dando lugar a lo que se denomina gastritis crónica activa. Una de las características de este infiltrado en la edad pediátrica es la mayor presencia de linfocitos y células plasmáticas con afectación más leve que en el adulto, por lo que se denomina gastritis crónica superficial activa. Después de la erradicación exitosa de la bacteria, se favorece la desaparición de los procesos inflamatorios, la regeneración y reparación del tejido afectado. Histológicamente, mejora lentamente pero no desaparece totalmente hasta seis meses o un año después de la finalización del tratamiento (25, 36,42).

La presencia de atrofia resulta en la disminución de la secreción gástrica y se correlaciona con desarrollo de hipocloridia y acloridia, lo cual aumenta el riesgo de neoplasias gástricas. Los niveles de secreción ácida y la distribución de la gastritis están íntimamente correlacionados con el crecimiento bacteriano, inflamación gástrica y la disminución progresiva del pH intragástrico, lo cual muestra una progresión más rápida hacia la atrofia. En efecto, el medio ambiente ácido intragástrico varía de acuerdo con el patrón de la gastritis crónica inducida por *H. pylori*. La importante prevalencia de gastritis crónica atrófica en niños es consecuencia de una lesión progresiva producida por *H. pylori* desde los primeros años de vida (1,38,40)

Úlcera péptica. Ocurre por la pérdida de continuidad del epitelio producida por un desequilibrio entre los mecanismos defensivos de la mucosa gastroduodenal y fuerzas dañinas, en particular el ácido gástrico y la pepsina. Son raras en los niños, y se ubica más frecuente en la primera porción del duodeno; a su vez las úlceras gástricas son extremadamente raras en este grupo etario. (8,11,29,37)

La presencia del *H. pylori* en el antro favorece el aumento en la cantidad de ácido que llega al duodeno dañando al epitelio; y permite la formación de úlceras

mediante la acción de las células dendríticas, y la subsiguiente activación de la respuesta inmune; cuya severidad va a depender en gran medida de la presencia de cepas *cagA* positivas, así como con la carga bacteriana, y la edad del paciente. Se estima que los pacientes *cagA* positivos tienen un 10 a 20% riesgo de por vida de desarrollar la enfermedad ulceropéptica, y un riesgo de 1 a 2% del desarrollo de cáncer gástrico (8,11,29,37)

Cáncer gástrico. La presencia de infección por cepas *H. pylori* (*cagA* y *vacA* positivos) constituye un indicador importante de incremento del riesgo de adenocarcinoma gástrico. (33,43)

Los niños infectados presentan un riesgo seis veces mayor de desarrollar cáncer gástrico en la vida adulta con respecto aquellos no infectados debido a que no sólo el microorganismo tiene capacidad de virulencia, sino también asociado a la susceptibilidad del huésped (predisposición genética y reacción inflamatoria adjunta) y a su medio ambiente (dieta y estilo de vida). Afortunadamente, en la edad pediátrica es sumamente raro, y se plantea que menos del 3% desarrollarán esta neoplasia. (7,11,36,37)

La aceptación del *H. pylori* como un carcinógeno tipo I y su permanencia durante gran parte de la vida de una persona inexorablemente lo asocia al cáncer gástrico. La evolución hacia gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal tipo I y displasia, que según su intensidad y persistencia incrementan el riesgo de contraer cáncer gástrico; por lo cual se ha planteado la importancia de interrumpir esta evolución mediante la erradicación de esta bacteria antes que el proceso sea irreversible (29,30,44)

Entre los mecanismos de carcinogénesis influidos por la presencia de *H. pylori* se encuentran la activación de señales intracelulares, inducción de cambios en la morfología celular mediados por la fosforilación de proteínas del citoesqueleto, daño al ADN, inducción de apoptosis e incremento en la proliferación celular compensatoria, inducción de mutaciones en genes supresores de tumores e inducción de sustancias reactivas al oxígeno (ROIs). En cuanto a los cambios

inducidos por el proceso inflamatorio destacan la producción de citosinas y quimiocinas (TNF- α , TNF- γ , IL-1, IL-6, IL-8), el reclutamiento de células proinflamatorias, la lesión a células epiteliales mediadas por ROIs, lo que origina apoptosis, proliferación compensatoria y expansión clonal de las células mutadas.(8)

H. pylori disminuye la cantidad de vitamina C en el jugo gástrico, que se correlaciona con el grado de severidad de infiltración de polimorfonucleares en la mucosa antral. Se ha visto que en un pH neutro se encuentran reducidos los niveles de ácido ascórbico en el estómago, probablemente debido a que la bacteria produce una depleción del ácido ascórbico por producción de nitritos. La gastritis causada por la infección crónica por *H. pylori* resulta en hipoclorhidria, una condición que permite el crecimiento de diversas bacterias; las bacterias que son reductoras de nitrato pueden convertirlo en nitritos y luego en compuestos nitrosados. La inflamación causada por *H. pylori* ocasiona producción excesiva de especies reactivas del oxígeno que causan daños en el ADN mediante translocaciones y deleciones. (45)

Linfoma tipo MALT. El Tejido Linfático Asociado a Mucosas (MALT), es un acúmulo no encapsulado pero delimitado de linfocitos (sobre todo linfocitos B), que se localizan en la mucosa del sistema digestivo, glándulas salivales, tiroides, piel, pulmones, laringe, riñones, etc. El 90% de los pacientes con linfoma MALT son positivos para *H. pylori*. Este tipo de linfoma se localiza preferentemente en el antro del estómago, dado que es la zona donde existe más tejido linfoide; tiene una evolución lenta, “indolente”, con aspecto histológico similar al tejido linfoide presente en algunas mucosas y no a ganglios linfáticos. Ahora se denomina “linfoma de células B de la zona marginal extra ganglionar” según las clasificaciones de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y REAL (Revised European American Lymphoma clasification) debido a que se iniciarían en linfocitos B específicos que se ubican en la llamada zona marginal de estos infiltrados linfocitarios; se les ha llamado también “linfomas indolentes” o “de baja agresividad” (8,46,47).

El gen *cagA* interactúa con los linfocitos B, uniéndose con receptores de tirosinasa estimulando su activación, y a la vez frena la apoptosis y favorece la conversión linfocítica, así como el desarrollo de linfoma tipo MALT, el cual puede variar su grado de malignidad. Estudios apoyan la asociación de *H. pylori* con esta enfermedad puesto que, tras la erradicación de la bacteria se ha observado la regresión del linfoma de bajo grado (11,25,29)

Los Linfomas MALT se ven de preferencia después de los 50 años, por igual en ambos sexos; y corresponden a un 7-8% de los linfomas no Hodgkin, representan sólo un 4% de los tumores gástricos y un 40% de los linfomas gástricos. La supervivencia de los pacientes tratados y erradicados supera el 85% a los cinco años, y un 75% permanece libre de enfermedad a los 10 años. (29,43,49)

EFFECTOS FISIOLÓGICOS EN EL SER HUMANO

Evita la aparición de lesiones como el esófago de Barret y desarrollo de adenocarcinomas. El cambio del pH estomacal a nivel de la unión gastroesofágica, incrementa la presión del esfínter esofágico inferior, evitando el reflujo y el subsecuente daño epitelial del esófago. (11,36,37)

Inhibición del crecimiento de otras bacterias patógena. La producción de ácido clorhídrico por parte del *H. pylori* en otras regiones del estómago, genera un ambiente hostil para otras bacterias más agresivas como *Salmonella typhi*. (7,8,11,29)

Inhibición de ghrelina. Los niveles circulantes de ghrelina son más bajos en las personas infectadas con *H. pylori* en comparación con los no infectado. La ghrelina es un péptido secretada principalmente por las células oxínticas del estómago, el cual participa en la homeostasis energética y en la regulación de la masa corporal. La comprensión de esta asociación podría ayudar a maximizar sus beneficios sobre la fisiología del apetito y la regulación de la masa corporal; tal manifiesto aun sigue siendo polémico (50)

Efecto protector contra las enfermedades alérgicas. Las infecciones por *H. pylori* en la infancia tienen un efecto protector contra el asma y la HP-PAN (proteína activadora de neutrófilos de *H. pylori*) está directamente implicada en la modulación de este trastorno inmunológico. Esto puede explicarse por la inhibición de la inflamación alérgica Th2 por las respuestas Th1, producidas por agentes infecciosos inmunoestimulantes, que son capaces de inducir la producción de IFN- γ , IL-12, IL-18 y IL-23 (50,51,52,53)

Tabla 1 a. Genes asociados como Factores de Virulencia para *Helicobacter pylori*

Gen	Función y asociación con enfermedades
<p>cagA. Citotoxina asociada al gen A.</p>	<p>Localizada en un extremo de la isla de patogenicidad cag (PAI) (15, 16) Contiene alrededor de 32 genes que codifica un conjunto de proteínas que conforman un sistema de secreción tipo IV (T4SS), que introduce la proteína cagA en el citoplasma de las células epiteliales. (6) Gen polimórfico con diferentes números de secuencias de repetición. Cada región de repetición de la proteína CagA contiene (EPIYA): Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala, incluyendo un sitio de fosforilación de la tirosina. La primera región de repetición es conocida como EPIYA-A y EPIYA-B y a la segunda región de repetición como segmentos EPIYA-C o EPIYA-D (17) Las cepas con mayor número de motivos EPIYA-C están más estrechamente relacionadas con cáncer gástrico. (18) Induce producción de IL-8 para estimular respuesta inflamatoria Codifica la proteína que altera las vías de señalización intracelular de los linfocitos B, facilitando así la sobreexpresión de genes anti-apoptosis Bcl-2 y Bcl-x, favoreciendo la aparición de linfomas tipo MALT. Posible asociación con el desarrollo de cáncer de las vías biliares por su acción en las células inflamatorias y alteración de la proliferación y apoptosis de las células biliares (11,19)</p>
<p>vacA. Citotoxina activa vacuolizante</p>	<p>Está compuesta por dos subunidades p33 y p55 Induce la formación de vacuolas, alterando la funciones normales en la vía endocítica, facilita la liberación de hidrolasas al medio extracelular afectando la integridad del epitelio gástrico y la degradación de ligando exógenos. Afecta múltiples actividades celulares, incluyendo la formación de canales de membrana, liberación de citocromo c de las mitocondrias, que conduce a la apoptosis, unión a receptores de membrana celular, seguida por la iniciación de una respuesta proinflamatoria. (15). Presenta variantes en la región de señalización del péptido (s1, s2), así como en la región media (m1, m2) y dependiendo de la combinación de ellos se van a producir efectos tóxicos en mayor o menor medida. El genotipo con s1/m1 produce más toxina vacuolizante que las cepas con el genotipo s2/m2, por lo que en promedio solo el 50% de las cepas vacA positivas desarrollan vacuolas en el epitelio(11)</p>
<p>babA Adhesina de Unión al Antígeno de Lewis</p>	<p>Se han identificado tres tipos alélicos bab: babA1, babA2 y babB. Solo el producto del gen babA2 es necesario para dotar a las bacterias con actividad de unión al antígeno de Lewis B, permitiendo la colonización de la mucosa gástrica indemne. Se ha relacionado babA, con la presencia de los genes vacA y cagA. (11)</p>

