

11262  
7



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**COMPARACION DE DOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO  
PARA LA ERRADICACION DE H.pylori EN NIÑOS  
CON ENFERMEDAD ACIDO PEPTICA**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:  
MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS**

**P R E S E N T A:**

**BEATRIZ GONZALEZ ORTIZ**

**ASESOR DE TESIS:**

**DR. JOSE ARMANDO MADRAZO DE LA GARZA**



**IMSS**

**MEXICO. D. F.**

**2000**

279932



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A MIS MAESTROS, POR SU GUIA Y  
POR MOTIVAR EN MI EL INTERES  
POR LA INVESTIGACION.

A MIS SERES QUERIDOS  
POR SU APOYO Y  
COMPRENSIÓN.

## INDICE

|     |                         |       |    |
|-----|-------------------------|-------|----|
| 1.  | ANTECEDENTES            | ..... | 1  |
| 2.  | PROBLEMA                | ..... | 8  |
| 3.  | HIPOTESIS               | ..... | 9  |
| 4.  | OBJETIVOS               | ..... | 10 |
| 5.  | DISEÑO                  | ..... | 11 |
| 6.  | DESCRIPCION DEL ESTUDIO | ..... | 21 |
| 7.  | RESULTADOS              | ..... | 28 |
| 8.  | DISCUSION               | ..... | 35 |
| 9.  | TABLAS                  | ..... | 39 |
| 10. | BIBLIOGRAFIA            | ..... | 51 |

## ANTECEDENTES

### **Asociación entre enfermedad ácido-péptica y Helicobacter pylori.**

El síndrome ácido péptico se encuentra dentro de las enfermedades crónicas más comunes, ocurre en el 5 - 10% de la población mundial (1). Se le ha considerado por muchos años ser causada por hipersecreción ácida, la cual es inducida por múltiples factores como: predisposición genética (historia familiar, mayor incidencia en el grupo sanguíneo O, HLA B5); estrés emocional (en el 38 a 58 % de los casos se reporta angustia, frustración, hostilidad); drogas (antiinflamatorios no esteroideos, macrólidos, etc.); y factores dietéticos entre otros (2-4). Actualmente se acepta al Helicobacter pylori como el causante de la inflamación gástrica primaria (5).

La infección es cosmopolita y es más frecuente en países en vías de desarrollo con mayor prevalencia en grupos de bajo nivel económico; se incrementa progresivamente con la edad (6-8). Se desconoce la fuente y el mecanismo de transmisión, se ha aislado exclusivamente en el hombre (7). En experimentos de autoinoculación se ha demostrado que es capaz de producir enfermedad, probando así causalidad (7,9). La infección desencadena la producción de anticuerpos específicos del tipo IgG e IgA que descienden con el tratamiento antibiótico contra H. pylori (9).

Su asociación a la enfermedad ácido péptica se presenta en el 88 - 100 % de los pacientes con úlcera duodenal, 58 - 100% de pacientes con úlcera gástrica; 70 - 92% con gastritis antral crónica y 66% con esofagitis péptica (10,11). La infección además

es considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico de tipo epidémico. (12).

### **Fisiopatología de la infección**

H.pylori inicialmente coloniza la región antral en estómago, posteriormente se disemina al cuerpo y regiones de metaplasia gástrica. Su motilidad y capacidad de adherencia le permiten colonizar la superficie de la mucosa (13). Produce enzimas proteolíticas y lipolíticas que degradan el complejo glicoproteínico lipídico del moco, lo cual compromete la hidrofobicidad, disminuye la viscosidad e incrementa la permeabilidad, lo cual disipa el gradiente de pH en la capa de moco, dañando el epitelio gástrico (14). Es productor de ureasa, la cual genera amonio cambiando así el pH ácido que lo rodea (15). Se adhiere a la superficie epitelial por formación de pedestales a través del reconocimiento de un glucoconjugado rico en ácido siálico alterando la tasa de migración en el epitelio y retardando el recambio celular (5). Libera gran cantidad de factores quimiotácticos como leucotrienos, lipopolisacáridos, lecitina etc., los cuales estimulan la respuesta inmune generando inflamación (16); ésta a su vez, es amplificada por las células epiteliales (17). Además, el 60% de las cepas de H.pylori son productoras de citotoxina vacuolizante la cual causa daño citopático directo (18).

