

XXVI CURSO DE AVANCES EN ANTIBIOTERAPIA

22 al 26 de Abril de 2013

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA
SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA INFECCIÓN POR H. PYLORI EN PEDIATRÍA

MJ MARTINEZ GOMEZ.
HOSPITAL UNIVERSITARIO NIÑO JESÚS. MADRID

Infección por *H. pylori*

- Una de las causas más frecuentes de infección bacteriana crónica en el ser humano.
- Afecta a toda la población mundial y a todas las edades, aumentando su prevalencia con la edad en todas las poblaciones estudiadas.
- Constituye un problema sanitario de gran envergadura, dado el importante coste que acarrea la patología gastroduodenal relacionada con la infección.

H. pylori. Epidemiología.

□ Países desarrollados

- ▣ la infección es excepcional en el primer año de vida.
- ▣ baja en la infancia.
- ▣ aumenta posteriormente con la edad.

□ Países en vías de desarrollo

- ▣ prevalencia ya es alta al final del primer año de vida.
- ▣ afecta a la mayor parte de la población al final de la adolescencia.

H. pylori. Transmisión.

□ Persona-persona

- ▣ **agregación intrafamiliar, con una mayor frecuencia de infección en los niños cuyo padre o madre están infectados (50% frente a 5%)**

□ Fecal-oral

- ▣ **Compatible con los modelos sociales y geográficos de la infección.**

□ Oral-oral

- ▣ **se ha recuperado de la saliva y de la placa dental,**
- ▣ **la cavidad bucal es un reservorio natural de la bacteria.**

H. pylori. Prevalencia



- **Prevalencia en niños en España**
 - ▣ en población escolar sana está en torno al 20%.
 - ▣ tasas similares al resto de los países de nuestro entorno.
- **Datos epidemiológicos de la Comunidad de Madrid en la última década**
 - ▣ infección cercana al 30% en la tercera década de la vida.
 - ▣ superior en grupos de edades mayores, como reflejo de las peores condiciones higiénico-sanitarias existentes cuando se infectaron este grupo de individuos.

H. pylori

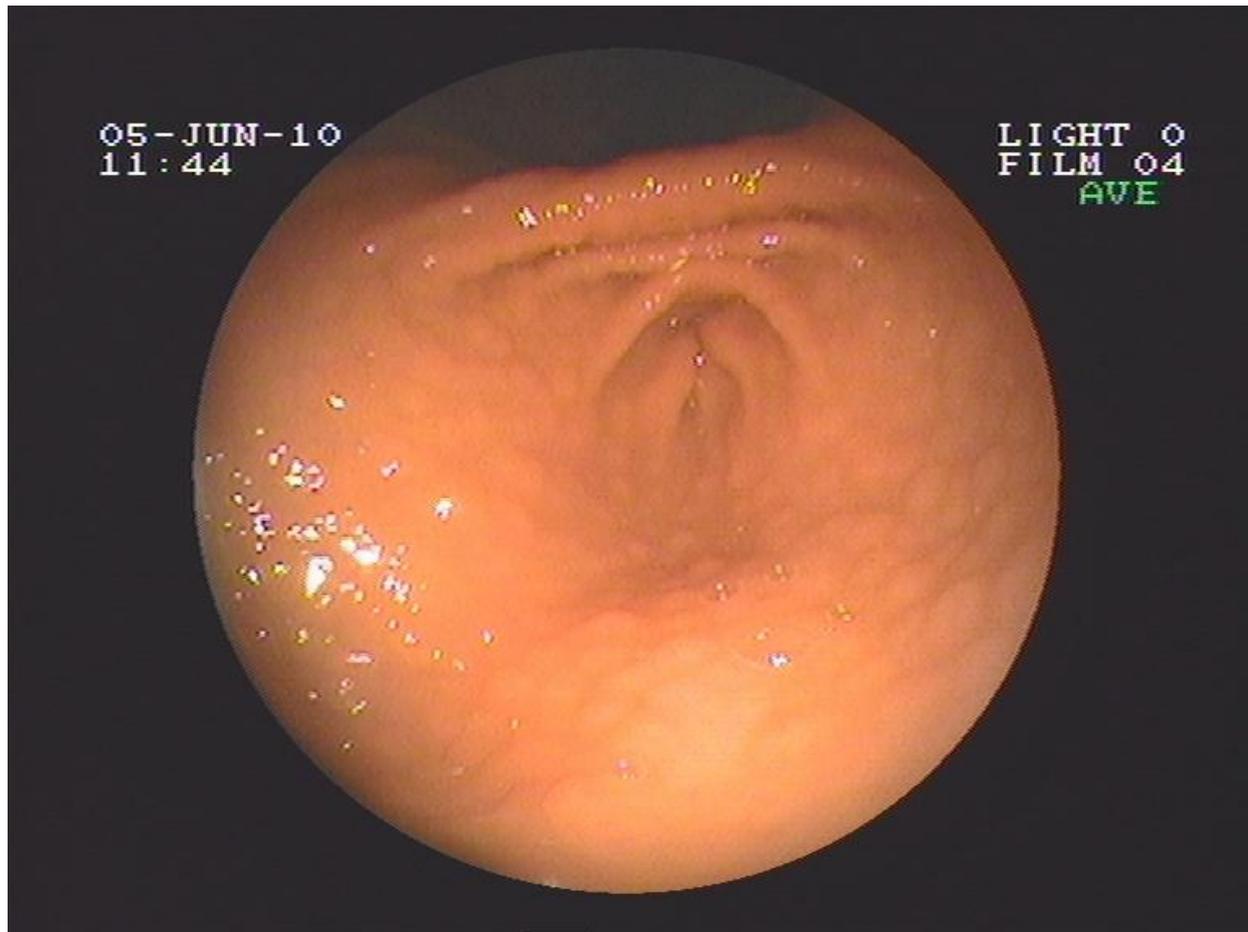


- bacteria gram negativa, microaerofílica, productora de ureasa
- coloniza la mucosa del estómago dando lugar a:
 - ▣ gastritis crónica
 - ▣ úlcera péptica
 - ▣ relacionada con el desarrollo de cáncer gástrico.

Infección por *H. pylori*

- La infección por *H. pylori* en los niños presenta características propias, particularmente en lo que se refiere a la apariencia macroscópica del estómago con presencia de mayor nodularidad antral, a la respuesta histológica con menor componente de respuesta activa de neutrófilos y a la asociación de la infección con úlcera péptica, menor que en el adulto.

Antritis nodular



Infección por *Helicobacter pylori*.

Datos incuestionables.

- Principal causa de gastritis crónica.
- Necesario para la producción de úlcera gástrica y duodenal.
- Relacionado con la producción de Cáncer gástrico.

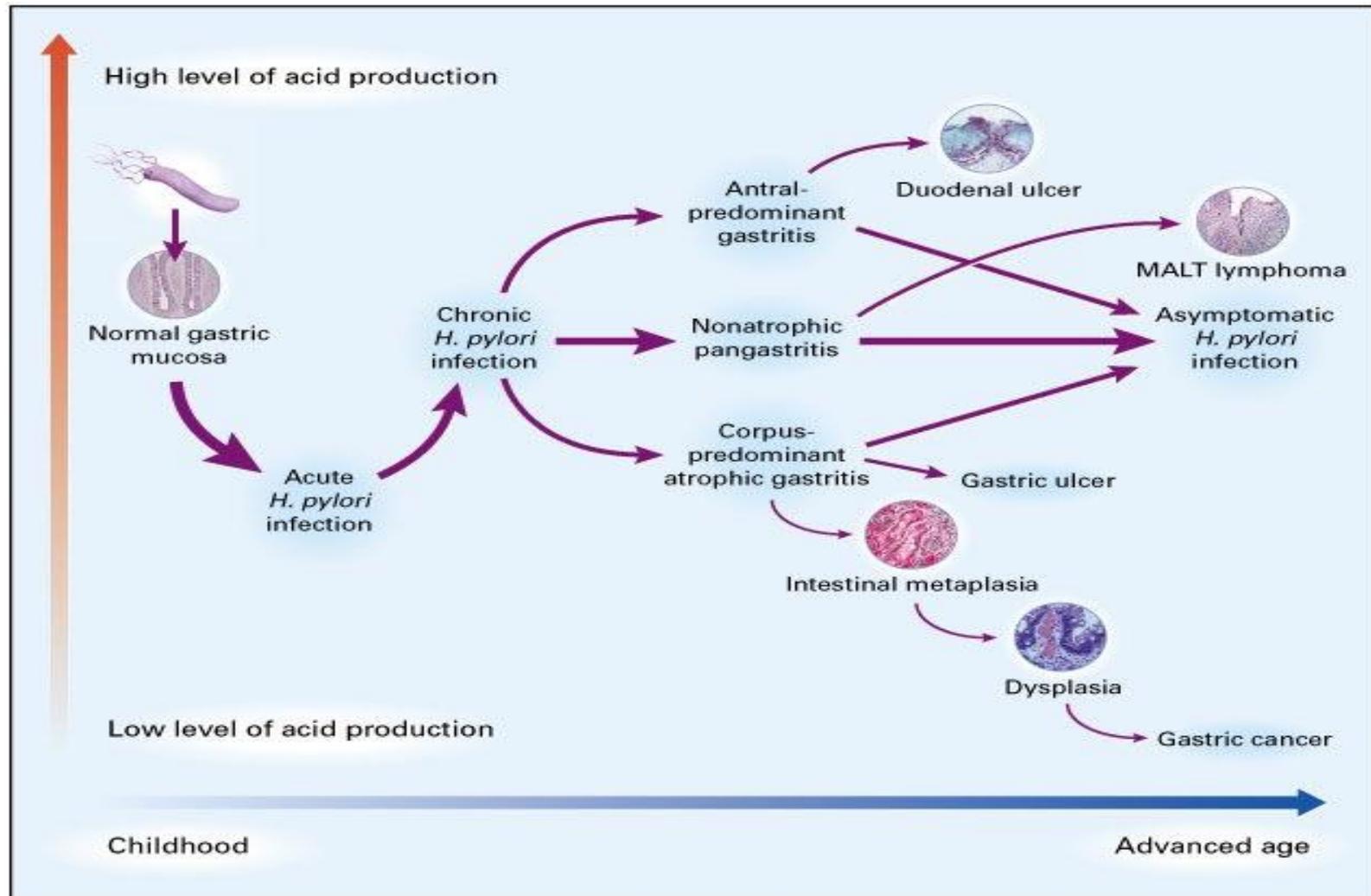
No todos los individuos infectados desarrollan úlcera y solo un mínimo porcentaje cáncer gástrico.