	Hay asociación entre una cepa babA2-gen positiva con úlcera duodenal y adenocarcinoma gástrico, lesiones premalignas y metaplasia intestinal (20, 21)
sabA (adhesina de unión al Ácido Siálico)	Produce una proteína de membrana que le permite a <i>H. pylori</i> unirse al el Antígeno Siálico de Lewis para desencadenar una respuesta inflamatoria. Asociación con el desarrollo de metaplasia intestinal, atrofia gástrica y adenocarcinoma (11)
cagE : Son dos genes adicionales Pic A y Pic B, conocidos como cagE	Ejerce su efecto mediante el factor nuclear kappa B (NF-K B). Este factor activa la transcripción del RNA mensajero de la IL - 8 y regula la expresión de otros genes mediadores de la inflamación y la respuesta inmune de la mucosa frente a las infecciones bacterianas. (22) Se asocia con enfermedad gastroduodenal en adultos y niños.(1)

Tabla 1 b. Genes asociados como Factores de Virulencia para Helicobacter pylori

Gen	Función y asociación con enfermedades
dupA . Gen promotor de la úlcera duodenal	Es homólogo a virB4, un gen que codifica una proteína componente del sistema de secreción de tipo IV (TFSS) en <i>Agrobacterium tumefaciens</i> . Es el primer factor genético del <i>H. pylori</i> que se asocia con la susceptibilidad diferencial entre la úlcera duodenal y el cáncer gástrico, y por lo tanto se puede considerar como un marcador de virulencia específica de la enfermedad. Cepas dupA positivos aumentan el riesgo de úlcera duodenal, pero son protectores contra la atrofia gástrica, metaplasia intestinal y cáncer gástrico. Su mecanismo patogénico parece implicar la inducción de la IL - 8 producida en el antro, que conduce a la gastritis de predominio antral (23)
IceA . inducida por el contacto con el epitelio	Tiene dos principales variantes alélicas, designados iceA1 e iceA2. Alelo iceA1 está regulado por el contacto de <i>H. pylori</i> con las células epiteliales gástricas y se ha asociado con la enfermedad de úlcera péptica. Alelo iceA2 se ha relacionado con la gastritis asintomática y la dispepsia no ulcerosa (15,22)
OipA : (proteína inflamatoria de membrana externa)	Codifica una de las proteínas de membrana externa y es un gen relacionado con la inflamación ubicado aproximadamente a 100 kb del cag PAI La proteína de 34-kDa OipA es otro miembro de la familia de proteínas Hop que puede servir como una adhesina, aunque se identificó originalmente como una proteína que induce la respuesta proinflamatoria. El gen que codifica la proteína oipA está presente en todas las cepas de <i>H. pylori</i> . Aumento de IL - 8 por las células epiteliales.(21,24)
Genes housekeeping	Son genes constitutivos requeridos para la manutención de funciones celulares básicas. Consisten en la medición de las variaciones en las secuencias nucleótídicas de un set de estos (atpA, efp, mutY, ppa, trpC, ureI, yphC) y la subsiguiente caracterización de cepas mediante un perfil alélico único (MLST), lo que ha permitido deducir e identificar la estructura poblacional de cuatro poblaciones (denominadas hpAfrica1, hpAfrica2, hpEastAsia y hpEurope) en base a sus distribuciones actuales (9).

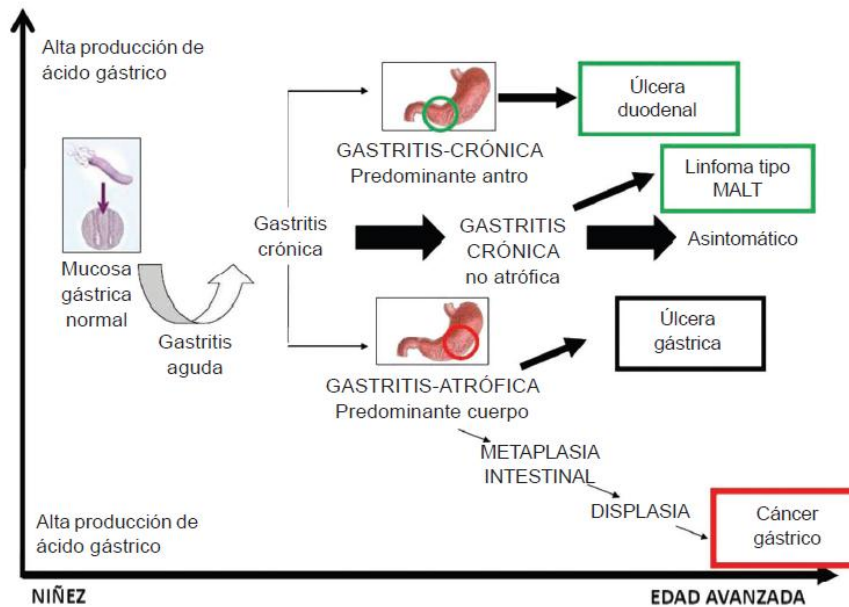
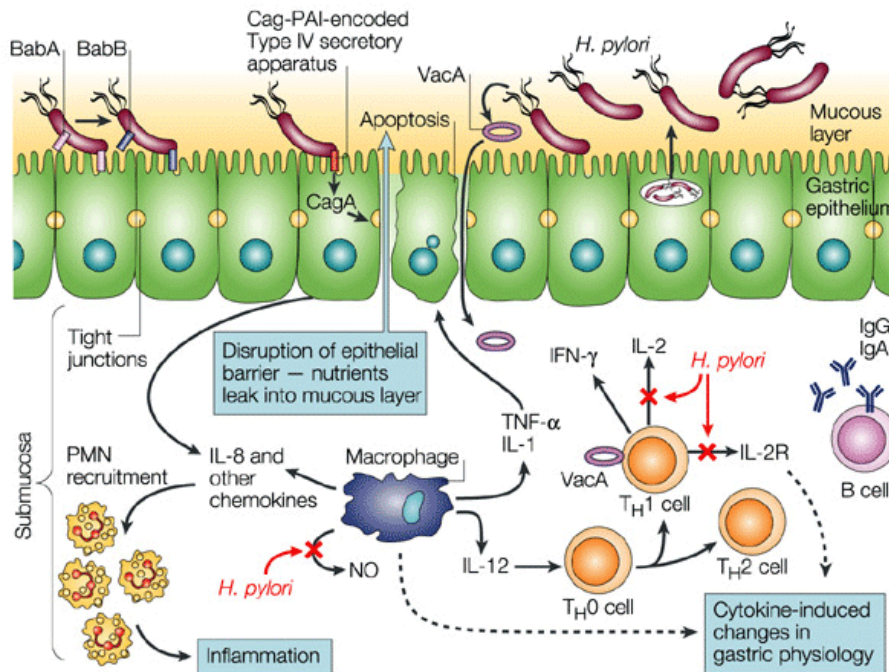


Figura 1 Historia Natural de la infección por *Helicobacter pylori*. (Romo C. 2010)



Nature Reviews | Microbiology

FIGURA 2. Persistencia de la infección por *Helicobacter pylori*. La interacción entre los factores de *H. pylori* y la respuesta del huésped produce gastritis crónica y la colonización persistente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramírez A, Sánchez R Helicobacter pylori 25 años después (1983-2008): Epidemiología, Microbiología, Patogenia, Diagnóstico y Tratamiento. Rev. Gastroenterol. Perú 2009;29(2):158-170.
2. Proença-Modena J, Olszanski G, Brocci M. Helicobacter pylori: Phenotypes, Genotypes and Virulence Genes. Future Microbiol. 2009;4(2):223-240.
3. Torres LF, Rodríguez BL Principales factores de patogenia en la infección por Helicobacter pylori Revista CENIC Ciencias Biologicas 2008;39(1):52-62.
4. Kalaf E et al. Study of the cytotoxin-associated Gen A (cagA Gene) in Helicobacter Pylori Using gastric biopsies of Iraqi patients. Gastroenterol 2013;19:69-74
5. Alvarez MC et al. Methylation and H. pylori infection. World J Gastroenterol 2013 May 28;19(20):3043-3051.
6. Salama N, Hatung M, Müller A. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen Helicobacter pylori. Nature Reviews Microbiology 2013 june: 385 – 399
7. Zacur M, Duarte D, Petit S, Ibieta F, Nunez M. Helicobacter pylori en niños. Pediatr Asunción 2006;33(1).
8. Romo C y Coria V. Helicobacter pylori, un modelo de bacteria carcinogénica. Rev Especialidades Médico-Quirúrgicas 2010;15(4):242-251.
9. Frías L. Ancestría versus Selección: Infección con Helicobacter pylori en Población Chilena. Memoria para optar al título profesional de Antropóloga Física Santiago Chile 2010.
10. Sánchez-Sauco N, Giono-Cerezo S, Maldonado-Bernal C. Receptores tipo Toll, patogénesis y respuesta inmune a Helicobacter pylori. Salud Pública Mex 2010;52:447-454.
11. Suarez JL, Reyes GC y Herreros LM. Helicobacter pylori: revisión de los aspectos fisiológicos y patológicos Med. UIS. 2011;24:287-96.

12. Chih-Ho Lai et al. Association of IS605 and cag-PAI of *Helicobacter pylori* Isolated from Patients with Gastrointestinal Diseases in Taiwan. *Gastroenterology Research and Practice* 2013; Article ID 356217, 5 pages.
13. Monak D, Muller A and Falkow S. Persistent bacterial infections: the interface of the pathogen and the host immune system. *Nature Reviews Microbiology* 2004 September; 2:747-765.
14. Backert S, Clyne M and Tegtmeyer N. Molecular mechanisms of gastric epithelial cell adhesion and injection of CagA by *Helicobacter pylori*. *Cell Communication and Signaling* 2011, 9:28.
15. Shiota S, Suzuki R and Yamaoka Y. The significance of virulence factors in *Helicobacter pylori*. *Journal of Digestive Diseases* 2013; 14; 341–349.
16. Suzuki R, Shiota S, and Yamaoka Y. Molecular epidemiology, population genetics, and pathogenic role of *Helicobacter pylori*. *Infect Genet Evol.* 2012 March; 12(2): 203–213.
17. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 November; 7(11):629–641.
18. Fajardo C. CagA EPIYA polymorphisms in Colombian *Helicobacter pylori* strains and their influence on disease-associated cellular responses. *World J Gastrointest Oncol* 2013 March 15; 5(3): 50-59.
19. Mane S. et al. Host-Interactive Genes in Amerindian *Helicobacter pylori* Diverge from Their Old World Homologs and Mediate Inflammatory Response. *J Bacteriol.* 2010 June; 192(12): 3078–3092.
20. Chen MY et al. Association of *Helicobacter pylori* babA2 with peptic ulcer disease and gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2013 July 14;19(26):4242-4251.
21. Alizadeh N and Mohammadi M. *Helicobacter pylori* Infection and Extragastrointestinal Diseases *Journal of Biology and today's world* 2013;2(3):121-132.