## **Evolución de la infección**

La infección por H. pylori causa inflamación aguda de la mucosa, con la aparición de una respuesta serológica específica. Sin tratamiento evoluciona hacia una gastritis crónica superficial y asintomática, sin embargo presenta un amplio rango de posibilidades. Una proporción significativa de individuos progresa a la atrofia gástrica con metaplasia intestinal a lo largo de meses o décadas. (19). En otros la infección es un factor fuertemente asociado a úlcera péptica, el mecanismo por el cual se desarrolla el daño no es claro. La inflamación afecta mecanismos de regulación que alteran la secreción de ácido y motilidad gástrica. Estos condicionan hipersecreción de ácido, metaplasia gástrica en bulbo duodenal, daño y ulceración (20 -21). Finalmente un grupo de personas infectadas desarrolla dispepsia no ulcerosa.

Se desconocen los factores que determinan las diferentes posibilidades, se ha postulado que diferencias en los mecanismos de defensa del huésped o entre las cepas de H.pylori son las que condicionan la distinta evolución (22)

## **Tratamiento**

En contraste con otras infecciones bacterianas en las que la respuesta inmune innata o adquirida es suficiente para eliminar la infección, H.pylori es resistente a estos mecanismos, fallando el sistema inmune para removerlo del organismo. (20)

El H.pylori es sensible a muchos antibióticos in vitro, como macrólidos, tetraciclinas, betalactámicos, aminoglucosidos, quinolonas y penicilinas (23). Es relativamente fácil el aclaramiento temporal de la bacteria, no así su erradicación. El término aclaramiento se refiere a la incapacidad para la detección de la bacteria en la biopsia gástrica por prueba rápida de ureasa, histología o cultivo, cuando el paciente aun se encuentra recibiendo el tratamiento. Erradicación se define como la incapacidad para detectarlo al menos 1 mes después de concluido el tratamiento antimicrobiano (24).

Es importante conseguir la erradicación porque revierte los cambios inflamatorios normalizando la mucosa gástrica (25); Disminuye la tasa de recurrencia de gastroduodenitis de 70 % a 17% (26). La úlcera duodenal, se consideraba como una enfermedad crónica caracterizada por frecuentes recaídas, con una recurrencia del 80% a un año y 100% a los dos años de la suspensión de la terapia antiácida. Actualmente se ha demostrado en múltiples ensayos clínicos que la tasa de recurrencia de úlcera duodenal a un año posterior a la erradicación de H.pylori es de 3 - 12% comparada con 65 - 95 % cuando persiste la infección. (24,27-29); el mismo fenómeno también se ha reportado para la úlcera gástrica con una recurrencia del 74% cuando se emplean únicamente bloqueadores de la secreción ácida en contraste con 13% de los erradicados (24,27); con una tasa de reinfección del 4% anual (27,28). Por esto el punto clínicamente importante y por lo tanto el ideal del tratamiento antimicrobiano es la erradicación (12).

## Esquemas de tratamiento utilizados.

### a) Población adulta

Se han publicado múltiples esquemas de tratamiento antimicrobiano, de los cuales en 22 se refiere aclaramiento sin determinar erradicación, 5 evalúan el resultado sólo con mejoría clínica, 10 con seguimiento inferior al 75%, con uso de medicamentos potencialmente confusores. De los 27 restantes solo en el 33% se realizaron determinaciones cegadas de la presencia de H.pylori al inicio y al final del tratamiento (30). Estos errores metodológicos en los esquemas reportados hacen difícil la comparación entre los mismos.

Analizando los reportes existentes, el uso de la monoterapia reporta erradicación entre el 8.2 a 23% con los diferentes antibióticos utilizados (ampicilina, ceftazidima); la doble terapia 48 - 55% con los porcentajes más altos de erradicación cuando emplean bismuto, metronidazol (30). Sin embargo con metronidazol el porcentaje de erradicación puede disminuir hasta el 14 % en pacientes con cepas resistentes, por lo que la sensibilidad a los nitroimidazoles es un factor crucial que condiciona un amplio rango de variación (31 - 79%) (13). Esta resistencia presenta marcadas variaciones geográficas, en países europeos es del 6% y en países africanos hasta en el 84% probablemente secundario a exposición temprana a metronidazol por otras condiciones (14,15). Los esquemas reportados como más efectivos son la triple terapia (dos antibióticos y un supresor de la acidez); con éstos, los