Manifestaciones digestivas en infección por *H. pylori*.

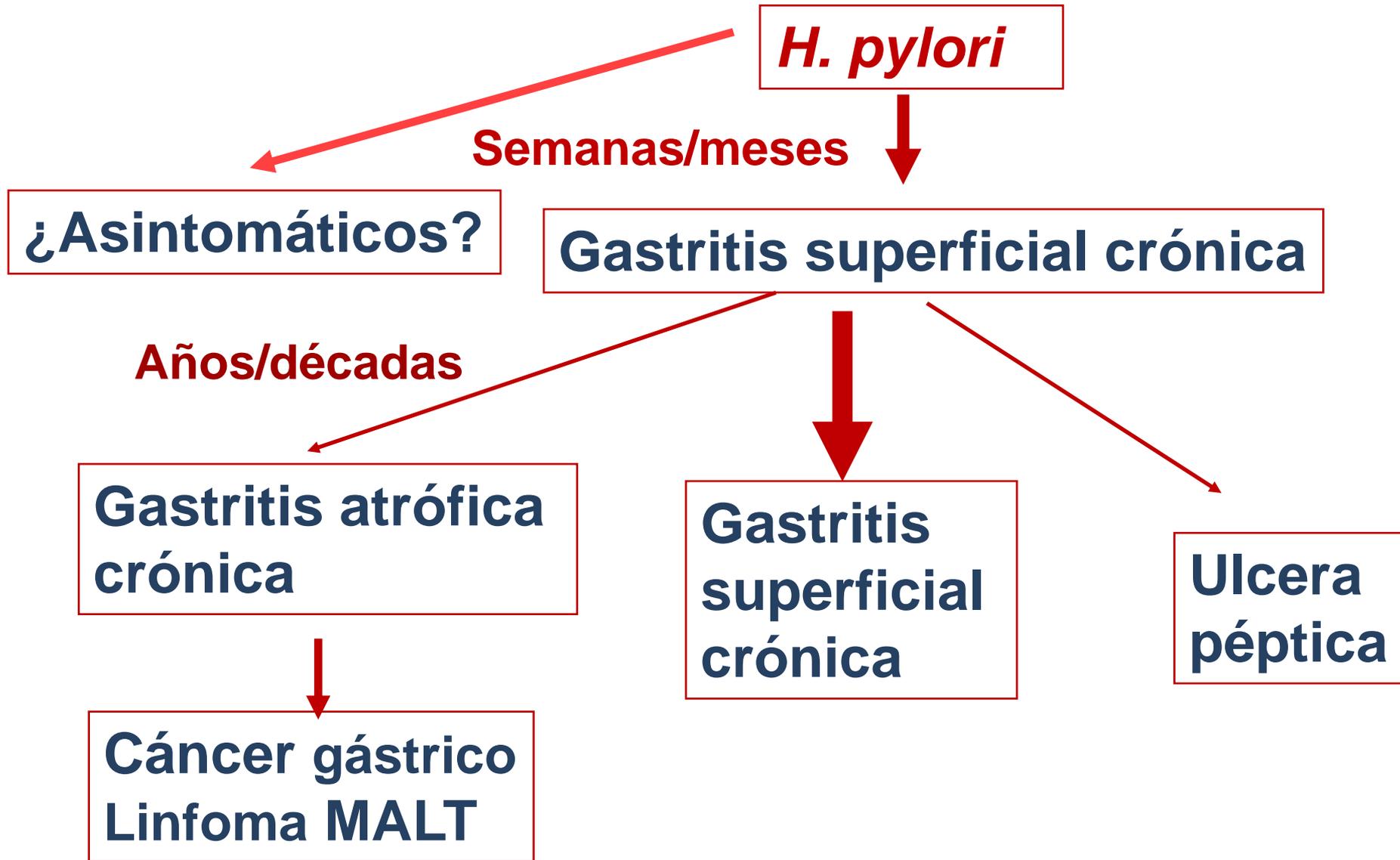
- Gastritis crónica.
- Gastritis atrófica.
- Úlcus gastroduodenal.
- Linfoma tipo MALT.

Patogenia de la Infección por Hp.

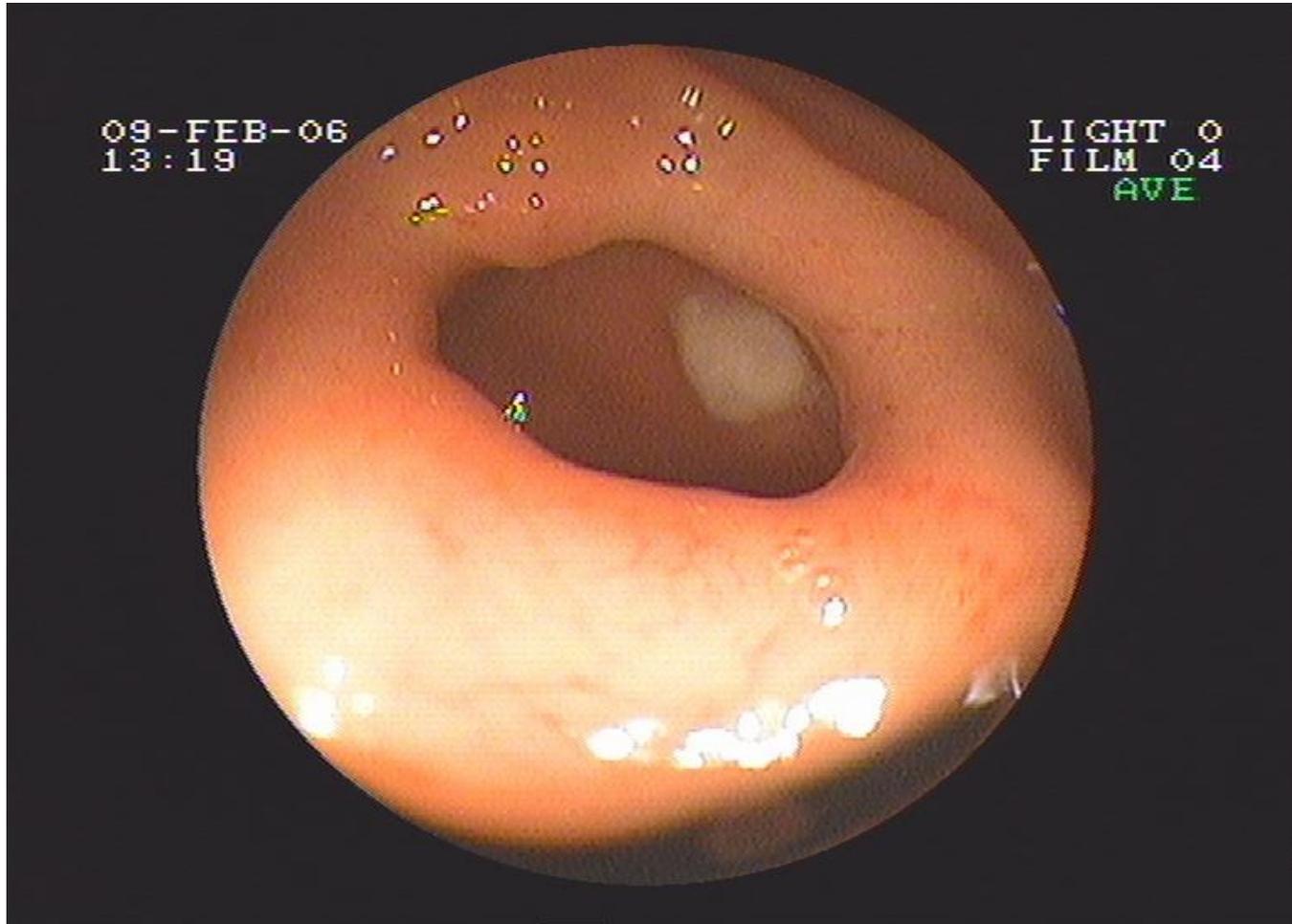
Pelayo Correa



Historia natural de la infección/colonización por *H. pylori*



Ulcus duodenal



H. pylori. Patogenia

- *H. pylori* afecta a la integridad de la mucosa gástrica mediante la producción de:
 - ▣ proteasa y lipasas,
- factores de virulencia--- citotoxinas
 - ▣ toxina vacuolizante (*VacA*)
 - ▣ proteína citotóxica: (*CagA*)
- En niños la prevalencia de *VacA* y *CagA* es significativamente menor, aumentando la misma proporcionalmente con la edad lo que explica la menor incidencia de úlcera en población pediátrica.

Frequency and risk factors of gastric and duodenal ulcers or erosions in children: a prospective 1-month European multicenter study.

Nicolas Kalacha, Patrick Bontemsd, Sibylle Koletzko, Petronella Mourad-Baars, Peter Shcherbakov, Danuta Celinska-Cedro, Barbara Iwanczak, Frederic Gottrand, Maria Jose Martinez-Gomez, Ender ehlivanoglu, Giuseppina Oderda, Pedro Urruzuno, Thomas Casswall, Thierry Lamireau, Josef Sykora, Elefteria Roma-Giannikou, Gabor Veres, Vibeke Wewer, Sonny Chong, Marie Laure Charkaluk, Francis Meégraud and Samy Cadranel. **Eur J Gastroenterol Hepatol 2010**

- 56/694 niños con úlceras o erosiones.
- Edad significativamente mayor en niños con úlceras: 10,3 a \pm 5,5 vs 8,1 a \pm 5,7 años, ($p = 0,002$).
- **Infección por Helicobacter pylori: 15/56 niños: 27%.**
- Entre los factores de riesgo en Hp-:
 - ingesta de AINES
 - Esteroides, inmunosupresores.
 - antibióticos
- En 24 pacientes no factores de riesgo.

Manifestaciones extradigestivas en infección por *H. pylori*.