22. Ramis IB et al. *cagE* as a biomarker of the pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Rev Soc Bras Med Trop* Mar-Apr, 2013;46(2):185-189.
23. Shiota et al. Systematic review and meta-analysis: the relationship between the *Helicobacter pylori* *dupA* gene and clinical outcomes *Gut Pathogens* 2010,2:13.
24. Ben Mansour et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* *vacA*, *cagA*, *iceA* and *oipA* genotypes in Tunisian patients. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2010, 9:10.
25. Agudo S. Estudio molecular de los factores de virulencia y de la Resistencia a claritromicina en la infección por *Helicobacter Pylori*. Madrid 2010.
26. Cervantes E. Monografía: *Helicobacter pylori* e infecciones asociadas. *Rev Fac Med UNAM* 2006; 49(4) : 163-168
27. Kusters J, Van A, Kuipers E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(3):449-490.
28. Crowe SE. Bacteriology and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Uptodate 2012.
29. Latorre R y Gallo G. *Helicobacter pylori*: su importancia práctica en la Gastroenterología *Rev.Med.Clini.Condes* 2008;19 (4)323-329.
30. Suganuma M et al. TNF- α -inducing protein, a carcinogenic factor secreted from *H. pylori*, enters gastric cancer cells. *Int. J. Cancer* 2008;123:117–122
31. Tang Ch-L., Hao B, Zhang G-X, Shi R-H, Cheng W-F. *Helicobacter pylori* tumor necrosis factor- α inducing protein promotes cytokine expression via nuclear factor- κ B. *World J Gastroenterol* 2013 January 21; 19(3): 399-403.
32. Crowe S, Fedman M, Grover S. Pathophysiology of and immune response to *Helicobacter pylori* infection. Uptodate 2011.

33. Carabaño I, La Orden E, Santoja C, Pelayo F, Llorente L y Manzarbietia F. Patogenia y expresión endoscópica de la infección por H pylori en niños. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2012;14:69-74.
34. Song J-Y. et al. Purification and characterization of Helicobacter pylori γ -glutamyltranspeptidase. *Journal of Bacteriology and Virology* 2011; 41 (4) 255 – 265.
35. Gong M. et al. Helicobacter pylori γ -peptidase Glutamyl Transpeptidase Is a Pathogenic Factor in the Development of Peptic Ulcer Disease. *GASTROENTEROLOGY* 2010;139:564–573
36. Mourad-Baars P, Hussey S and Jones N. Helicobacter pylori in childhood: aspects of prevalence, diagnosis and treatment 2009 – 2010. *Helicobacter* 2010; 15 (Suppl 1): 53-59.
37. Pandolfino J and Kahrilas P. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease. This topic last updated: Ene 4, 2013.
38. Severi C. et al. High efficacy of bismuth subcitrate for Helicobacter pylori eradication in pangastritis. *Dig Liver Dis*. 2009 Aug;41(8):555-8.
39. Monajemzadeh M. et al. Breastfeeding and Helicobacter Pylori Infection in Children with Digestive Symptoms. *Iran J Pediatr* Sep 2010; 20 (3): 330-334.
40. Carvalho M, Machado N, Paiva E and Marchesan M. Upper gastrointestinal histopathological findings in children and adolescents with nonulcer dyspepsia with Helicobacter pylori infection. *JPGN* 2012;55: 523–529.
41. Kalach N. et al Frequency and risk factors of gastric and duodenal ulcers or erosions in children: a prospective 1-month European multicenter study. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010; 22:1174-1181.
42. Nweneka Ch and Prentice A. Helicobacter pylori infection and circulating ghrelin levels - A systematic review. *BMC Gastroenterology* 2011, 11:7.

43. Zullo A. Effects of Helicobacter pylori Eradication on Early Stage Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2010;8:105–110.
44. Kandulski A, Selgrad M, Malfertheiner P. Helicobacter pylori infection: A clinical overview Digestive and Liver Disease 2008;40:619–626.
45. Anselmi S et al. Helicobacter pylori un camino al cáncer. Vitae Academia Biomédica 2007, 32.
46. Abdel-Raouf R, Kamal D and Abdel-Mohsen I. A Localized Case-Control Study of Extra-Gastric Manifestations of Helicobacter pylori Infection in children. Indian J Pediatr (October 2011) 78(10):1302
47. Piña – Oviedo S y Ortiz-Hidalgo C. Linfoma de células B de la zona marginal extraganglionar del tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma MALT). Evolución histórica y conceptos actuales. Gac Méd Méx 2007;143 (3): 237 - 244.
48. Sumida T et al. Antibodies to Helicobacter pylori and CagA protein are associated with the response to antibacterial therapy in patients with H. pylori-positive API2-MALT1-negative gastric MALT lymphoma. Cancer Sci June 2009;100 (6): 1075–1081.
49. Méndez-Sánchez N. et al. Effect of Helicobacter pylori infection on gastric ghrelin expression and body weight. Rev Gastroenterol Mex 2007;72(4):359 – 364
50. Cam S. et al. The Interaction Between Helicobacter pylori and Atopy: Does Inverse Association Really Exist? Journal compilation © 2009 Blackwell Publishing Ltd, Helicobacter14: 1–8.
51. Marie M and Lory S. Helicobacter pylori and asthma pathogenesis, role of HP-NAP?. Afr. J. Microbiol. Res 2012 January 6(3): 481-485.
52. Wang Q, Yu C and Sun T. The Association Between Asthma and Helicobacter pylori: A Meta-Analysis. 2012 Blackwell Publishing Ltd, Helicobacter 18: 41–53.
53. Oertli M. Dendritic Cells in Helicobacter Pylori-Specific Immune Tolerance and Asthma Protection. 2012, University of Zurich, Faculty of Science.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Coordinador: Dr. Reinaldo Pierre Alvarez

Participantes: Dra. María Teresa Arrieche, Dra. Margarita Vasquez

La colonización del tracto digestivo con *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) no constituye una enfermedad como tal sino más bien una condición de riesgo para el desarrollo de diversos trastornos clínicos del tracto digestivo superior (1). Aunque esta colonización es capaz de inducir inflamación crónica gastro-duodenal en todos los individuos infectados, sólo una minoría de estos pacientes (20%) desarrollan síntomas, existiendo además en ellos un riesgo del 10 al 20 % de desarrollar úlcera péptica y del 1 al 2% de desarrollar cáncer gástrico distal (1, 2, 3, 4).

La fisiopatología y las manifestaciones clínicas de la infección por *Helicobacter pylori* son el resultado de una compleja interacción entre hospedero y bacteria. Esta interacción está influenciada y modulada por factores del hospedero, virulencia bacteriana, medio ambiente y por muchos otros factores aún desconocidos, los cuales juegan un rol clave en la determinación del tipo de inflamación resultante y la enfermedad gastroduodenal asociada con infección por *H. pylori* (5).

En general, la enfermedad clínicamente evidente se desarrolla en los adultos, décadas después de la adquisición de la infección en la forma de gastritis crónica, úlcera péptica, gastritis atrófica ó cáncer. Los niños, aunque con menor frecuencia, también pueden desarrollar gastritis crónica, úlceras gástricas, duodenales y atrofia gástrica.

En la edad pediátrica no existe un cuadro clínico específico de la infección por *Helicobacter pylori*.

Gastritis aguda

Puede manifestarse a través de síntomas inespecíficos y transitorios tales como dispepsia, llenura post-prandial, náuseas y vómitos. Desde el punto de vista histopatológico esta fase cursa con intensa inflamación difusa de toda la superficie mucosa del estómago (pangastritis) e hipoclorhidria, las cuales a su vez aumentan el

riesgo de enteroinfecciones (1,6). Estudios prospectivos en población pediátrica sugieren la posibilidad de remisión espontánea de la infección posterior a esta fase en algunos casos con progresión a gastritis crónica en otros (5).

Gastritis crónica

La progresión a gastritis crónica y la forma de presentación de la misma depende de factores antes mencionados. En algunos casos la gastritis crónica asume la forma de una pangastritis similar a la observada en la fase aguda, la cual a la larga puede conllevar a hipoclorhidria y atrofia gástrica (1). Por supuesto dado que esta progresión es lenta y toma años es difícil encontrar cambios inflamatorios crónicos de este tipo en la población pediátrica.

En otros casos y particularmente en la edad pediátrica, la gastritis puede asumir la forma de una gastritis nodular distal, predominantemente antral, la cual cursa con hipersecreción de ácido y riesgo elevado de úlcera péptica (6). La nodularidad antral tiene alta especificidad (94-95%) y valor predictivo positivo (97-99%) con respecto a la infección por *H. pylori* en la edad pediátrica y puede asociarse o no a la aparición de úlceras duodenales (7). En estos casos el paciente referirá pirosis, epigastralgia, náuseas, vómitos y otros síntomas de hiperacidez jugando los inhibidores de la bomba de protones (IBP) un papel importante en el control sintomático de la enfermedad.

Úlceras (Enfermedad úlcero-péptica)

Las úlceras pépticas son mucho menos comunes en niños que en adultos y los niños tienden a desarrollar úlcera gástrica con mucha menor frecuencia que úlcera duodenal. El desarrollo de úlceras pépticas asociadas con *H. pylori* requiere nuevamente de la conjunción de múltiples factores algunos dependientes del huésped y otros relacionados con la virulencia bacteriana. Generalmente las úlceras aparecen en lugares en los cuales el proceso inflamatorio es más intenso.

En individuos con hipoclorhidria, esto generalmente ocurre a nivel del área de transición entre cuerpo y antro gástrico (**úlceras gástricas**).

Cuando se trata de pacientes con normo o hipersecreción ácida, la zona de más intensa inflamación generalmente corresponde al estómago distal o duodeno proximal (**úlceras duodenales**). Las úlceras duodenales ocurren generalmente en bulbo, que es la zona más expuesta al ácido gástrico y se considera que la infección por *H. pylori* es la causa más importante de úlceras duodenales primarias en niños (5).

***Helicobacter pylori* y Dolor Abdominal Crónico (DAC)**

La asociación entre *H. pylori* y Dolor Abdominal Crónico descrita en 1985 por Apley ha sido evaluada en múltiples estudios clínicos y hoy por hoy se reconoce que el rol del *H. pylori* en la aparición de dicha sintomatología es realmente controversial.

La posibilidad de Dolor Abdominal Crónico, recurrente, difuso, de localización generalmente periumbilical y asociado o no a cambios del hábito intestinal causado por la infección por *H. pylori* en ausencia de Enfermedad úlcero-péptica es cuestionable (8).

Un metanálisis de 45 estudios encontró que no existe correlación alguna entre gastritis por *H. pylori* y DAC (9) y estudios más recientes han confirmado una falta total de evidencia para una posible asociación causa-efecto entre *H. pylori* y dolor abdominal crónico en ausencia de enfermedad úlcero-péptica (10, 11).

Frente a un paciente con dolor abdominal difuso, periumbilical o síntomas de dispepsia es necesario considerar siempre la posibilidad de un trastorno motor de carácter funcional (Dolor Abdominal Crónico, Dispepsia No Ulcerosa o dispepsia funcional) cuyo abordaje desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico es totalmente distinto. En estos casos, dada la débil asociación entre *H. pylori* y síntomas funcionales, no está justificado realizar de rutina estudios de búsqueda de *H. pylori* (9, 10,11).