porcentajes de erradicación van de 73 a 94%. La combinación de bismuto, metronidazol, tetraciclinas logra uno de los porcentajes de erradicación más altos. Sin embargo esta eficacia terapéutica esta potencialmente limitada por la alta incidencia de efectos colaterales, que son más frecuentes en terapias combinadas (30). Las diferentes series reportan efectos adversos en el 21 a 68 % (30-33). Dentro de los efectos más comunes reportados se encuentran náusea, diarrea, exantema, dolor abdominal, debilidad, parestesias, lengua saburral, glositis y cefalea. Menos frecuente síntomas de SNC, pancreatitis, leucopenia, colitis pseudomembranosa, nefritis, daño hepático y encefalopatía (31-33). La presencia de estos efectos colaterales en el 15% de los casos obliga a la suspensión del tratamiento (34); Por lo que se siguen ensayando múltiples esquemas variando las dosis, duración e intervalo de la administración con resultados variables (30,34).

Recientemente la combinación de omeprazole con amoxicilina en los diferentes ensayos clínicos reporta porcentajes de erradicación de 74 -93% con una baja incidencia (3 -15%) de efectos adversos menores como cefalea, diarrea, exantema, y estomatitis (35 - 40). El mecanismo de acción propuesto para esta asociación es que el omeprazole al inhibir selectivamente a la ureasa de *H.pylori* por bloqueo de grupos sulfhidrilo inhibe el crecimiento bacteriano; y por otra parte reduce la concentración intraluminal de hidrogeniones por inhibición de la bomba de protones lo cual se cree incrementa la actividad de antibióticos lábiles al ácido prolongando así su efectividad, la vida media de inmunoglobulinas secretadas, y la función de neutrófilos en la capa de moco. Esto explica el efecto sinérgico entre el omeprazole y la amoxicilina en

la terapia de erradicación (35,36).

Es evidente que la duración del tratamiento, dosis, intervalo de administración y número de pacientes incluidos son muy variables en los diferentes ensayos clínicos reportados de esta nueva modalidad terapéutica.

**b) En la población pediátrica**

La mayoría de los diferentes esquemas publicados incluyen únicamente aclaramiento de H.pylori sin confirmar erradicación. Drumm y col en un ensayo clínico con bismuto y ampicilina por 6 semanas reportan aclaramiento en el 75% de los pacientes con mejoría de los síntomas clínicos y la severidad de la inflamación gástrica (41). G'Oderda y cols. Lograron un aclaramiento en el 85% exclusivamente con amoxicilina, pero con 74% de recaídas a los 3 meses (42). De los ensayos clínicos en los que se confirmó erradicación el porcentaje es de 46% para amoxicilina y bismuto (26). David reporta en un estudio retrospectivo el uso de triple terapia (bismuto, amoxicilina, metronidazol) en 3 pacientes en los que confirmó la erradicación a los 8 meses. (29)

Se requiere de ensayos clínicos para determinar la efectividad de la triple terapia o buscar esquemas alternativos en la población pediátrica. (26,44).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La erradicación de Helicobacter pylori en pacientes con enfermedad ácido péptica se asocia a remisión de la sintomatología, curación histológica y disminución de la tasa de recaídas. Con tal finalidad se han propuesto múltiples esquemas de tratamiento con resultados variables, debidos a la falta de uniformidad en los criterios diagnósticos, de evaluación terapéutica y diseño metodológico. Además existe escasa información en la población infantil. Por lo que es necesario determinar:

¿ Que esquema terapéutico entre omeprazole-amoxicilina ó amoxicilina- metronidazol-bismuto logra la erradicación de la bacteria, con la menor cantidad y gravedad de efectos adversos en la población pediátrica con enfermedad ácido péptica infectada por H.pylori.?

## **HIPOTESIS**

Ambos esquemas de tratamiento Omeprazole - amoxicilina, bismuto-metronidazol-amoxicilina logran un porcentaje similar de erradicación, sin embargo omeprazole-amoxicilina presenta menor frecuencia y gravedad de efectos adversos.

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la efectividad en la erradicación y presencia de efectos adversos de dos esquemas de tratamiento, en pacientes pediátricos con enfermedad ácido péptica infectados por H.pylori.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- 1.- Determinar la efectividad en la erradicación de H.pylori del tratamiento con bismuto-metronidazol-amoxicilina por 14 días en niños con enfermedad ácido péptica .
  
- 2.- Determinar la efectividad en la erradicación de H.pylori del tratamiento con omeprazole-amoxicilina por 14 días en niños con enfermedad ácido péptica .
  
- 3.- Comparar la frecuencia y severidad de los efectos adversos en ambos tratamientos.