- ❑ Anemia ferropénica.
- ❑ Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).
- ❑ Urticaria.
- ❑ Enteropatía pierde-proteínas.
- ❑ Retraso del crecimiento.
- ❑ Alergia alimentaria.
- ❑ Muerte súbita del lactante.

- 1.-Ashorn M et al. *Helicobacter pylori* and iron deficiency anaemia in children. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:701–5.
- 2.-Sarker SA et al. Causal relationship of *Helicobacter pylori* with iron-deficiency anemia or failure of iron supplementation in children. *Gastroenterology* 2008;135:1534–42.
- 1.-Treepongkaruna S. Absence of platelet recovery following *Helicobacter pylori* eradication in childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a multicenter randomized controlled trial. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:72–7.
- 2.-Bisogno G et al. The role of *Helicobacter pylori* in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:53–7.

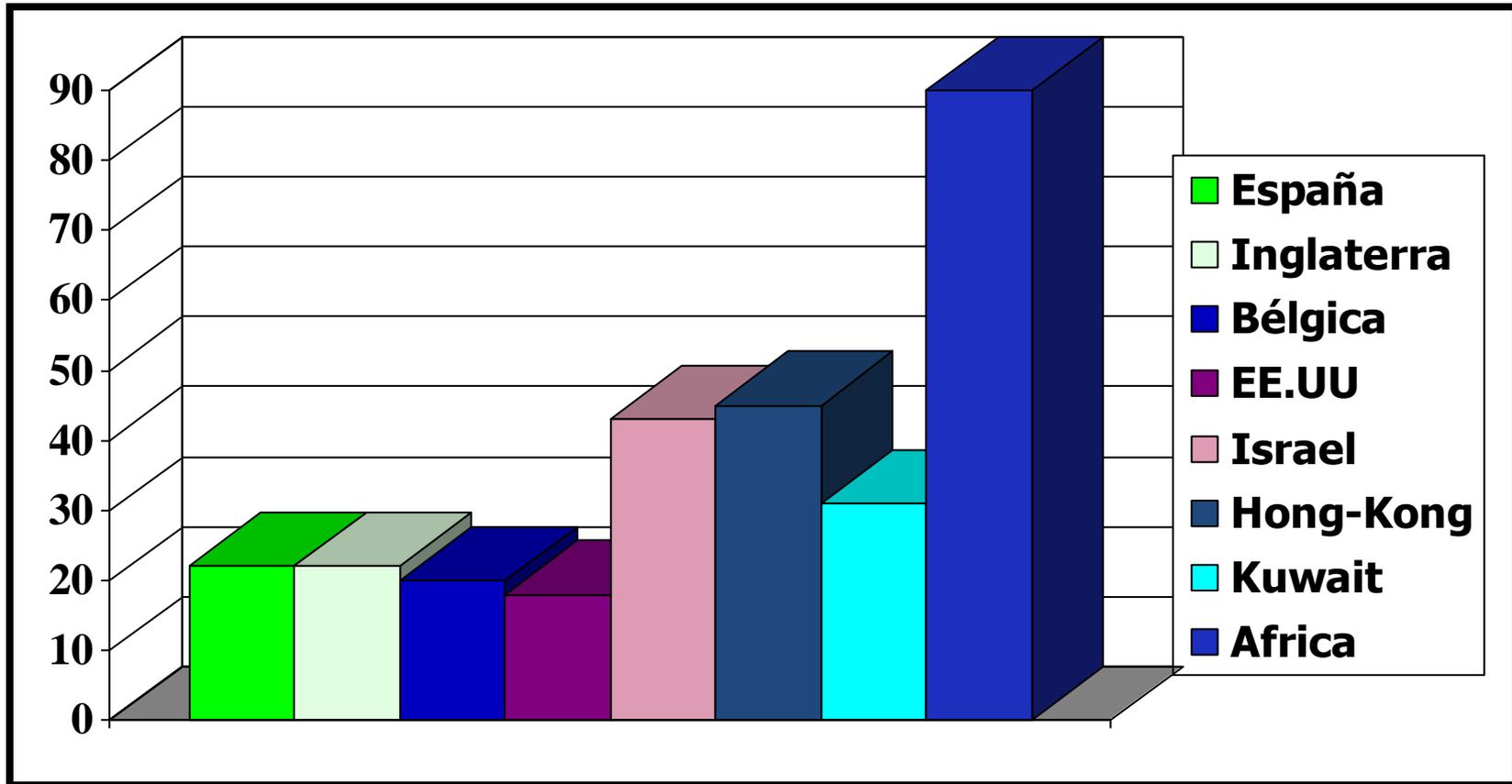
Infección por *H. pylori* en niños. Preguntas.

- **Prevalencia**
- **Síntomas**
- **Qué casos investigar.**
- **Como diagnosticar.**

A quien tratar

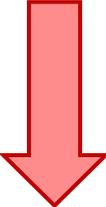
Como tratar

Prevalencia de Infección por *H. pylori* en la infancia.



Estudios hasta el año 2000

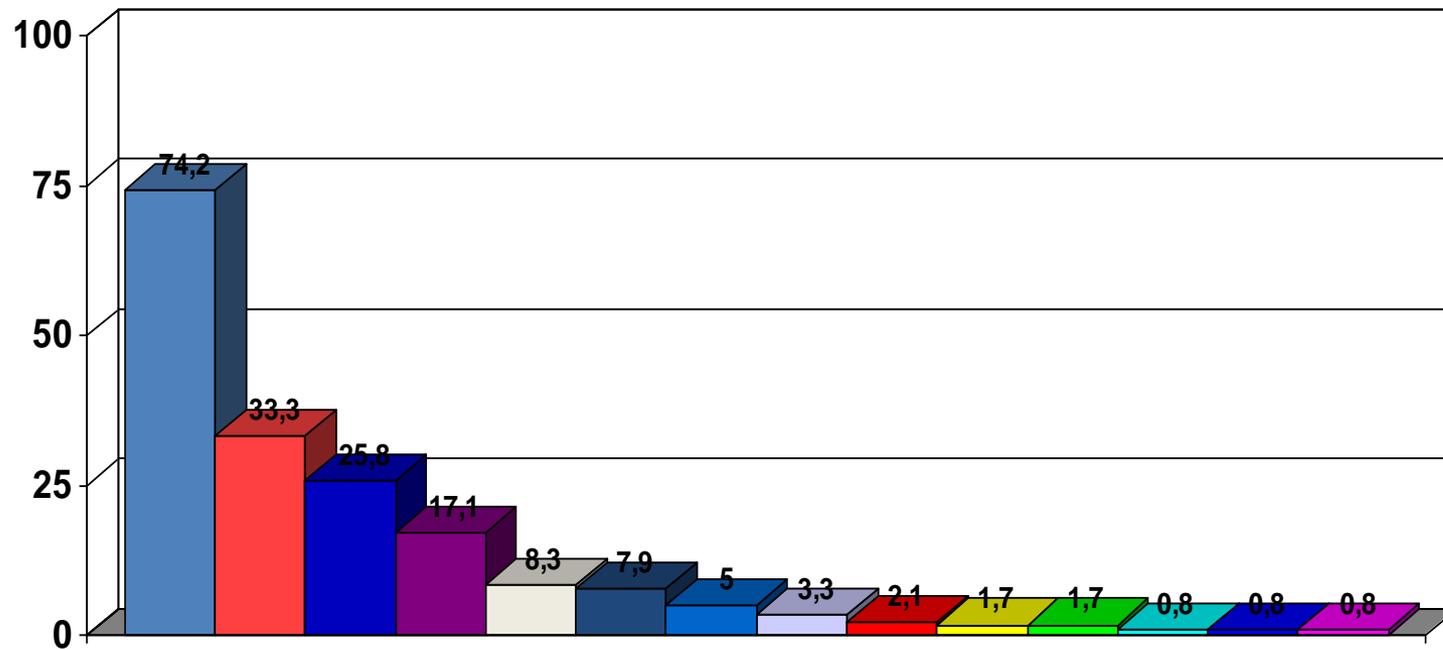
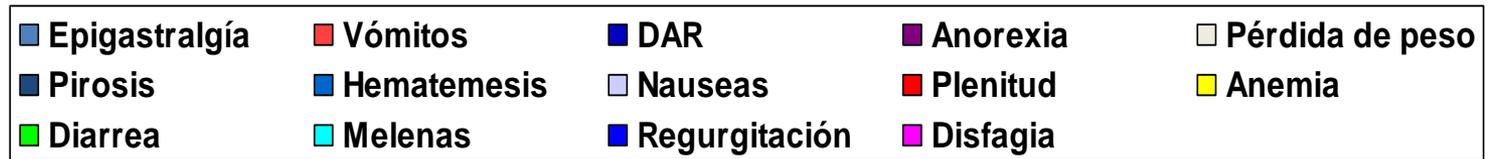
Prevalencia de infección por H. pylori en niños

- 1743 endoscopias en niños sintomáticos
 - 12,1% infectados por H.pylori
 - 1993-1999: 18,3%
 - 2000-2005: 7,3%
- 

Helicobacter pylori infection rate decreases in symptomatic children: a retrospective analysis of 13 years (1993-2005) from a gastroenterology clinic in West Virginia.

[Elitsur Y, Dementieva Y, Rewalt M, Lawrence Z. J Clin Gastroenterol. 2009;43:147-51](#)

Sintomatología infección por H. pylori al diagnóstico.