***Helicobacter pylori* y Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)**

La progresión a gastritis crónica de tipo pangastritis con la subsecuente hipoclorhidria podría explicar, según piensan algunos, la relación inversamente

proporcional existente entre *H. pylori* y ERGE. Es decir, que el paciente con gastritis crónica e hipoclorhidria estaría según esta hipótesis protegido contra el desarrollo de ERGE. Sin embargo, tal y como se ha mencionado en párrafos anteriores, el tipo de gastritis crónica más frecuente en la edad pediátrica es la gastritis antral, la cual cursa con hipersecreción ácida y podría presentarse asociada a ERGE. Sea como sea no existe ninguna relación etiológica entre ambas entidades y el hallazgo de una no debe influir en el tratamiento de la otra. La creencia de que la erradicación del *H. pylori* podría empeorar una condición pre-existente de ERGE debe ser abandonada. ERGE no debe constituir un factor a tomar en cuenta a la hora de instaurar terapias de erradicación anti-*H. pylori*.

Manifestaciones extradigestivas

Durante los últimos años se ha relacionado la infección por *Helicobacter pylori* con diferentes enfermedades y manifestaciones clínicas extradigestivas. Los mediadores inflamatorios y anticuerpos originados en la inflamación de la mucosa digestiva (gastritis crónica) debida a la infección por *H. pylori* pudieran actuar a distancia sobre órganos y tejidos diferentes a los digestivos. Entre las entidades clínicas relacionadas con la infección por Hp figuran algunas formas de purpura, anemia por deficiencia de hierro y vitamina B12, urticaria crónica y una larga lista de otras enfermedades que han sido asociadas con *H. pylori* aunque en la mayoría de ellas sin que exista evidencia clínica suficiente como para justificar una conducta diagnóstica o terapéutica en todos los casos (12) (Ver tabla).

Tabla: Enfermedades extradigestivas relacionadas con infección por *Helicobacter Pylori* (12):

<ul style="list-style-type: none">• Enfermedades vasculares
Enfermedad isquémica coronaria
Accidente cerebrovascular
Fenómeno de Raynaud
Migraña
<ul style="list-style-type: none">• Enfermedades dermatológicas

Urticaria crónica
Rosácea
Alopecia areata
Dermatitis atópica
Púrpura de Schönlein-Henoch
Síndrome de Sweet
• Enfermedades autoinmunes
Tiroiditis autoinmune
Síndrome de sjögren
Artritis reumatoidea
Púrpura trombocitopénica idiopática
• Otras enfermedades extradigestivas
Diabetes mellitus
Encefalopatía hepática
Anemia ferropénica
Retraso de crecimiento en niños
Muerte súbita del lactante
Obesidad

Anemia por deficiencia de hierro y vitamina B12

La anemia por deficiencia de hierro es común en la población pediátrica y su etiología es multifactorial. Recientemente han sido publicados en la literatura varios estudios, la mayoría de ellos realizados en población pediátrica o en adultos jóvenes en los que se describe una asociación entre infección por *H. pylori* y anemia ferropénica con mejoría significativa de esta última tras la erradicación del microorganismo. En estudios epidemiológicos más amplios los resultados son contradictorios y algunos no han encontrado correlación entre los niveles de ferritina y la infección por Hp (13, 14, 15, 16). Sin embargo, en base a la evidencia hoy por hoy se justifica en pacientes con anemia ferropénica refractaria a

tratamiento realizar búsqueda y eventual tratamiento de *H. pylori*. También se ha descrito una asociación con anemia por deficiencia de vitamina B12, particularmente en casos de gastritis crónica y atrofia gástrica. En estos casos la erradicación de la bacteria podría favorecer el tratamiento de la anemia perniciosa resultante (17). La infección por *H. pylori* puede afectar también los niveles de Vitamina C, A, E, folatos y selenio (18).

Urticaria

Existe cierta relación entre urticaria crónica e infección por *H. pylori*. Los primeros estudios que se realizaron al respecto resultaron notablemente optimistas con tasas elevadas de curación o mejoría de la urticaria posterior a la erradicación del *H. pylori*. Sin embargo, estudios posteriores con mayor número de pacientes han revelado que aunque la prevalencia de infección por *H. pylori* es alta en los pacientes con urticaria crónica, el tratamiento de erradicación no parece influir en la evolución de la enfermedad (19).

Otras presentaciones

Diversas condiciones incluyendo infecciones respiratorias superiores, enfermedad periodontal, alergia alimentaria, purpura trombocitopénica idiopática, talla baja, síndrome de muerte súbita, diabetes mellitus, obesidad, etc. han sido asociadas con infección por *H. pylori*, sin embargo, la literatura es insuficiente y no existen evidencias que permitan establecer una relación de causalidad (9).

Una asociación inversamente proporcional ha sido descrita entre *H. pylori* y asma, rinitis, dermatitis atópica, esofagitis eosinofílica y otras patologías inmunoalérgicas. Sin embargo, no hay datos concluyentes que permitan establecer que la infección por *H. pylori* reduzca el riesgo de desarrollo de estas patologías (20,21,22).

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Kusters, J; H.M. van Vliet, A; Kuipers, E. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clin Microbiol Rev 2006, 19 (3): 449-90.

- 2) Garhart, C; Czinn, S. Helicobacter pylori infection: Review of Pathogenesis and Immunity. Int Semin Paediatr Gastroenterol Nutr. 2004; 12(1): 3-7.
- 3) Ernst, P.B; Gold, B.D. The disease spectrum of Helicobacter pylori: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. Annu Rev Microbiol 2000, 28: 2285-2290.
- 4) Kuipers, E.J. Review article: exploring the link between Helicobacter pylori and gastric cancer. Aliment Pharmacol 1999, 13: 3-12.
- 5) Mourad-Baars, Petronella; Hussey, Séamus; Jones, Nicola. Helicobacter pylori Infection and Childhood. Helicobacter 2010; 15 (Suppl. 1): 53–59.
- 6) World Gastroenterology Organisation Global Guideline. Helicobacter pylori in Developing Countries. J Digestive Disease 2011; 12: 319-326.
- 7) Martínez Gómez MJ, Camarero Salces C. Gastritis y enfermedad ulcero péptica. En Argüelles F, García M, Pavón P, Román E, Silva G, Sojo A. Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición de la SEGHN. Madrid: Ergón; 2011. p.190-7.
- 8) Monés, J; Gisbert, J.P; Borda, F; Dominguez-Muñoz, E; et al. Indicaciones, métodos diagnósticos y tratamiento erradicador de Helicobacter pylori. Recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso. Rev Esp Enferm Dig, 2005; 97(5): 348-74.
- 9) Koletzko, S; Jones , N; Goodman, K; Gold, B; Rowland, M; Cadranel, S; et al. Evidence-based Guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori Infection in Children. JPGN 2011; 53(2): 230-43.
- 10) Macathur, C. Helicobacter pylori infection and childhood recurrent abdominal pain: lack of evidence for a cause and effect relationship. Can J Gastroenterol 1999; 13: 607-10.
- 11) Bode, Gut; Brenner, H; Adler, G et al. Recurrent abdominal pain in children: evidence from a population-based study that social and familial factors play a major role but not Helicobacter pylori infection. J Psychosom Res 2003; 54: 417-21.

- 12) Suzuki, H; Franceschi, F; Nishizawa, T; Gasbami, A. Extragastric manifestations of Helicobacter Pylori infection. *Helicobacter* 2011; 16 suppl 1: 65-9.
- 13) Bini, EJ. Helicobacter Pylori and iron deficiency anemia: guilty as charged?. *AM J Med* 2001; 111: 495-7.
- 14) Dubois, S; Kearney, DJ. Iron deficiency anemia and Helicobacter Pylori infections: a review of the evidence. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 453-9 .
- 15) Afifi, RA; Ali, DK; Shaheen, JA. A localized case-control study of extragastric manifestations of Helicobacter Pylori infection in children. *Indian J. Pediatr* 2011; 78: 418- 22.
- 16) Cardenas, VM; Prieto, CA; Moila, ZD; Rivera, JO; Dominguez, DC; Graham DY et al. Helicobacter Pylori eradication and change in marker of iron store among non-iron deficient children in the Paso Texas: an etiologic intervention study. *JPGN* 2011; 52:326-32.
- 17) Stpeck, A; Links between, S. Helicobacter Pylori infection, cobalamin deficiency and pernicious anemia. *Arch intern Med* 2000; 160: 1229-30-
- 18) Mustafa, A. Helicobacter Pylori and micronutrients. *Indian Pediatr* 2010; 47: 119-25.
- 19) González, D. Urticaria y Helicobacter Pylori. *Allergol Inmunol Clin* 2000; 15:366-73-
- 20) Qiang, W; Chaoran, Y; Yi, S. The association between asthma and Helicobacter Pylori: a meta-analysis. *Helicobacter* 2012; 18:41-53.
- 21) Nehal, M; Zuel, F; Samia, A; Girgis, T. Study of Helicobacter Pylori in children with atopic dermatitis. *J Egyptian Women's Dermatologic Society* 2011; 8:17-20.
- 22) Holster, JL; Vila, AM; Caudri, D; Den hoed, CM; Perez, GI; Blaser, MJ et al. The impact of Helicobacter Pylori on atopic disorders in childhood. *Helicobacter* 2012; 17:232-37.

DIAGNOSTICO

Coordinador: Dr. Rafael J. Santiago P.

Participantes: Dra. Elena Pestana, Dra. Fabiola Barbosa, Dra. Katusca Belandria.

El diagnostico del *H. pylori*, se realiza mediante pruebas invasivas y no invasivas, (1, 2) también llamadas endoscópicas y no endoscópicas (3). Las invasivas requieren tomar muestra de tejido de mucosa gástrica mediante la endoscopia digestiva superior (2), para la realización de biopsia, cultivo y test rápido de ureasa. Los métodos no invasivos incluyen la serología específica, la determinación de antígenos en heces, orina y sarro dental y la medición de C13 en el test de urea expirado. (3, 4, 5).

El método “gold estándar” para la detección de infección *H. pylori* es la toma de biopsia de mucosa gástrica para histología, test rápido de ureasa y cultivo. El cultivo tiene una especificidad del 100% pero con sensibilidad de 38 a 80%. La PCR de tejido gástrico puede detectar genes asociados con virulencia como el CagA y factores de resistencia a los antibióticos (6).

Debido a la baja sensibilidad del cultivo, se necesita para realizar el diagnóstico la positividad de al menos dos métodos, y para demostrar la ausencia de infección deben obtenerse resultados negativos en dos o tres de ellos. (4). El uso de antibióticos (penicilinas, cefalosporinas), medicamentos supresores de la secreción acida, deben ser suspendidos entre 2 y 4 semanas antes de la realización de los estudios endoscópicos y algunos no endoscópicos, para evitar falsos negativos. (4).

La elección de la prueba depende, en gran medida, de la disponibilidad y el costo, e incluye una distinción entre las pruebas que se utilizan para establecer el diagnóstico de la infección y los que se utilizan para confirmar su erradicación (3).