## DISEÑO

**ENSAYO CLINICO CONTROLADO, ALEATORIO, CONCURRENTENTE, CIEGO  
SIMPLE, EN PARALELO**

### ESTRATEGIAS DEL DISEÑO

#### Aleatorización

Se realizó asignación aleatoria fija por el método de bloques (de 4). De acuerdo al tamaño de cada bloque se obtuvieron 6 posibles combinaciones: AABB, ABAB, BAAB, BBAA, BABA, ABBA; cada una de estas combinaciones se selecciono al azar a través de una tabla de números aleatorios, y los cuatro sujetos se asignaron de esta forma a los tratamientos correspondientes. La asignación se realizó una vez confirmada la infección, cubiertos los criterios de selección y firmada la carta de consentimiento informado.

#### Cegamiento

La determinación de la erradicación a las 4 semanas del término del tratamiento se realizó en forma ciega para el endoscopista, patólogo e investigador que realizaron la toma y procesamiento de las biopsias de mucosa gástrica. Se evaluó la variabilidad intraobservador para cada procedimiento de laboratorio (histología y cultivo).

#### Lugar de estudio

El estudio se realizó en el servicio de Gastroenterología y en la Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del Hospital de Pediatría del CMN SXXI. Que corresponde a un hospital de tercer nivel de atención médica y atiende a población referida de Hospitales Generales de Zona, del sur del Distrito Federal y del sureste de la República Mexicana.

#### Universo de estudio

El universo de estudio fue tomado de los pacientes pediátricos con enfermedad ácido péptica, dolor abdominal crónico recurrente que fueron referidos al servicio de Gastroenterología para su atención médica con fines diagnósticos y terapéuticos.

#### Sujetos de estudio

Pacientes pediátricos con enfermedad ácido péptica (gastritis, ulcera gástrica, duodenal, esofagitis péptica), sometidos a endoscopia de tubo digestivo alto, infectados por H.pylori, que cumplieron con los criterios de selección.

## **CRITERIOS DE SELECCION**

### Criterios de Inclusión

Edad: 6 a 16 años

Pacientes con enfermedad ácido péptica, dolor abdominal crónico recurrente, enfermedad por reflujo gastroesofágico sometidos a endoscopia de tubo digestivo alto, con infección por H.pylori (determinada por cultivo, y/o histología en biopsia de mucosa gástrica).

Consentimiento informado del padre o tutor.

### Criterios de no-inclusión

Pacientes que recibieron antibióticos o sales de bismuto en el último mes previo a la endoscopia.

Pacientes con infección por HIV

Pacientes con hipersensibilidad conocida a omeprazole, amoxicilina, bismuto, metronidazol.

### Criterios de eliminación

Incumplimiento al tratamiento inferior al 65 %

Pacientes con manifestaciones de intolerancia grave al tratamiento: pancreatitis, crisis convulsivas, daño hepático, renal y diarrea por más de 3 días.

Pacientes que durante el seguimiento reciban otro antibiótico por algún proceso intercurrente.

## DEFINICION DE VARIABLES

### Variables Independientes

Tratamiento A : Amoxicilina, bismuto, metronidazol por 14 días.

Tratamiento B : Omeprazole, amoxicilina por 14 días.

### Variables Dependientes

Erradicación de Helicobacter pylori

Efectos colaterales

### Variables de Confusión

Edad

Adherencia al tratamiento

## **DROGAS, POSOLOGIA Y DURACION DEL TRATAMIENTO**

### Presentación

Amoxicilina : cápsulas 500 mg, suspensión 250 y 500mg por cada 5ml, frasco con polvo para hacer 60 ml de suspensión.

Bismuto : subsalicilato de bismuto tabletas 262 mg, suspensión 1.753g en 100 ml, 285 mg en 5 ml.

Metronidazol : tabletas 250 mg, suspensión oral en cada 5ml contiene 125mg en frasco 120 ml.

### Omeprazole

Cápsula con gránulos de capa enterica 20 mg.

Fraccionada en sobres.

### Posología

#### Tratamiento A :

Amoxicilina 40 mg/kg/día por vía oral dividida en 3 dosis, cada 8h por 14 días.

Bismuto 260 mg 3 veces al día, 7.5ml de suspensión en menores de 10 años y 520mg 1 tableta en mayores de 10 años, antes de los alimentos por 14 días.

Metronidazol 30 mg/kg/día en 3 dosis vía oral en suspensión ó tabletas por 14 días.

Tratamiento B :

Omeprazole 40 mg/1.73 m<sup>2</sup>/día, 1 dosis nocturna por vía oral por 14 días.

amoxicilina 40mg/kg/día fraccionado en 3 dosis por 14 días.