Frecuencia relativa de síntomas

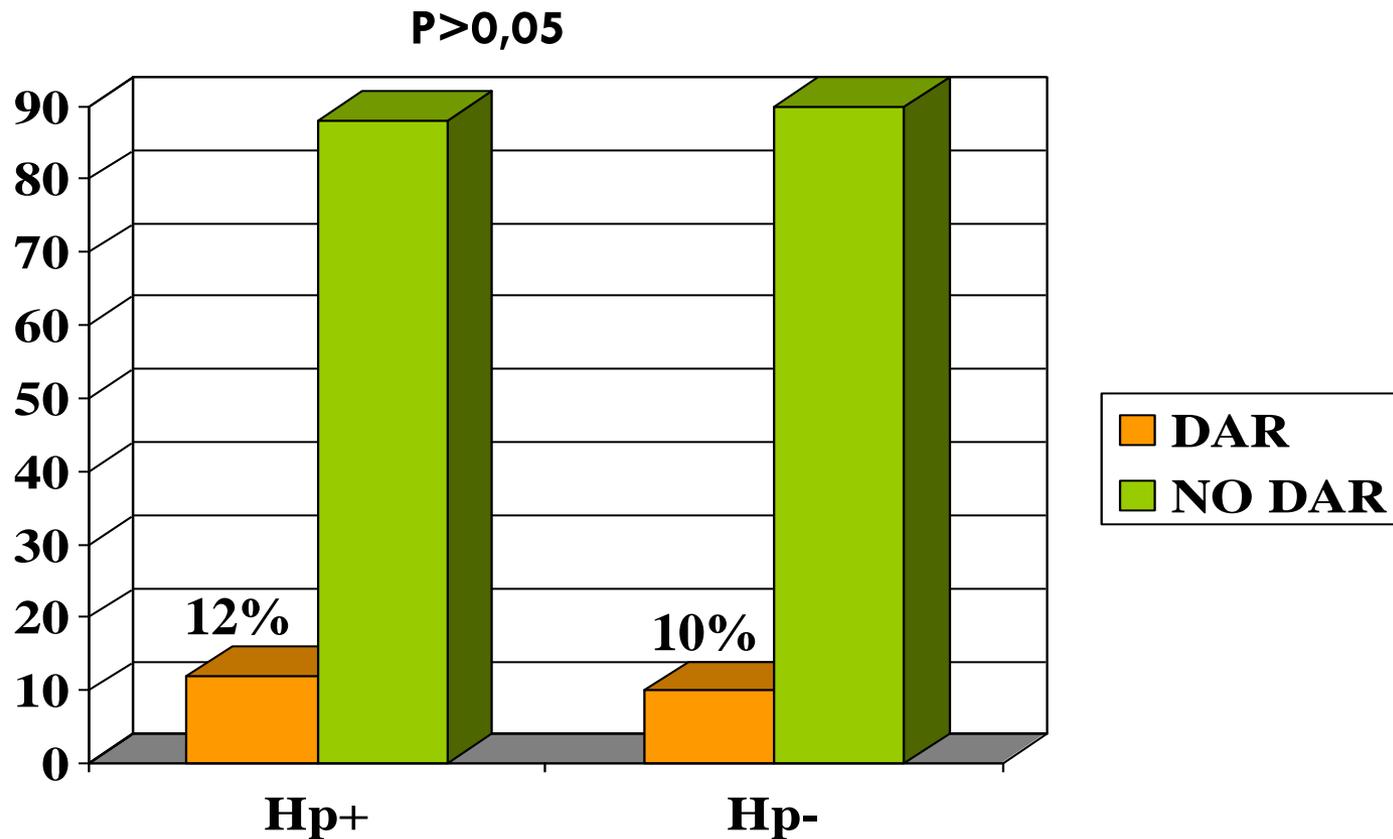
MJ Martínez Gómez. N: 240 niños con infección por H. pylori

Síntomas en niños

- Estudio prospectivo en 100 niños con síntomas digestivos:
 - ▣ 26 Hp +
 - ▣ 74 Hp -
 - ▣ No diferencias excepto para epigastralgia postprandial que fue más frecuente en no infectados (25.6% vs 3.8%).

Kalach N. Helicobacter pylori Infection Is Not Associated With Specific Symptoms in Nonulcer-Dyspeptic Children. Pediatrics 2005.

DAR e Infeccion por H. pylori



MJ Martínez. 2004. N: 383 escolares sanos EM:9 años+/- 3,6 años. MJ Martínez

Características clínicas de la infección por *H. pylori* en niños

- Sintomatología inespecífica. La mayor parte de niños infectados están asintomáticos.
- Menor frecuencia de úlcera.
- Infección se adquiere en la infancia antes de los 5 años de edad.

Indicaciones de investigación y tratamiento de H. pylori en niños

- **Obligatoria**
 - Úlcera gastroduodenal demostrada.
 - Anemia ferropénica.
- **Posible**
 - Parentesco de primer grado con Ca gástrico.
- **No recomendada**
 - DAR
 - Prevención del cáncer.
 - Talla baja.
 - Asintomáticos.
 - Miembro de la familia infectado.

H. pylori. Diagnóstico

- Métodos no invasivos
 - ▣ Test de Urea-C13
 - ▣ Antígeno fecal
 - Policlonal
 - Monoclonal
 - ELISA
 - ▣ Serologia
 - IgA, IgG
 - Suero, saliva, orina, sangre completa.

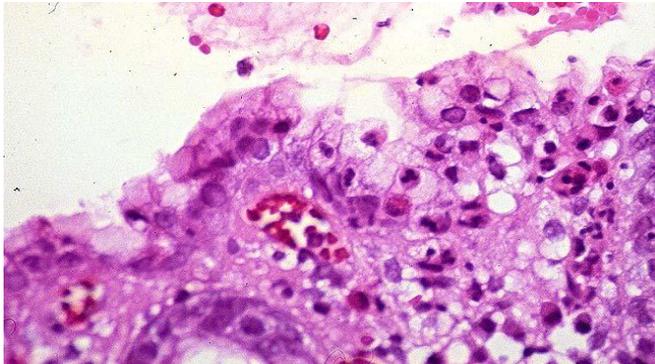
Comparación de Test no invasivos.

European Pediatric Task Force on H. pylori. J Pediatr 2005

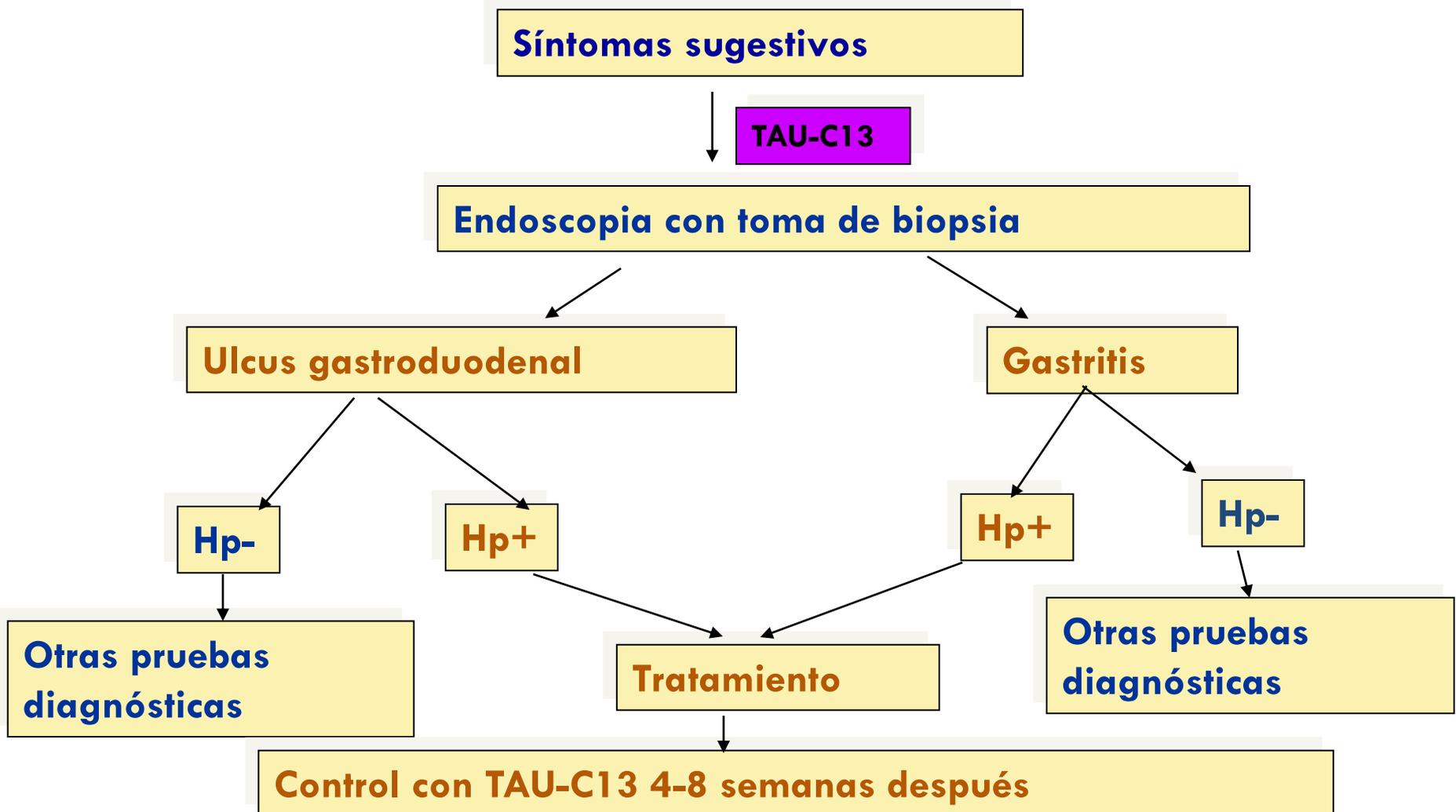
	UBT	HpSA	Urinelisa	Pyloriset EIA-G
Sensibilidad	96	72	63	88
Especificidad	97	97	97	93
VPP	96	95	94	90
VPN	97	83	78	92