Métodos no invasivos:

Test de urea en aliento, marcada con C13 (TUA):

Este test se basa en la capacidad del *H. pylori* de hidrolizar la urea liberando CO₂ marcado el cual es excretado mediante la respiración. En la edad pediátrica se debe utilizar como marcador la urea con C13 por ser un isótopo natural no radiactivo que puede emplearse sin riesgo de efectos secundarios, se consideran positivos los resultados superiores a 4 por mil de exceso de C13 en el aire espirado. La prueba tiene una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de infección por *H. pylori* va desde el 70 al 100%, valor predictor positivo y negativo entre 90 y 100% (1), posterior al tratamiento se ha demostrado sensibilidad y especificidad entre el 85 y 100% y el valor predictor positivo y negativo es superior al 95% (1,3,7,8). Es el método más fiable de seguimiento y control de la infección y debe emplearse 4 - 8 semanas después de finalizar el tratamiento erradicador. (2,4,5).

Esta indicado realizar dos tomas de muestra de aliento, antes y después de la ingestión del marcador, el paciente debe estar en ayunas y para evitar falsos positivos debe haber descontinuado el uso de inhibidores de bomba y antibióticos de 2 a 4 semanas antes del estudio (1,4).

Antígenos en Heces:

Varios métodos están disponibles para la detección de antígeno *H pylori* en las heces, tales como inmunoensayo enzimático (EIA) basado en anticuerpos policlonales o monoclonales, y pruebas inmunocromatográficas (llamadas pruebas de diagnóstico rápido con limitada exactitud (5). La determinación de antígenos en materia fecal, es generalmente más convenientes en los pacientes pediátricos que el TUA porque las muestras se toman sin la necesidad de una colaboración especial por parte del paciente (8), son muy estables antes del procesamiento y menos costosas que el TUA (4). Aún no se ha demostrado la influencia que pueda tener el uso de inhibidores de la secreción ácida en pacientes pediátricos para el resultado de esta prueba pero en adultos se ha demostrado que si afecta la

sensibilidad de la misma; por el contrario los antiácidos no parecen modificar el resultado (1).

Hasta el momento sólo el EAI basado en anticuerpos monoclonales ha logrado la precisión de la TUA y se considera el patrón de referencia de las pruebas no invasivas (1,5); además de no afectarse por la edad del paciente. Los metanálisis de estudios basados en anticuerpos monoclonales han demostrado una especificidad y sensibilidad superior al 95% (1,9), con valor predictor positivo de 25 a 100% y negativo desde 90% antes del tratamiento; por su parte los estudios con EIA de anticuerpos policlonales han demostrado un rango mas amplio de sensibilidad y especificidad, que van de 60 a 100% y valor predictor positivo y negativo entre 50 y 100% (1,10, 11).

Por otra parte, experiencias latinoamericanas indican que la serología con anticuerpos policlonales obtienen una sensibilidad, especificidad, valor predictor positivo y negativo de 90, 100, 100 y 97%, respectivamente (12). La sensibilidad, especificidad, valor predictor positivo y negativo posterior al tratamiento con anticuerpos monoclonales, son cercanas al 100% (1), por lo que es útil en el seguimiento de la erradicación (4) y no en el diagnostico de la infección.

Serología:

Las pruebas basadas en la detección de anticuerpos (IgG, IgA) frente a *H. pylori* en suero, sangre entera, orina y la saliva no son fiables para su uso en el diagnostico o seguimiento de la infección por *H. pylori* (1,4). La infección induce un aumento precoz de la IgM específica y un aumento tardío y persistente de anticuerpos específicos IgA e IgG que pueden ser detectados en sangre entera, suero, orina y saliva pero no permiten la detección de infección activa (3).

La serología, no es útil para monitorear el éxito de la terapia debido a que la sensibilidad y especificidad para la detección de anticuerpos (IgG o IgA) contra el *H. pylori* en los niños varían ampliamente, entre pacientes de una misma área geográfica y edad. (1,4).

Diferentes autores han reportado amplia variación de sensibilidad, con márgenes que van entre 72.4 - 86%, especificidad, 64.8 - 80%, valor predictor positivo 44.6 - 72 % y valor predictor negativo desde 85.7 a 90%, razón por la que estos resultados no permiten identificar la infección activa y no se recomiendan después de la terapia (1,3, 4,12). La IgG específica puede permanecer positiva por varios meses o incluso años después de la resolución de la infección (2,4).

El diagnóstico serológico de la infección alcanza sus valores máximos en población adulta, con valores de sensibilidad y especificidad que superan el 90%, por lo contrario, existen antecedentes de que esta técnica diagnóstica pierde mucho de su valor al aplicarse en niños, sobre todo en menores de 10 años, grupo en el cual se han descrito valores de sensibilidad de hasta 21%. En un estudio, la prueba de ELISA para medir la presencia de IgG específicos anti *H pylori* obtuvo menores valores diagnósticos que la prueba para antígenos en heces, con sensibilidad de 80% y especificidad de 96,6%, siendo estos valores similares a los que se describen en la literatura. El test de ELISA para IgA específica anti *H pylori* (no invasivo) obtuvo los valores diagnósticos más bajos, sin embargo, valores diagnósticos obtenidos para IgA anti- *H pylori* han reportado valores de sensibilidad de entre 32% y 71% (12)

En pacientes sin tratamiento previo, las pruebas serológicas ofrecen una alternativa razonable para aproximarse al diagnóstico de la infección por *H pylori*, pero se debe estar consciente de que estos, poseen valores de sensibilidad y especificidad insuficientes para ser utilizados como único método diagnóstico, reservando su mayor utilidad como técnicas para el estudio epidemiológico de la infección (12).

La detección de anticuerpos en muestras de orina y fluidos orales (saliva y placa dental).

La detección de anticuerpos en orina por ELISA, presentan una especificidad de 59–94%, sensibilidad de 76–97 %, valor predictor positivo de 94% y negativo de 78%, en los fluidos orales son de, 64 – 80%, 86 – 99%, 81 – 98% y 86 – 96% respectivamente (1).

Todos los estudios muestran una variedad de patrones de referencia en cuanto a sensibilidad de las pruebas y edad del paciente, la detección de anticuerpos (IgG o IgA) contra *H. pylori* en los niños varía mucho y depende si la muestra es orina o saliva. La detección de anticuerpos en orina o fluidos orales no se pueden utilizar como métodos diagnósticos en la infección por *H. pylori* (1,4).

La prueba de urea por la toma de muestra de placa dental no es invasiva y es menos traumático que la endoscopia y esta prueba la podemos hacer en el consultorio en coordinación con el médico especialista además que se puede aplicar a grandes grupos de pacientes y la necesidad de hacer la endoscopia, rectificaría en todo caso los hallazgos (13).

La relación de los resultados obtenidos mediante la prueba de urea para *H. pylori* en biopsias gástricas y muestras de placa dental es de un 68% de coincidencia de las 2 pruebas para valores positivos y negativos (13).

Siendo la cavidad oral un posible reservorio de *H. pylori* en el hombre, numerosos grupos de investigación a nivel mundial se han focalizado en la detección de dicha bacteria en la boca. Es así como se ha llevado a cabo diversos métodos de determinación de *H. pylori* uno de ellos es la determinación radiométrica en saliva. La técnica resulta rápida, sencilla, económica y práctica permitiendo evaluar la colonización oral por *H. pylori*. Además de controlar la evolución de los pacientes luego del tratamiento de erradicación. Por consiguiente, la valoración de la actividad ureásica en saliva a distintos tiempos, puede ser considerada como un buen marcador de colonización oral por *H. pylori*, también permite evaluar si existe una relación entre la colonización oral y la infección gástrica (14).

Esta técnica permite correlacionar el estado de contaminación oral por *H. pylori* con el grado de infección gástrica por el agente patógeno. Permitiendo lograr una mejor evaluación de la infección. Por su parte la valoración de la actividad de la ureasa en saliva puede ser considerada como un buen marcador de colonización oral, a través de estas observaciones se presume que pueden resultar de importancia para el éxito del tratamiento y erradicación de la infección por *H. pylori* (14).

Métodos Invasivos

Histología:

Durante la realización de la Endoscopia digestiva superior (EDS) la sospecha de una infección a menudo se basa en los hallazgos macroscópicos de una mucosa nodular en el cuerpo (imagen 1), antro gástrico y/o bulbo duodenal con o sin erosiones duodenales y/o ulceraciones; por lo que se recomienda que las muestras de biopsias sean del antro y del cuerpo gástrico (4). Sin embargo, la versión revisada de la clasificación de Sydney proporciona las recomendaciones para sobre el número y sitio del estómago donde se deben obtener biopsias y la clasificación histopatológica de *H. pylori* asociada a gastritis en adultos (1,4); este grupo sugiere la toma de dos biopsias del antro, dos del fundus y una de la cisura angularis pero el rendimiento histopatológico no ha sido estudiado en niños.

El grupo del Dr. Matsumoto en Japón en el año 2010, reportó con buenos resultados diagnósticos, la toma de biopsia en la zona del antro, cuerpo bajo, curvatura mayor y cisura angularis para la determinación de infección por *H. pylori* en niños y las clasificó como zonas de alta densidad de población de bacterias (15).

La mayoría de los estudios realizados en poblaciones pediátricas reportan, la obtención de cuatro o menos muestras de biopsias gástricas y al menos una de estas se utiliza para test rápido de ureasa, cultivo o reacción de cadena de polimerasa. (1), también reportan que la densidad de *H. pylori* varía con la zona de la mucosa que se muestrea por lo que aumenta la sensibilidad con el número de biopsias tomadas, siendo el antro la zona de mayor densidad (4).

La muestra se fija en formalina, embebida en parafina y se realizan tinciones que incluyen hematoxilina y eosina o tinciones especiales (Giemsa y las de impregnación de plata como Genta y Steiner (imágenes 2, y 3), e inmunohistoquímica. (1,7). La sensibilidad y especificidad del estudio histológico van de 66 al 100% (3,4) con valor predictor positivo de 100% y negativo de 96%, además que permite establecer la asociación entre el *H. pylori*, con la atrofia y la

metaplasia intestinal (1), las muestras tomadas de lesiones sangrantes han demostrado en adultos una menor sensibilidad pero con alta especificidad (4).

La reacción en cadena de la polimerasa podría ser un método eficaz en la identificación del *H. pylori* en tejidos gástricos con neoplasias malignas embebidos en parafina. Métodos moleculares que permitan la detección del *H. pylori* en tejidos fijados en formol y embebidos en parafina se perfila como una estrategia atractiva para realizar estudios de epidemiología molecular y contribuirá a establecer posibles asociaciones de genotipos/subtipos del microorganismo con variables clínicas, epidemiológicas y de manejo del paciente (16).

Test rápido de Ureasa:

Es considerado como la primera elección en los pacientes que requieren la realización de EDS (7), se realiza con una muestra de mucosa tomada del antro (4), y reporta sensibilidad de 75 al 100%, especificidad de 84 a 100%, el valor predictor positivo de 83 a 100% y negativo de 94 a 96% (1,3,4); siendo la sensibilidad y especificidad similar a la histología y cuando el resultado es concordante con esta, su eficacia diagnóstica equivale al cultivo (4).

Cultivo:

Es el método más específico, 100% consistentemente para la determinación de la infección por *H. pylori* (1), pero la dificultad y costos en la realización, así como el reporte de resultados tardío limita su uso en la práctica clínica, limita el uso en la práctica clínica, quedando solo para estudios epidemiológicos y de resistencia a antibióticos (7).

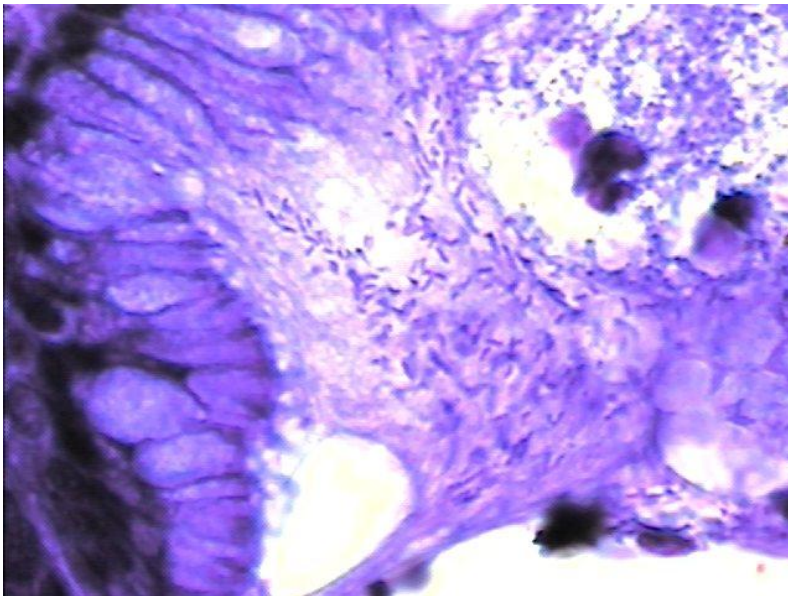
La sensibilidad varía desde 34 a 88%, el valor predictor positivo es de 100%, pero el negativo no supera el 56%. (1)

IMAGEN 1



Imagen endoscópica de Antro gástrico, donde se observa la mucosa de antro con las imágenes de nodular, lo que sugiere la presencia de *Helicobacter pylori*. (17)

IMAGEN 2



Helicobacter pylori, Biopsia de Mucosa gástrica con numerosos bacilos en la luz de la glándula mostrados con tinción de Giemsa. X 100.

IMAGEN 3



Helicobacter pylori. Biopsia de mucosa Gastrica, donde hay bacilos fácilmente observables, marcados en negro con Tinción de plata Warthin-Starry X 100

Fuente imágenes 2 y 3:

http://www.gastrointestinalatlas.com/Espanol/Estomago/Gastritis_Aguda/Helicobacter_Piloris/helicobacter_piloris.html

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Guarner J, Kalach N, Elitsur Y, Koletzko S. *Helicobacter pylori* diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. Eur J Pediatr (2010) 169:15–25
- 2.- Perdomo M, Martínez M. Infección por *Helicobacter pylori* en niños. Disponible en [en línea] 2001 [fecha de acceso 24 de mayo de 2013]; 14 disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/14-hpylori.pdf>

- 3.- WGO article. World Gastroenterology Organisation Global Guideline *Helicobacter pylori* in Developing Countries *Journal of Digestive Diseases* 2011; 12; 319–326
- 4.- Sibylle Koletzko, Nicola L, Karen J, Goodman J. et al. Evidence-based Guidelines From ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* Infection in Children. *JPGN* 2011;53: 230–243
- 5.- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Atherton J, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646 – 664.
- 6.- Mourad-Baars R, Petronella E. *Helicobacter pylori* in childhood: aspects of prevalence, diagnosis and treatment. [en línea] 2012 [fecha de acceso 20 de junio de 2013]; 2012. Disponible en: <http://hdl.handle.net/1887/19944>
- 7.- Latorre R, Gallo G. *Helicobacter pylori*: Importancia Practica en la Gastroenterología. *Rev. Med. Clin. CONDES* - 2008; 19(4) 323 - 329
- 8.- Monés J, Gisbert J, Borda F, et al. Indicaciones, métodos diagnósticos y tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia. Española de Consenso. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005; 97(5): 348 – 374.
- 9.- Leal Y, Cedillo-Rivera R, Simón J, Velázquez J, Flores L, Torres J. Utility of stool sample-based tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Jun;52(6):718-28
- 10.- Iranikhah A, Ghadir MR, Sarkeshikian S, Saneian H, Heiari A, Mahvari M Stool antigen tests for the detection of *helicobacter pylori* in children. *Iran J Pediatr.* 2013 Apr;23(2):138-42.
- 11.- Maleknejad S, Safaei A, Ahmadi M. Diagnostic Value of *Helicobacter Pylori* Serologic Test in Pediatric Population with Abdominal Pain. *Acta Medica Iranica* 2010. 48, (1): 89 - 90

12.- González G, Serrano C, Harris, R. Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en niños mediante la detección de antígenos en deposiciones. Rev Méd Chile 2007; 135: 182-188

13.- De la Cruz D, Moromi H. *Helicobacter pylori*: Interrelación de la prueba de urea en muestras de placa dental y biopsia gástrica. Odontol. Sanmarquina 2010; 13(1):16-19

14.- Oliveri P, Campo M, Adami J.; Zubillaga M.; Boccio J.; et. al. Identificación de la presencia de *Helicobacter pylori* (Hp) en la cavidad oral mediante un método de análisis radiométrico en saliva. Diagnóstico. [en línea] 2000 [fecha de acceso 24 de mayo de 2013]; 2000 Enero; IX (88). Disponible en <http://www.diagnostico.com.ar./diagnos-tico/dia088/dhpo88.htm>

15.- Hidaka N, Nakayama Y, Horiuchi A, Kato S, Sano K. Endoscopic identification of *Helicobacter pylori* gastritis in children. Digestive Endoscopy (2010) 22, 90–94

16.- Escobar E, de Armas Y, Cantelar N. Identificación molecular de *Helicobacter pylori* en tejidos gástricos con neoplasias malignas embebidos en parafina. Revista Habanera de Ciencias Médicas 2012:12(2)294-301

17.- Mejía, R. Endoscopia Gastrointestinal. [en línea] 2010 [fecha de acceso 18 de agosto de 2013]; 21 junio 2010. Disponible en: <http://endoscopia-gastrointestinal.blogspot.com/>

18.- Murra, J. Atlas de Video Endoscopia Gastrointestinal del El Salvador. [en línea] 2005 [fecha de acceso 24 de mayo de 2013];. Disponible en http://www.gastrointestinalatlas.com/Espanol/Estomago/Gastritis_Aguda/Helicobacter_Piloris/helicobacter_piloris.html

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Coordinadora: Dra. María Antonieta Delgado

Participantes: Dra. Danielinne Villalobos, Dr. Daniel Villalobos, Dra. Lisett Rondón

El principal objetivo del tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es la erradicación completa del mismo. Una buena elección terapéutica debería tener alta eficacia, ser fácil de administrar, relativamente económica y con pocos efectos adversos. Además cuando tratamos pacientes es necesario ser cuidadosos con el índice de resistencia bacteriana y patrones de resistencia local.

Al momento de prescribir un tratamiento se deben tomar en cuenta diversas situaciones. ¿A quién tratar?:

1.- Niños con enfermedad úlcero péptica e infección por *H pylori*

La erradicación de la infección se recomienda en todos los niños con infección por *H. pylori* y enfermedad úlcero péptica (EUP), incluyendo las úlceras cicatrizadas o antecedentes de EUP. Varios metaanálisis en adultos demuestran de forma consistente que la erradicación de *H. pylori* en pacientes con EUP reduce significativamente la tasa de úlceras y úlceras sangrantes (1,2). Hay diferencias en la etiología y la presentación clínica y la frecuencia de EUP en los niños en comparación con adultos, sin embargo, estudios pediátricos indicaron que la tasa de recaída de EUP es alta si no se trata la infección por *H pylori* (3)

2.- Niños con infección por *H pylori* sin enfermedad úlcero péptica

Molestias abdominales tales como dolor, náuseas, u otros síntomas dispépticos no son específicos y pueden ser causados por diferentes enfermedades orgánicas dentro y fuera del tracto digestivo, pudiendo ser parte de un trastorno gastrointestinal funcional (4). Estas enfermedades pueden pasarse por alto o retrasar su diagnóstico y tratamiento, si una prueba no invasiva para la infección por *H. pylori* es positiva y el tratamiento iniciado.

En la actualidad, no hay pruebas suficientes de una relación causal entre síntomas abdominales de gastritis (en ausencia de enfermedad úlcero péptica) y el

H pylori. Por lo tanto, en casos de dolor abdominal persistente con criterios de diagnóstico de dolor funcional (4,5,6) no debe ser investigado el *H pylori*, a menos que se realice endoscopia durante el proceso diagnóstico en cuyo caso debe tratarse.

3.- Niños con familiares de primer grado con cáncer gástrico

Aunque no se ha informado de cáncer gástrico asociado a *H pylori* en los niños, los linfomas tipo MALT se han descrito en unos pocos pacientes pediátricos infectados con *H pylori* (7). El riesgo puede ser especialmente elevado en los niños infectados con *H pylori* y antecedente familiar de padre o madre afectado por cáncer gástrico. Este niño no sólo comparte genética y factores ambientales con el progenitor afectado, sino también pueden tener la misma cepa bacteriana con iguales propiedades patógenas (8,9), por lo tanto, el riesgo de cáncer gástrico puede ser mucho más alto para los niños con este tipo de historias.

Si la infección por *H. pylori* se confirma en estos niños, ya sea basadas en un examen no invasivo fiable o con biopsia gástrica, el tratamiento se debe ofrecer y el éxito de la terapia evaluarlo para asegurar erradicación exitosa.

Por otra parte, en los raros casos de niños infectados con *H pylori* y con linfoma tipo MALT establecido, el tratamiento de erradicación debe realizarse independientemente de la puesta en escena del linfoma, ya que aproximadamente el 70% de los linfomas MALT gástricos puede ser tratados con éxito con la erradicación de *H. pylori*. (10).

4.- Niños y adolescentes con anemia refractaria al tratamiento con hierro oral.

La infección por *H pylori* puede ser la causa de la anemia por deficiencia de hierro, incluso en ausencia de erosiones o úlceras (11,12) o síntomas gastrointestinales.

REGIMENES DE TRATAMIENTO RECOMENDADOS PARA LA ERRADICACION DE *HELICOBACTER PYLORI*:

El objetivo del tratamiento es lograr 80 a 90% de tasa de erradicación en el primer intento. Una alta tasa de erradicación podría prevenir el desarrollo de resistencia bacteriana a los antibióticos, además de reducir la necesidad de aplicar tratamiento de segunda línea y realizar procedimientos invasivos adicionales.

El tratamiento de erradicación de *H. pylori* está avalado por numerosos consensos en todo el mundo y en general es seguro y bien tolerado. El tratamiento estándar se basa en regímenes con múltiples medicamentos; desde las primeras guías publicadas en Pediatría, la terapia de primera línea consiste en la combinación de un inhibidor de bomba de protones más dos antibióticos. Sin embargo, recientes datos muestran que la eficacia de esta terapia ha disminuido por debajo de 70% en algunas regiones, por lo cual se han desarrollado nuevas opciones terapéuticas como la terapia secuencial que se describe a continuación (13,14,15,16,17).

TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA:

1. **TRIPLE TERAPIA O TERAPIA ESTÁNDAR:** Amoxicilina 50 mg/Kg/día + Claritromicina 20 mg/Kg/día + inhibidor de bomba de protones (IBP) 2 mg/Kg/día BID por 14 días. Si hay alergia a las penicilinas se puede utilizar Metronidazol 30 mg/Kg/día + Claritromicina 20 mg/Kg/día. Otra opción es la terapia triple con Bismuto 8 mg/Kg/día + Amoxicilina 50 mg/Kg/día + Metronidazol 30 mg/Kg/día (13,17).
2. **TERAPIA SECUENCIAL:** Sugerida por algunos autores como alternativa para superar la resistencia a la Claritromicina y aumentar el porcentaje de erradicación del *H. pylori*. En la población pediátrica el tratamiento secuencial se ha introducido como una novedad terapéutica, estas son usadas en diferentes combinaciones. La más frecuentemente usada comprende el inhibidor de bomba de protones y Amoxicilina en los primeros 5 días de tratamiento seguidos de Claritromicina y Metronidazol o Tinidazol por los próximos 5 días (14,15,17,18).

El intento inicial por erradicar *H. pylori* falla aproximadamente en el 20% de los pacientes debido particularmente a la pobre adherencia al tratamiento, resistencia bacteriana y la ocurrencia de efectos adversos (15).

Si el tratamiento fracasa se recomiendan dos opciones:

1. Endoscopia digestiva superior con cultivo y pruebas de sensibilidad, incluyendo antibióticos que no fueron utilizados en la terapia previa
2. Modificar la terapia adicionando un antibiótico, usando diferentes antibióticos, adicionando bismuto y/o incrementando la dosis y/o la duración de la terapia.

Un estudio observacional de 12 años realizado en Bélgica demostró resistencia secundaria luego del tratamiento en 39 de 87 especies obtenidas de niños en quienes falló el tratamiento inicial. (16). Este estudio sugiere que la resistencia antibiótica secundaria puede ser común en niños. Por lo tanto se recomienda de ser posible realizar cultivo con pruebas de sensibilidad a los antibióticos para orientar la terapia de segunda línea (17)

Si el cultivo y antibiograma no están disponibles la elección de la terapia de segunda línea debe escogerse tomando en cuenta el tratamiento inicial, evitando readministrar los mismos antibióticos. La tasa de erradicación en los estudios en los cuales se adicionaron dos nuevos antibióticos durante el retratamiento fue significativamente mayor que en los estudios en los que se asoció solo un nuevo antibiótico. (18,19,20).

No se debe administrar Claritromicina a menos que se compruebe sensibilidad a la droga en estudios de cultivo y antibiograma previos.

Varios estudios han evaluado estrategias de retratamiento (21,22,23,24,25,26). Se sugieren los siguientes esquemas:

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA:

1. **TERAPIA CUÁDRUPLE:** IBP + Metronidazol + Amoxicilina + Bismuto. Este es el esquema más recomendado en la mayoría de las guías. Sin embargo su administración es compleja.
2. **TERAPIA CONCOMITANTE:** Amoxicilina + Claritromicina + Bismuto + IBP.
3. **TRIPLE TERAPIA: IBP + Levofloxacin (moxifloxacin) + Amoxicilina.**
En adultos este régimen parece ser efectivo, sin embargo el estudio de su uso en niños es limitada. Además hay preocupación por el incremento de la resistencia a las quinolonas. (27). Por lo tanto este esquema no debería ser usado si el niño ha recibido fluoroquinolonas previamente.

La eficacia de la terapia de rescate con la triple terapia basada en Levofloxacin fue comparada con la terapia cuádruple en un metanálisis de 14 estudios con 977 pacientes. Se utilizaron dosis de 250 mg dos veces al día ó 500 mg una vez al día, combinando IBP y Amoxicilina con Levofloxacin, en sólo 3 estudios se usaron Azitromicina, Rifanbutina o Furazolidona en vez de Amoxicilina. El promedio de la tasa de erradicación fue 81%, mayor a la de la terapia cuádruple (70%). Cuando sólo se incluyeron los estudios más rigurosos las ventajas de la terapia con Levofloxacin son mayores (88% erradicación) y se reportan menos efectos secundarios que con la terapia cuádruple. (20)

A pesar de que los estudios en relación a la duración de la terapia de segunda línea no son concluyentes se recomienda indicarla por 14 días o más (17,23). Cuatro metanálisis han obtenido resultados similares en los cuales 10 días de tratamiento mejoran la tasa de erradicación en 4% y 14 días en 5-6% en comparación con 7 días de tratamiento. No hubo diferencias significativas en cuanto a los efectos secundarios (23).

Se necesitan más estudios para definir óptimos esquemas de tratamiento de segunda línea en niños.

Para los casos en los que 2 esquemas anteriores han fallado es necesario reforzar la adherencia al tratamiento (20).

Se han propuesto otras combinaciones usando diferentes medicamentos. Por ejemplo, en un estudio de 100 pacientes en quienes falló la terapia de primera y segunda línea se utilizó Amoxicilina más Rifanbutina durante 10 días. El tratamiento logró erradicar *H. pylori* en 50 pacientes (21). Sin embargo se recomienda que después del fracaso de la terapia de segunda línea, el tratamiento deba ser guiado por pruebas de susceptibilidad bacteriana (biopsia gástrica para cultivo y antibiograma)

La erradicación posterior al tratamiento debería ser confirmada en las siguientes situaciones:

- Pacientes con síntomas dispépticos persistentes después del tratamiento con *H. pylori*
- Pacientes con infección por *H. pylori* asociado a úlcera
- Pacientes con linfoma MALT
- Pacientes con cáncer gástrico temprano.

Si persisten los síntomas de dispepsia posterior al tratamiento inicial para *H. pylori* se debe considerar que los síntomas de dispepsia se deban a otra causa (28).

PRUEBAS PARA COMPROBAR ERRADICACION

La prueba de urea espirada en aliento (UBT) se ha estudiado en un amplio número de investigaciones para evaluar a los pacientes tanto antes como después del tratamiento.

La detección de antígenos por ELISA de *H. pylori* en heces es una prueba no invasiva, que también puede determinar si la bacteria ha sido erradicada y se considera más conveniente en los niños que la UBT (29).

Se recomienda esperar al menos 2 y 4 semanas luego de suspender el tratamiento con IBP y antibióticos respectivamente para realizar las pruebas invasivas (basadas en biopsias) y las no invasivas para comprobar erradicación de *H. pylori* (17) ya que pueden causar resultados falsos negativos en las pruebas

debido a la reducción de la carga bacteriana sin erradicación de la bacteria (22,30).

Un seguimiento endoscópico no está rutinariamente indicado a menos que se hayan diagnosticado úlcera gástrica o linfoma MALT, se sospechen otras causas de ulceración, (por ejemplo esofagitis eosinofílica, enfermedad de Crohn), o sea necesario obtener muestra para cultivo y pruebas de sensibilidad a los antibióticos.

Por definición una estrategia de diagnóstico-tratamiento (la detección de *H. pylori* por una prueba no invasiva seguida de tratamiento de resultar positiva) no aporta información en niños. En contraste con los guidelines para adultos no hay evidencias que apoyen esta práctica en niños (31).

RESISTENCIA BACTERIANA

METRONIDAZOL

En el tratamiento contra *H. pylori*, el Metronidazol es uno de los antibióticos más utilizados a escala mundial, su empleo en otras afecciones de forma indiscriminada ha traído como resultado el desarrollo de altos niveles de resistencia (32)

La prevalencia de resistencias primarias a los diferentes antibióticos es variable. En Europa, un estudio detectó una resistencia media a los nitroimidazoles del 33%, variando (hasta un 10-20%) en función de los métodos diagnósticos, del área geográfica y del tipo de pacientes (más elevada en mujeres, probablemente por su utilización previa en infecciones ginecológicas). No hubo diferencias significativas entre los países del norte y sur de Europa, aunque la prevalencia de resistencias fue más baja en la población del centro y del este (33,34).

Cifras más elevadas se han detectado en países africanos, de América del Sur y Asia, en probable relación con la frecuente utilización de estos compuestos para el tratamiento de parasitosis e infecciones ginecológicas. Las resistencias secundarias al Metronidazol son elevadas cuando este se

utiliza como único antibiótico en el tratamiento de la infección de *H. pylori*, mientras que es menor cuando se emplea asociado a un segundo o tercer antibiótico.

Un método novedoso que se está utilizando en el estudio de la resistencia de *H. pylori* a Metronidazol es la detección de la proteína RdxA por Western Blot. En esta técnica se emplean anticuerpos de conejo que reconocen específicamente a la proteína RdxA mutada. (34).

En Latinoamérica los reportes sobre tasas de resistencia de *H. pylori* son escasos, tenemos por ejemplo en Colombia, un estudio publicado por Gutierrez (1998) (35) que mostró una tasa de resistencia a Metronidazol de 86%. Henao en 2009 (36), reporta cifras similares 88 % de resistencia coincidiendo con lo reportado por Trespalacios del 81 % (37)

Por otra parte, Urrestarazu y cols en el año 2003 (38) en un estudio realizado en Venezuela donde se aislaron 35 cepas de *H. pylori* determino 67% de resistencia al metronidazol, Mendoza en el año 2008 reporta un 75% de resistencia al metronidazol en un estudio realizado en Barquisimeto Edo. Lara (39)

CLARITROMICINA

El factor de riesgo esencial para desarrollar resistencia a la Claritromicina es el consumo previo de macrólidos. La resistencia desarrollada en niños es mayor debido a la frecuente prescripción de estos medicamentos para infecciones del tracto respiratorio superior. Un estudio realizado con familias japonesas demostró que a pesar del hecho que las cepas de *Helicobacter* eran usualmente idénticas a las cepas de los padres por huella molecular, las cepas de los niños en la gran mayoría de los casos se convertían Claritromicina resistente después del tratamiento previo con Claritromicina (34).

La prevalencia de la resistencia a Claritromicina varía según su consumo en las diferentes regiones. En Europa y en Estados Unidos de Norteamérica se pueden encontrar valores entre 9 y 18 % y en Canadá se estiman valores de prevalencia menores del 4 % (32,33).

Los valores más preocupantes de prevalencia se encuentran en América del Sur, específicamente en Perú con 50 % (40) y en el sureste asiático con 29 % (41), valores que son el resultado de un mayor consumo de este antibiótico en esos países.

En Colombia Trespalacios y cols (2013) reportan resistencia a la Claritromicina en un 17.7%, similar al 15% publicado por Henao y cols (2009) y contrasta marcadamente con el 3,8% encontrada por otros investigadores del centro occidente de Colombia. La tasa de resistencia a la Claritromicina detectada en el estudio de Álvarez y cols en Colombia fue 2.2 %, se asemeja a los datos de Paraguay (2%) y la VIII región de Chile (2,2%), pero difieren de los datos de Ecuador (9,5%), Brasil (9,8%), México (25%) y de la región metropolitana de Chile (20%) (42,43,44,45).

Lo que confirma que existe una alta variabilidad geográfica con respecto a las tasas de resistencia, aun en países latinoamericanos.

En Venezuela, Mendoza (2008) reporta resistencia a la Claritromicina en un 15%, cifra que duplica el 7 % reportado por Urrestarazu en el año 2003 de 45 cepas aisladas de *H pylori* (38).