H. pylori. Diagnóstico

- ENDOSCOPIA
 - ▣ Ureasa
 - ▣ Histología
 - ▣ Cultivo con estudio resistencias



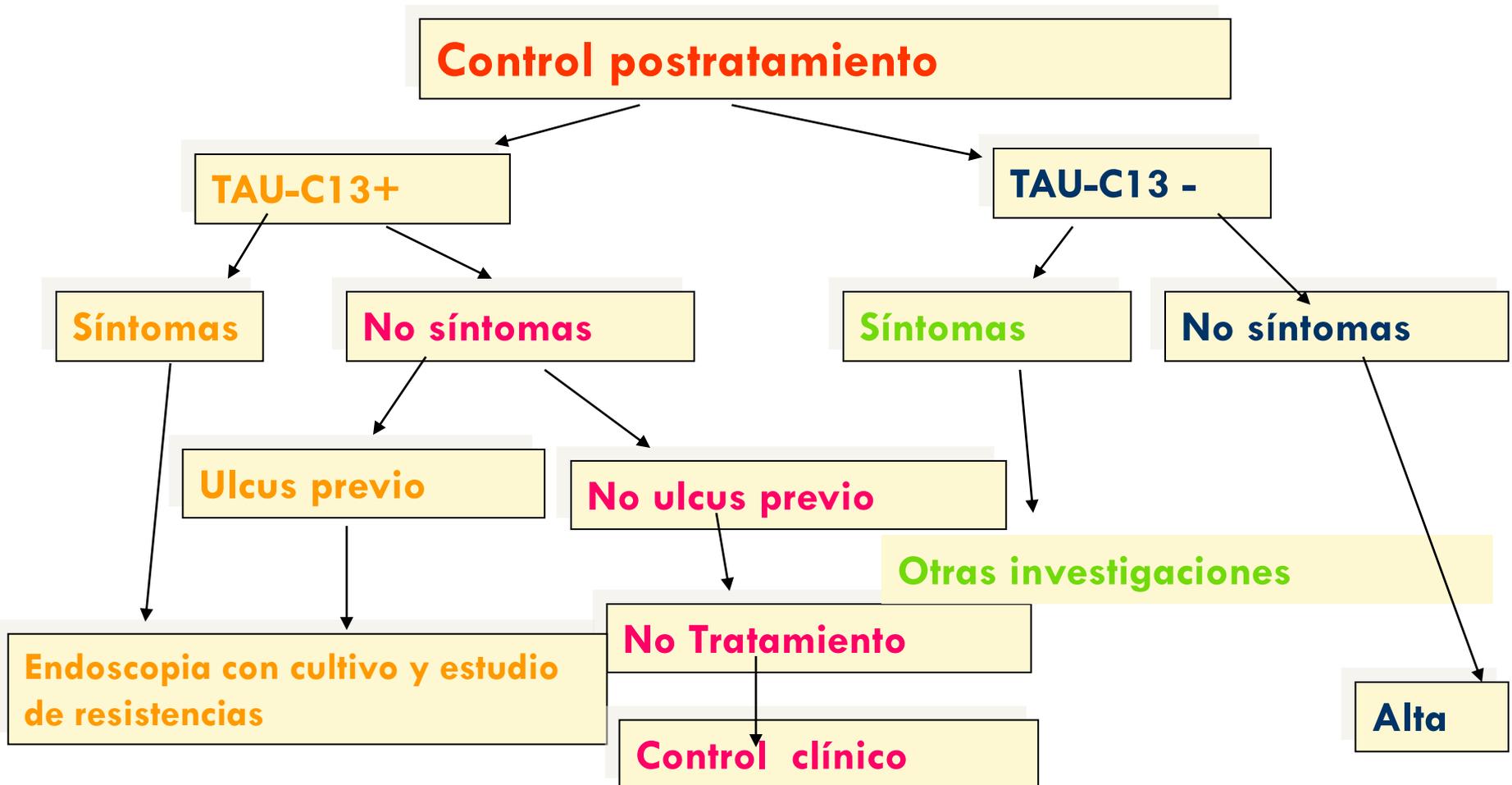
Diagnóstico y seguimiento infección por H. pylori en niños: Consensus Statement **European Pediatric Task Force.1998** J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:207-13.



Diagnóstico y seguimiento infección por H. pylori en

niños: Consensus Statement. **European Pediatric Task Force. 1998 J Pediatr**

Gastroenterol Nutr 2000;30:207-13.

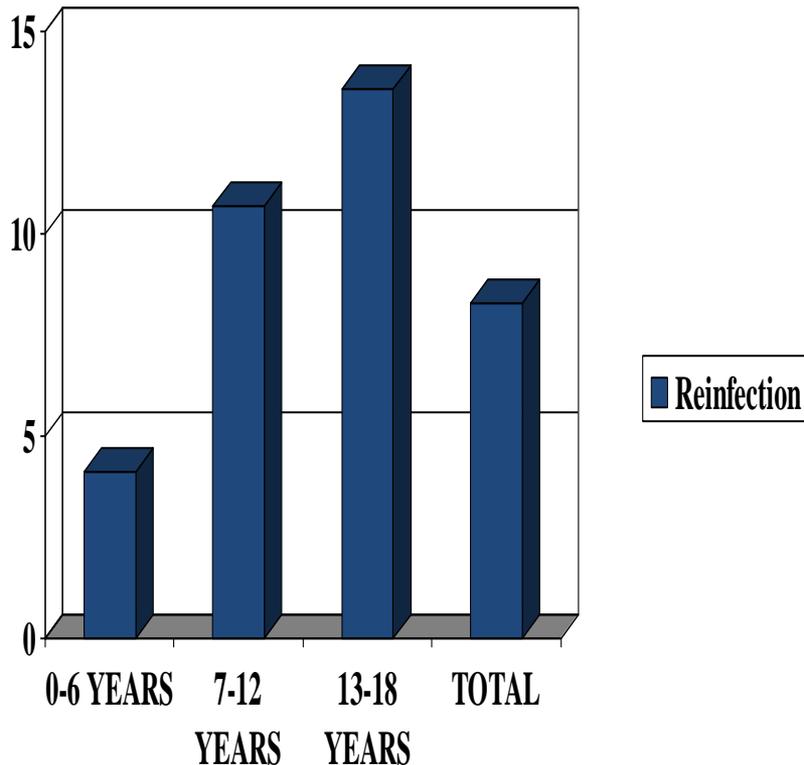


Control de tratamiento y seguimiento

- Test del aliento con Urea-C13 entre 4-8 semanas después de finalizado el tratamiento.**
- Control a los 12 meses postratamiento.**
- ¿Control a los 3-5 años?**

Reinfección 12 meses después del tratamiento.

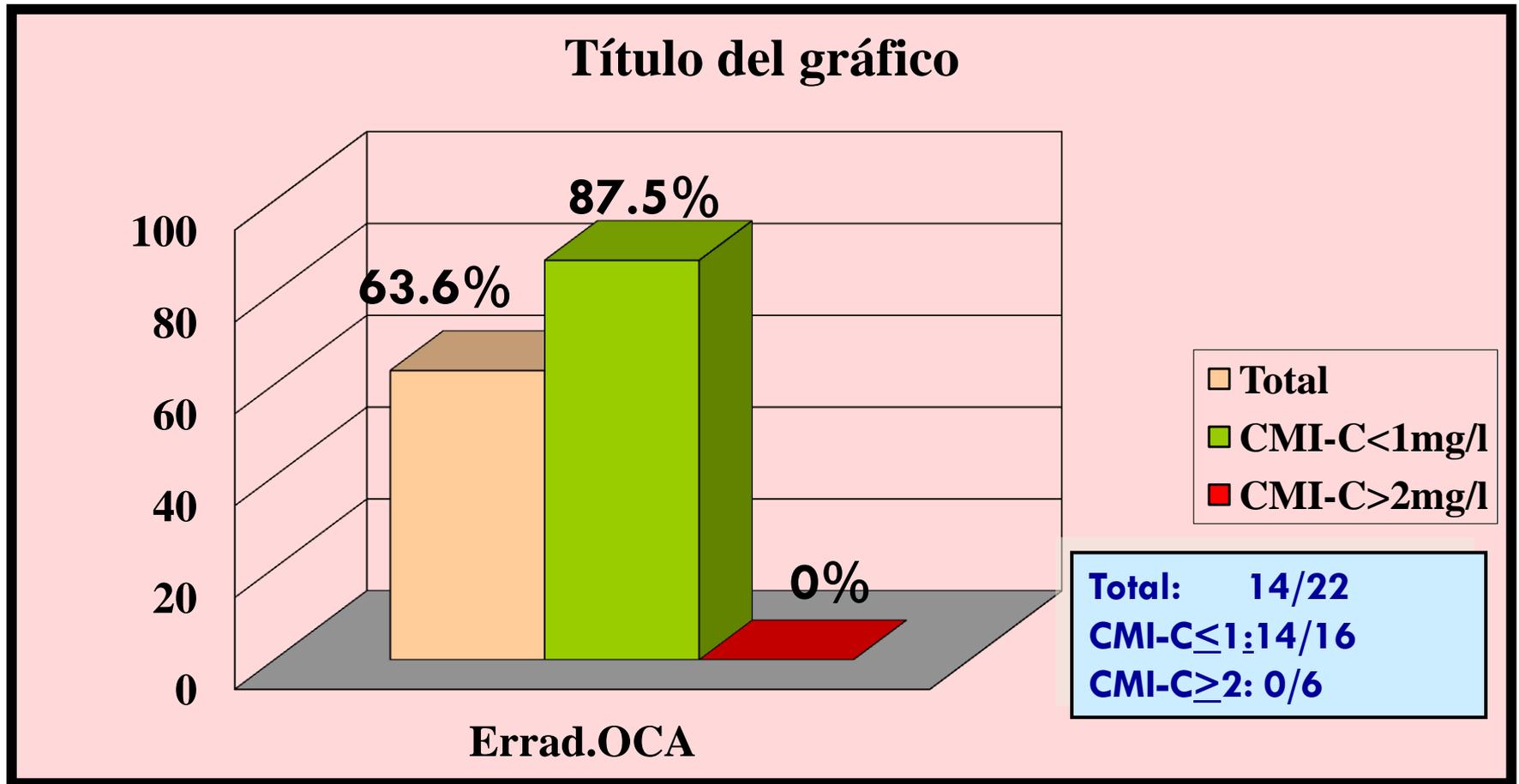
209 niños (2-18 años. EM:9,5 años) con erradicación de H.pylori



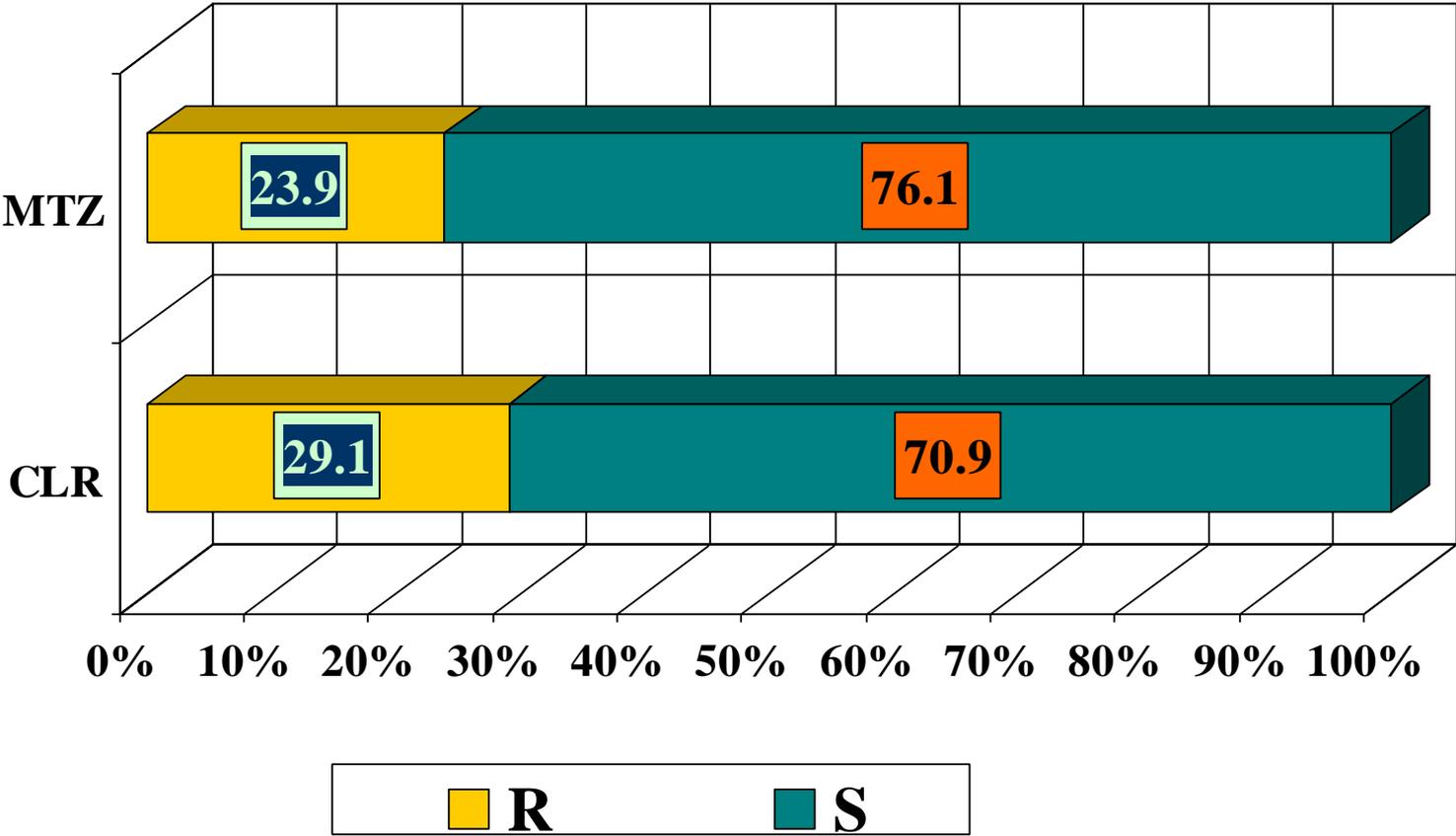
- **Reinfección:**
- **2-6 años:3 (4.1%)**
- **7-12 años:9 (10.7%)**
- **13-18 años:3 (13.6%)**
- **Total: 15 (8.3%)**

$P > 0.05$

Erradicación con OCA según CMI a claritromicina

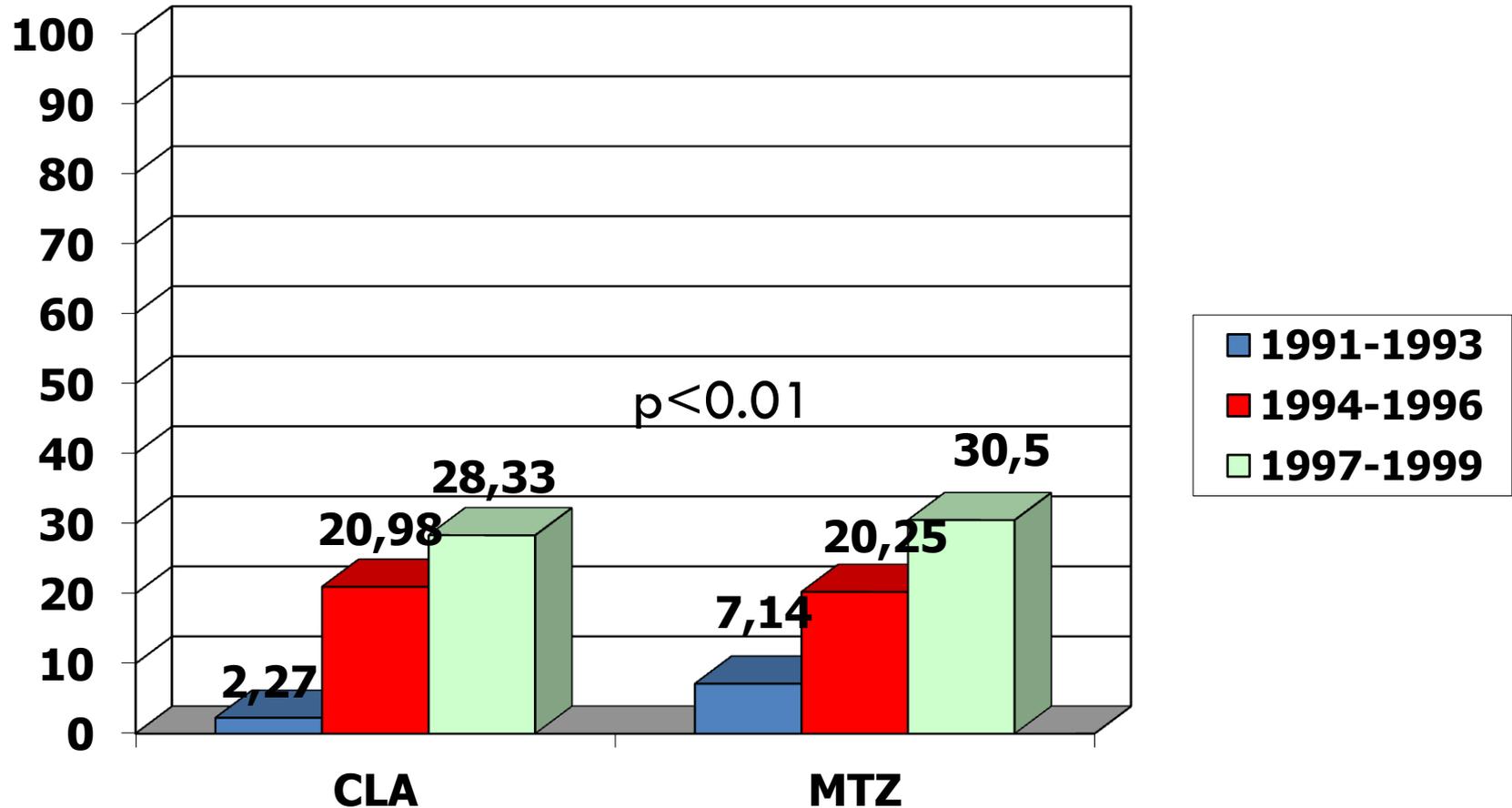


Resultados: % de Resistencia



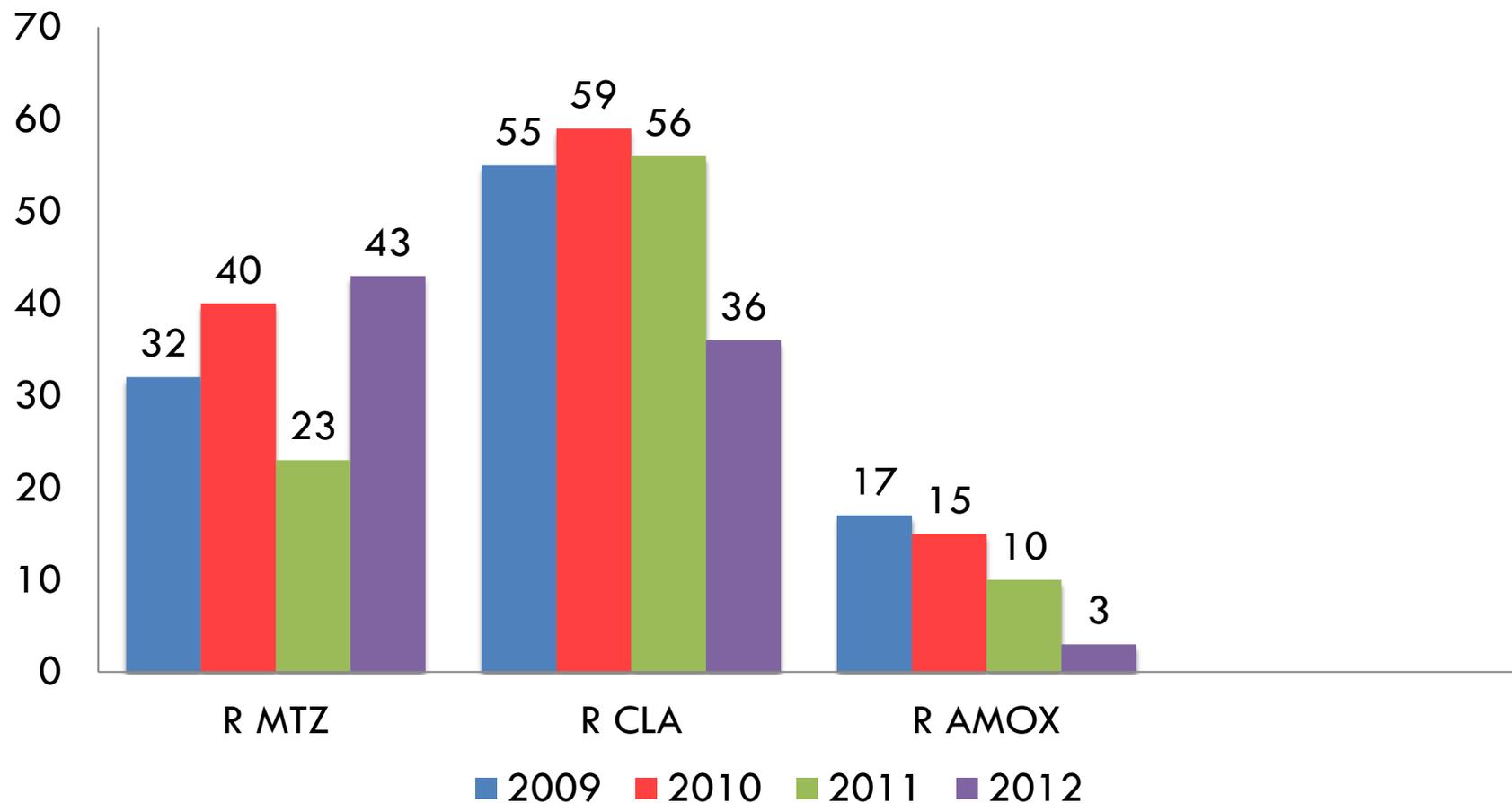
T.ALARCON , MJ MARTINEZ, EHPSG 2001

Evolución de la Resistencia en cepas de *H. pylori* de niños (3 a 18 años)