El impacto de la resistencia al Metronidazol y a la Claritromicina es trascendental en la infección por *H. pylori*. La resistencia al Metronidazol reduce la eficacia en 50% de las terapias triples y cuádruples (46) y cuando hay resistencia a Claritromicina en 37% a 70% (34,47).

Cuando hay resistencia aislada a Claritromicina mayor a 15% y a Metronidazol menor a 40%, se continúa sugiriendo como terapia de primera línea, una triple terapia con Claritromicina-Metronidazol durante 14 días o

una terapia cuádruple. Sin embargo, no hay recomendaciones para las áreas geográficas en que existan simultáneamente altas tasas de resistencia para ambos antibióticos como las encontradas en nuestro país, lo cual implica que en nuestro medio es urgentemente necesario investigar terapias bien toleradas que superen las resistencias a estos dos medicamentos.

USO DE PROBIOTICOS

Diversos estudios han demostrado el incremento de la eficacia del tratamiento para *H. pylori* adicionando lactoferrina y probióticos (varias especies de *Lactobacillus*, *Saccharomyces boulardii*) a la triple terapia con IBP y antibióticos. Principalmente estas terapias adyuvantes reducen la frecuencia e intensidad de los efectos adversos del tratamiento antibiótico, sobre todo diarrea y vómitos e indirectamente mejoran la tasa de erradicación de *H. pylori*. Sin embargo, la poca calidad de muchos ensayos y el limitado número de centros involucrados impiden que su uso se recomiende en forma sistemática. Además se necesitan más trabajos para determinar cepas, dosis y forma de administración a ser empleadas. (25,48,49,50,51,52).

¿SE PUEDE PREVENIR LA INFECCIÓN POR H. PYLORI?

La creciente resistencia a los antibióticos en el tratamiento del *H. pylori* aumenta la necesidad de una estrategia de prevención de infección por la bacteria.

No se conoce con certeza cómo se propaga *H. pylori*, de manera que la prevención es difícil. Los investigadores están trabajando en la elaboración de una vacuna, sin embargo los resultados no han sido muy alentadores.

En un trabajo titulado ¿Por qué no se puede hacer una vacuna contra el *Helicobacter*? publicado recientemente, los autores comentan que la razón principal de lo difícil en la elaboración de la vacuna, es la incapacidad

de producir una respuesta inmune total protectora. Las repercusiones de esto incluyen una pérdida de interés de inversión por parte de la industria. Superar estos problemas probablemente implicará derrotar las defensas inmunes de evasión de *H. pylori*, en particular el mecanismo por el cual evade el ataque mediado por anticuerpos (53).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ford AC, Delaney BC, Forman D, et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003840.
2. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, et al. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1949–58.
3. Drumm B, Rhoads JM, Stringer DA, et al. Peptic ulcer disease in children: etiology, clinical findings, and clinical course. *Pediatrics* 1988;82 (32):410–4.
4. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006; 130:1527–37.
5. Macarthur C. *Helicobacter pylori* infection and childhood recurrent abdominal pain: lack of evidence for a cause and effect relationship. *Can J Gastroenterol* 1999;13:607–10
6. Tindberg Y, Nyren O, Blennow M, et al. *Helicobacter pylori* infection and abdominal symptoms among Swedish school children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:33–8.
7. Moschovi M, Menegas D, Stefanaki K, et al. Primary gastric Burkitt lymphoma in childhood: associated with *Helicobacter pylori*? *Med Pediatr Oncol* 2003;41:444–7.
8. Kivi M, Tindberg Y, Sorberg M, et al. Concordance of *Helicobacter pylori* strains within families. *J Clin Microbiol* 2003;41:5604–8.

9. Tindberg Y, Bengtsson C, Granath F, et al. Helicobacter pylori infection in Swedish school children: lack of evidence of child to child transmission outside the family. *Gastroenterology* 2001; 121:310–6.
10. Fukuhara N, Nakamura T, Nakagawa M, et al. Chromosomal imbalances are associated with outcome of Helicobacter pylori eradication in negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2007; 46:784–90.
11. Barabino A, Dufour C, Marino CE, et al. Unexplained refractory iron-deficiency anemia associated with Helicobacter pylori gastric infection in children: Further clinical evidence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:116–9.
12. Ashorn M, Ruuska T, Makiperna A. Helicobacter pylori and iron deficiency anaemia in children. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:701–5.
13. Vakil N. Primary and secondary treatment for Helicobacter pylori in the United States. *Rev Gastroenterol Disord* 2005; 5:67
14. Albrecht P., Kotowska M. Sequential therapy compared with standard triple therapy for helicobacter pylori eradication in children:a double blind, randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2011;159:45-9.
15. Vikram K., Raja K. Sequential therapy versus standard triple drug therapy for helicobacter pylori eradication: a systematic review of recent evidence. *Drugs* 2013;73:815-824
16. Bontems P, Devaster JM, Corvaglia L, et al. Twelve year observation of primary and secondary antibiotic-resistant Helicobacter pylori strains in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1033–8
17. Koletzko S, Jones N, Goodman K et al. Evidence-based Guidelines From ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori Infection in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53: 230–243
18. Hojo M, Miwa H, Nagahara A, Sato N. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for Helicobacter pylori infection. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:690.

19. Kearney DJ. Retreatment of *Helicobacter pylori* infection after initial treatment failure. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1335
20. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23: 35–44.
21. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, et al. Rifabutin and furazolidone based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first and second line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:91.
22. Gatta L, Zullo A, Perna F, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:45.
23. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Atherton J, Axon A, et al. The European *Helicobacter* Study Group (EHSG) Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-664
24. Ming Fock K, Katelaris P, Sugano K, Tiing Leong Ang, Hunt R, et al. Second Asia–Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009; 24: 1587–1600
25. Lee B, Kim N, Hwang T, et al. Bismuth-containing quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea. *Helicobacter* 2010;15 :38-45
26. Hunt R H, Xiao S D, Megraud F, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guideline *Helicobacter pylori* in Developing Countries. *Journal of Digestive Diseases* 2011; 12; 319–326
27. Megraud F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *Gut* 2007; 56:1502
28. McColl K. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1597

29. Ceken N, Sureyya Gul Yurtsever, Baran N et al. Comparison of Helicobacter pylori Antibody Detection in Stool with other Diagnostic Tests for Infection Asian Pacific J Cancer Prev 2012, 1077-1081.
30. Leung W, Hung L, Kwok C, et al. Follow up of serial urea breath test results in patients after consumption of antibiotics for non-gastric infections. World J Gastroenterology 2002;8:703–6.
31. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann J, et al. S3-guideline “helicobacter pylori and gastro duodenal ulcer disease” of the German society for digestive and metabolic diseases (DGVS) in cooperation with the German society for hygiene and microbiology society for pediatric gastroenterology and nutrition e. V., German society for rheumatology, AWMF registration no. 021 / 001. Z Gastroenterol 2009;47 :1230-63.
32. Megraud F, Lehours P. Helicobacter pylori Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing. Clin Microbiol Rev. 2007;20:280-322.
33. Glupcynski Y, Megraud F, López M, et al. European multicentre survey of "in vitro" antimicrobial resistance in Helicobacter pylori. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 11: 820-3
34. Megraud F. H. pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. Gut. 2004;53:1374-84
35. Gutiérrez O, Otero W. Resistencia de Helicobacter pylori al Metronidazol en Colombia. Rev Col Gastroenterol 1998; 12: 31-5.
36. Henao S, Otero W, Ángel L, Martínez J. Resistencia primaria a Metronidazol en aislamientos de Helicobacter pylori en pacientes adultos de Bogotá. Rev Col Gastroenterol 2009; 24: 10-15.
37. Trespalacios y cols Resistencia de Helicobacter pylori a metronidazol, claritromicina y amoxicilina en pacientes colombianos Rev Col Gastroenterol 2010;25:1.
38. Urrestarazu, M, Serrano N, Piñero R, Cavazza M. Susceptibilidad de Helicobacter pylori a los antimicrobianos Rev.Soc.Venez. Microbiol 2003;23(1):14-15.

39. Mendoza M. Patrón de sensibilidad antimicrobiana en cepas de *Helicobacter pylori* aisladas de pacientes que consultan al servicio de Gastroenterología del Hospital Central Universitario Antonio María Pineda. Barquisimeto: Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado; 2009.
40. Vasquez A, Valdez Y, Gilman R, et al. Metronidazole and clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* determined by measuring MICs of antimicrobial agents in color indicator egg yolk agar in a miniwell format. The Gastrointestinal Physiology Working Group of Universidad Peruana Cayetano Heredia and the Johns Hopkins University. *J Clin Microbiol.* 1996;34:1232-4.
41. Kato S, Fujimura S, Udagawa H, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Japanese children. *J Clin Microbiol.* 2002;40: 649-53
42. Debets Y, Reyes G, Mulder J, Stegge B, Peters J, et al. Characteristics of clinical *Helicobacter pylori* strains from Ecuador. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 141-5.
43. Torres J, Camorlinga M, Pérez G, Madrazo A, Dehesa M, González G, et al. Increasing multidrug resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from children and adults in México. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2677-80.
44. Farina N, Kasamatsu E, Samudio M, Moran M, Sanabria R, et al. Susceptibilidad a antibióticos de cepas paraguayas de *Helicobacter pylori* aisladas de pacientes con enfermedad gastroduodenal. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 1009-14.
45. Vallejos C, Garrido L, Cáceres D, Madrid A, Defilippi C, et al. Prevalencia de la resistencia a metronidazol, claritromicina y tetraciclina en *Helicobacter pylori* aislado de pacientes de la Región Metropolitana. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 287-93
46. Houben M, Van de Beck D, Hensen E, De Craen A, Waws E, et al. A systematic review of *Helicobacter* eradication therapy-the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1047-5527

47. Jefri N, Hornung C, Howden C. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in naive patients. *Ann Intern Med* 2008; 148: 923-31.
48. Khodadad A, Farahmand F, Najafi M. Probiotics for the treatment of pediatric *Helicobacter pylori* infection: a randomized double blind clinical trial. *Iranian Journal of Pediatrics* 2013; Vol 23(1):79-84.
49. Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: *Lactobacillus* containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009;14 :97-107
50. Hurduc V, Plesca D, Dragomir D, Sajin M, Vandenas Y. A randomized, open trial evaluating the effect of *Saccharomyces boulardii* on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Paediatr.* 2009 Jan;98(1):127-31.
51. Bortoli N, Leonardi G, Ciancia E, Merlo A, Bellini M. *Helicobacter pylori* eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics. *Am J Gastroenterol.* 2007 May;102(5):951-6.
52. Bekar O, Yilmaz Y, Gulden M. Kefir improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Med Food.* 2011 Apr;14(4):344-7.
53. Sutton P, Chionh YT. Why can't we make an effective vaccine against *Helicobacter pylori*? *Rev Vaccines.* 2013 Apr;12(4):433-41.



SVG
SECCION DE
GASTROENTEROLOGIA
PEDIATRICA

Sociedad Venezolana de Gastroenterología
Sección de Gastroenterología Pediátrica
2012 - 2014

Presidente: Dr. Reinaldo Pierre Álvarez

Secretaria: Dra. Magaly Rodríguez

Vocal: Dra. María Teresa Artís