Lopez-Brea M. J. Antimicrob. Chemother. 2001

Evolución de resistencias en niños 2009-2012



Resistencia en cepas de *H. pylori* de niños (2002-2006)

	Resistencia Primaria	Resistencia Secundaria
Metronidazol	32,8%	41,2%
Claritromicina	49,2%	70,6%
Doble resistencia	15,4%	26,5%

L. Cibrelus, T. Alarcón, P. Urruzuno, M.J. Martínez,
A. Pérez De Ayala, J. Díaz-Regañón, M. López-Brea.
Congreso ECCMID 2007

Adquisición de resistencias secundarias en los fracasos de tratamiento

□ Kalach Arch Pediatr 2002.

23 pacientes con fallo de tratamiento erradicador

▣ R CLA 34% antes tto vs 52% después tto

▣ R MTZ 56% antes tto vs 52% después tto

▣ Resistencia MTZ-CLA : 17% antes vs 30% después tratamiento.

Resistencia antibiótica en niños

- Periodo de 4 años, 17 centros europeos de 14 países
- Estudio prospectivo en pacientes infectados por Hp en los que se realizó endoscopia con estudio de resistencias.
- 1233 pacientes
 - ▣ Norte (3%), Oeste (70%), Este (9%)
 - ▣ Sur de Europa (18%)
 - ▣ 41% procedentes de fuera de Europa según país de nacimiento de la madre.
 - ▣ 13% menores de 6 años, 43% entre 6–11 años y 44% más de 11
 - ▣ grupo A: n = 1037 primer tto, grupo B, n = 196 fracaso 1º tto erradicador.

Koletzko S, Richy F, Bontems P, et al. Prospective multicenter study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut* 2006;55:1711–6.

Resistencias antibióticas en niños en Europa

- Resistencia a claritromicina 24% (A: 20%, B: 42%)
- Resistencia a claritromicina primaria alta en
 - ▣ niños menores de 6 años
 - ▣ y en niños del Sur de Europa vs Norte de Europa.
 - ▣ **En Sur de Europa: 32,5%**
- Tasa de resistencia a metronidazol 25% (A: 23%, B: 35%)
 - ▣ alta en niños de fuera de Europa
- Doble resistencia 6.9% (A: 5.3%, B: 15.3%).
- Resistencia a amoxicilina excepcional: (0.6%).
- Enfermedad ulceropéptica (80/1180, 6.8%) mayores que los niños sin úlcera.

Control de tratamiento y seguimiento

- Test del aliento con Urea-C13 entre 4-8 semanas después de finalizado el tratamiento.**
- Control a los 12 meses postratamiento.**
- ¿Control a los 3-5 años?**



Evidence-based Guidelines From ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* Infection in Children Sibylle Koletzko, yNicola L. Jones, Karen J. Goodman, Benjamin Gold, Marion Rowland, Samy Cadranel, Sonny Chong, Richard B. Colletti, Thomas Casswall, Jeannette Guarner, Nicolas Kalach, Armando Madrazo ,Francis Megraud, and Giuseppina Oderda, on Behalf of the **H pylori Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN**. JPN 2011;53: 230–243

Consenso ESPGHAN-NASPGHAN

1. El objetivo principal de la investigación clínica de los síntomas gastrointestinales debe ser determinar la causa subyacente de los síntomas y no la presencia de infección por H. pylori.
2. En los niños con dolor abdominal recurrente no está indicada la investigación de H.pylori.
3. Los familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico deben ser investigados para H.pylori
4. En niños y adolescentes con anemia ferropénica refractaria en que se han descartado otras causas H.pylori debe ser considerado

Consenso ESPGHAN-NASPGHAN

5. No hay suficiente evidencia de que *H.pylori* se asocia con Otitis media, infecciones del tracto respiratorio, enfermedad periodontal alergia alimentaria SMSL PTI o talla baja
6. Para el diagnóstico de infección por *H.pylori* durante esofagogastroscoopia se recomienda tomar biopsias de cuerpo y antro para estudio histopatológico.
7. Se recomienda que el diagnóstico inicial de la infección por *H.pylori* se base en dos test positivos: histología + Test de ureasa o cultivo.

Consenso ESPGHAN-NASPGHAN

8. El test del aliento es una prueba no invasiva de elección para el control de erradicación
9. La detección de antígeno fecal (ELISA) debe demostrar su eficacia como control de erradicación.
10. Las pruebas serológicas IgG o IgA en suero, sangre, orina o saliva no son de aplicación en la práctica clínica.

Consenso ESPGHAN-NASPGHAN

11.-Se recomienda suspender la administración de IBP 2 semanas antes y de antibióticos 4 semanas antes de la realización de pruebas diagnósticas basadas en biopsia o test no invasivos para *H.pylori*.

12.-En presencia de enfermedad ulceropéptica *H. pylori* + se recomienda tratamiento erradicador.

13.-Cuando se detecte *H.pylori* en biopsia gástrica aun en ausencia de enfermedad ulcerosa el tratamiento puede ser considerado.

Consenso ESPGHAN-NASPGHAN

14.- Las estrategias *test and treat* no se recomiendan en niños.

Dondi E, Rapa A, Boldorini R, et al. High accuracy of noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection in very young children. *J Pediatr* 2006;149:817–21.

Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, et al. S3-guideline “*Helicobacter pylori* and gastroduodenal 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.

Consenso ESPGHAN-NASPGHAN



15.-En niños infectados por H.pylori con familiares de primer grado con cancer gástrico el tratamiento debe ser ofrecido.

16.-Deben vigilarse las tasas de resistencias antibióticas en niños y adolescentes en diferentes países y áreas geográficas.

18.-La primera línea de tratamiento es la Triple Terapia.

Consenso ESPGHAN-NASPGHAN

18.- Se recomienda realizar test para resistencia a claritromicina en áreas donde las resistencias sean superiores al 20%.

19.- La duración del tratamiento debe estar entre 7-14 días

20.- El control de erradicación con un test no invasivo se realizará entre 4-8 semanas tras finalizar el tratamiento.

21.- Si hay fracaso de tratamiento endoscopia con estudio de resistencias antibióticas si no se ha realizado al principio.

Tratamiento de la infección por H. pylori en niños

Papel de los probióticos

- **L. Acidophilus:** no efectivo.
- **L. Reuteri:** previene la colonización de H.pylori inhibiendo la unión a glicolípidos de membrana. Produce reuterina que puede tener efecto bactericida
- **B.subtilis 3:** secreción de Anticoumacina A.
- **L.gasseri:** efecto antiinflamatorio y erradicador.
- **L.GG:** disminuye efectos colaterales de tratamiento

Probióticos y *Helicobacter pylori*

- ***L. salivarius*:**
 - preventivo en la adquisición de la infección.
 - aumenta % de erradicación administrado con TT.
- ***Bacillus subtilis* Pinchuk 2001:** anticoumacina A.
- ***L. reuteri* Mukai 2002:** proteína en su superficie que impide la unión de *H.pylori* a los receptores de glicolípidos de membrana, impide colonización.
- ***L.bulgaricus*. Chao Zhou 2008:** inhibe producción IL-8 activada por LPS de Hp
- **Lactobacilos:** inhiben crecimiento de *H.pylori*.

Lopez-Brea M Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) 61, 139–142

Probióticos solos en tratamiento de **H.pylori**

Autor	Diseño y muestra	Intervención	Detección Hp	Resultado
Cats 2003	Abierto randomizado N:14	L.Casei en leche/nada 3 semanas	UBT 1 m postto	No cambios.
Cruchet 2003	Randomizado, doble ciego N:252	L.jonshonii+ L.paracasei vivos o atenuados 5 s.	UBT 1 mes postto	Disminución sin erradicación
Pantofickova 2003	Randomizado, doble ciego N:50	L.jonshonii+ en l.ferment/ placebo 16 s.	Histologia a 3 s y 16 s	Reducción de densidad de Hp y mejoría de gastritis.
Linsalata 2004	Randomizado, doble ciego N:22	L.Brevis liofil. 9 comp/d, 3 sem	UBT y endoscopia postto	Disminución sin erradicación.

Erradicación con *L. reuteri*

- ❑ 40 pacientes Hp + randomizados para recibir placebo o *L.reuteri* ATCC55730.
- ❑ En vivo, *L. reuteri* disminuye la carga de *H. pylori* evaluado por TAU-C13 y Ag fecal ($p < .05$).
- ❑ Ningún cambio se demostró en pacientes que recibieron placebo.
- ❑ La administración de *L. reuteri* fue seguido por una disminución significativa en la Escala de Evaluación de Síntomas gastrointestinales en comparación con el valor pre-tratamiento ($p < 0,05$) que no estaba presente en aquellos que recibieron placebo ($p =$ no significativa).
- ❑ No hay diferencia en las tasas de erradicación.

Francavilla R et alts. Inhibition of *Helicobacter pylori* infection in humans by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and effect on eradication therapy: a pilot study. *Helicobacter*2008. 13(2):127-34.

Probióticos añadidos al tto en *H. pylori*.

Autor	Diseño y muestra	Regimen tto	Intervención	Detección Hp	Resultados
Canducci 2000	Abierto prosp.rando N:120	RAC 7 d	L.acidoph. 1 cáp. Tid, 10 d	UBT 6 s postto	> % errad
Armuzi 2001	Prospectivo Doble ciego N:60	RAT 7d	LGG.1 sobre bid 14 d	UBT 6 s postto	< efectos secundarios. No dif. Errad.
Felley 2001	Doble ciego Random. N:52	Cla. 2 s con l.acidi.	LC1 180 mlx2 3 s	Endoscopia 4- 8 s postto	<densidad Hp >act.gastritis No dif. Errad
Cremonini 2002	Randomizado 4 grupos N:85	Cuadruple Terapia 7 d	I:LGG II: Saccha. B III: Lib+bifidob IV: placebo	UBT postto	No ds en % Erad Todos los probióticos menos efectos colaterales

Probióticos añadidos al tto en *H. pylori*

Autor	Diseño y muestra	Regimen tto	Intervención	Detección Hp	Resultados
Tursi 2004	ECC, randomizado N:70	Cuadruple T 7 d	L.Casei 14 d	UBT	% Errad NS Menos efectos secundarios
Myllyluoma 2005	ECC N:47	TT 7d	B.Breve 99	UBT	91%vs79% NS
Cindoruk 2007	ECC Randomizado N:124	TT:OCA 14 dias	S.Boulardii	UBT	71%vs59% Efectos adverso 14% vs 43%
Song 2010	ECC Rand.3 grupo N:991	TT OCA	A: solo tt B:+S.boulardii C:+IBP	UBT	A:71% B:80% ds C:82%
Silva 2011	Randomizado N:162	TT	L.Acidophilus	UBT	80%vs83% ns

Probioticos añadidos al tratamiento de *H.pylori*.

Estudios en niños

Autor	Diseño y muestra	Regimen tto	Intervención	Detección Hp	Resultados
Gotteland 2005	ECC 3 grupos N:141	OCA	I:OCA II:L.casei III:S.boulardi	UBT	I:66% II:6% III:12%
Sykora 2005	ECC N:86	OCA	L.Casei	UBT	85% vs 57% ds
Lionetti 2006	ECC N:40	Terapia secuencial	L.Reuteri	UBT	Menos efectos 2° con L.r
Hurduc 2009	ECC N:90	OCA	S.boulardii	UBT	93% vs 80% Menos efectos 2°

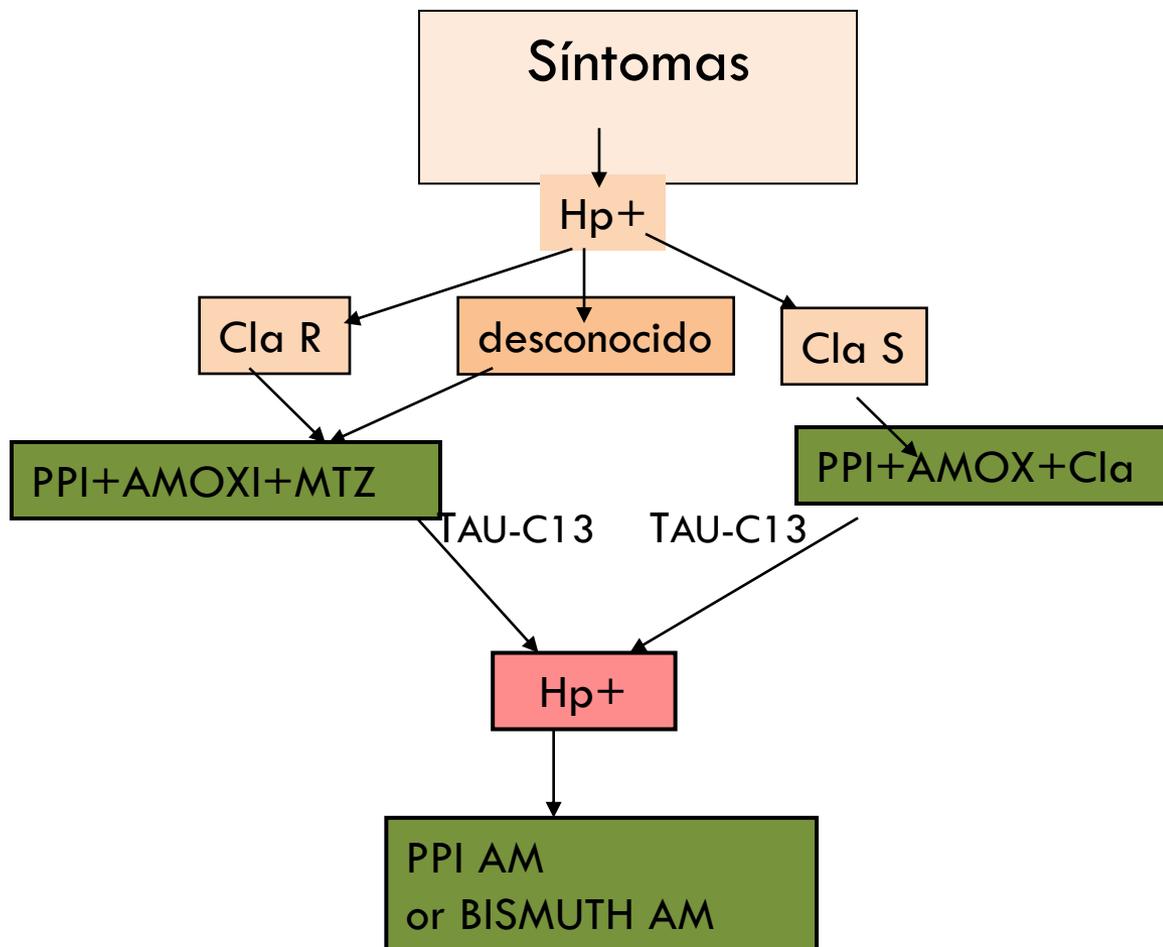
Probióticos y *H.pylori*

Meta-análisis de suplementación con probióticos en tratamiento de H.p.
Tong JL.AP&T.2007 .

- 14 ECC. Total N:1671 pacientes
- 83,6% de erradicación con triple terapia+ probióticos vs 74,8% triple terapia sin probióticos.
- Efectos colaterales 24,7% vs 38,5% sin adición de probióticos

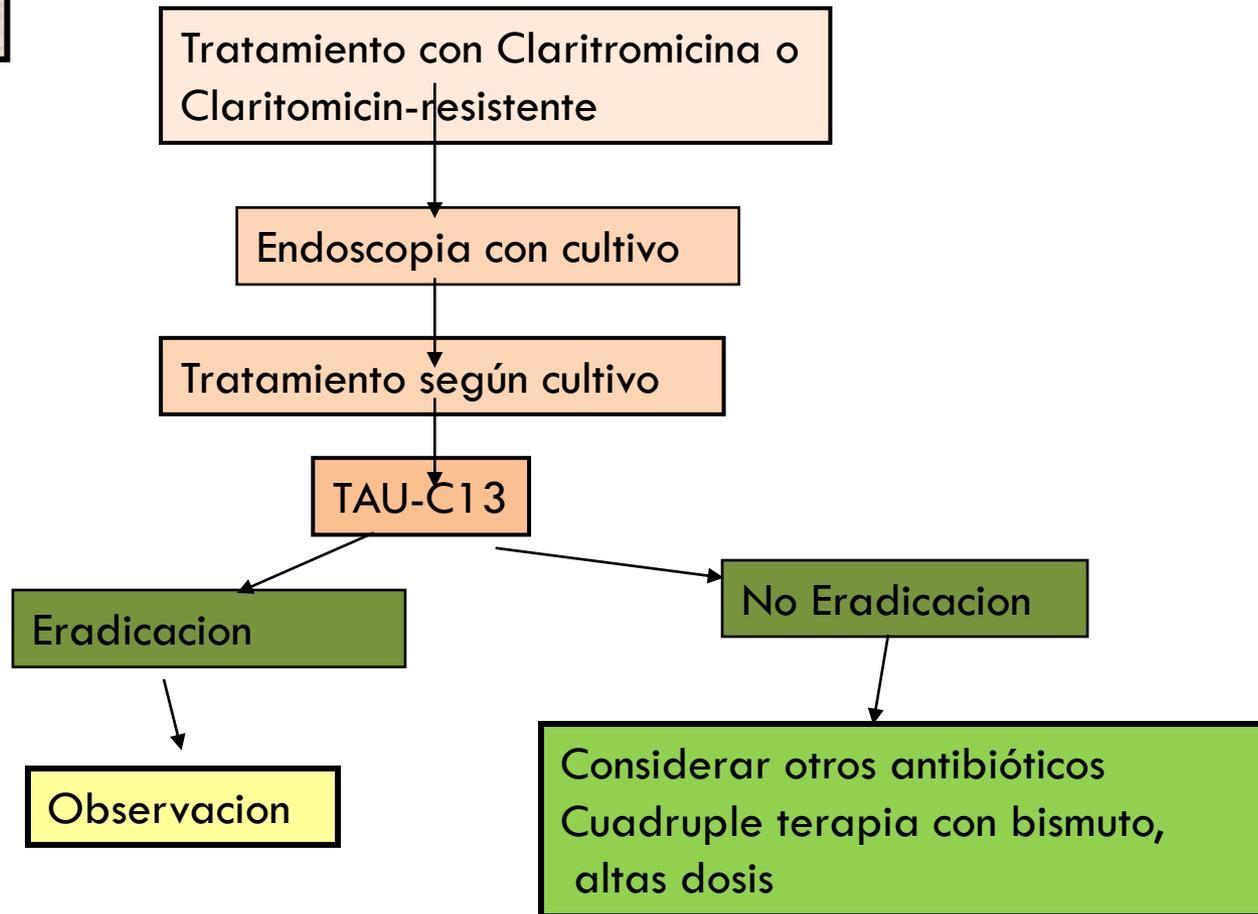


Tratamiento



Tratamiento

2ª línea



Conclusiones

- El diagnóstico de *H. pylori* está indicado en:
 - ▣ Síntomas gastroduodenales.
 - ▣ Anemia ferropénica
 - ▣ Familiares de primer grado de Ca gástrico.
- El mejor método diagnóstico
 - ▣ Endoscopia con biopsia para cultivo y estudio resistencias.
- Tratamiento
 - ▣ Pautas con metronidazol.
- Control erradicación
 - ▣ TAU-C13



GRACIAS