Causas de suspensión prematura del tratamiento

Aparición de efectos adversos graves:

Pancreatitis, crisis convulsivas, daño hepático, daño renal, diarrea por más de 3 días.

Reacciones de hipersensibilidad

No entrarán al análisis de efectividad en la erradicación

Cuando hayan recibido en forma concomitante otros antibióticos

Los pacientes con incumplimiento menor al 65 %

Perdida de datos esenciales imposibles de recuperar

Violaciones a los criterios de selección, confusión dosis o asignación.

## DEFINICION DE VARIABLES

Efectividad en la erradicación de H.pylori

Se consideró cuando a las cuatro semanas posterior al término del tratamiento al someterse a nueva endoscopia con toma de biopsia gástrica no se detecto al Helicobacter por histología y cultivo.

Efectos colaterales

Se registraron por medio de interrogatorio, a la mitad del tratamiento y al final del mismo. Se anexa cuestionario.

Adherencia al tratamiento

Esta se verificó mediante el interrogatorio e identificación del número de pastillas a la mitad y al final del tratamiento en su cita de control por la consulta externa de Gastroenterología.

Se considero enfermedad ácido péptica :

Cuando el paciente presentó un cuadro clínico caracterizado por pirosis, nausea, dolor abdominal, vómito, sangrado de tubo digestivo, plenitud postprandial, irritabilidad, síndrome anémico, falla para crecer.

Apariencia endoscópica de la mucosa gástrica con engrosamiento de pliegues, eritema, úlceras, erosiones, sangrado ó nodulaciones.

Con el estudio histopatológico se clasifico : gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, esofagitis péptica.

Se considero Dolor abdominal crónico recurrente:

Cuando el paciente presento dolor abdominal en episodios recurrentes de más de 3 meses de duración, que interfiriera con sus actividades y que no tuviera una etiología determinada después del estudio convencional. ( Criterios de Apley).

Identificación histologica de H.pylori

Presencia de estructuras bacterianas, basofílicas, de 3-5 u, de forma espiral o angulada. En la capa de moco gástrico ó en la interfase entre célula y célula. Con tincion de hematoxicilina y eosina, y/ó tinción de plata. (46)

Se consideró cultivo positivo :

Cuando se observo desarrollo en medio selectivo, en atmósfera microaerofílica (5% de CO<sub>2</sub>), colonias de gram- de forma espiral. Positivas para la producción de ureasa, catalasa y oxidasa.



## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se describe cada una de las variables por medio de frecuencias simples, medidas de resumen .

Se compararon los grupos de acuerdo a la escala de medición de cada variable. Para las variables de razón se utilizara t student, para las nominales  $\chi^2$ , prueba exacta de fisher.

Se realizó análisis estratificado para las variables de confusión con la prueba  $\chi^2$  de Mantel - Haenszel.

## DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

De los niños con enfermedad ácido péptica sometidos a endoscopia de tubo digestivo superior (la cual se realizó bajo sedación con midazolam 0.2mg/kg/IV dosis única, máximo 5mg dosis total) se tomaron 4 biopsias de mucosa gástrica. Dos de antro a 3 cm del píloro, 2 de cuerpo (curvatura mayor). De éstas 1 biopsia de antro y 1 de cuerpo se enviaron a patología en donde se realizó estudio histopatológico. La otra biopsia de antro y cuerpo se cultivó en medio selectivo para su aislamiento (48)

De los pacientes con enfermedad ácido péptica en los que se corroboró la infección por Helicobacter pylori por histología y/o cultivo, se asignaron en forma aleatoria por bloques de 4 a los 2 esquemas de tratamiento.

Se realizó una semana después del inicio del tratamiento interrogatorio para determinar los efectos adversos al tratamiento y verificar adherencia al tratamiento, a las 4 semanas del término del tratamiento se realizó nueva endoscopia de control bajo las condiciones referidas anteriormente; con la toma de biopsias gástricas. La respuesta al tratamiento se evaluó en forma cegada para el patólogo y el investigador que realizó el cultivo.

Se registró la información sociodemográfica, cuadro clínico, descripción de efectos adversos en hoja de captación de datos que se anexa.

## HOJA DE CAPTACION DE DATOS

### INFORMACION SOCIODEMOGRAFICA

Nombre  
|Edad ----- años  
Sexo 1 masculino 2 femenino  
Lugar de origen ----- Entidad federativa  
Nivel socioeconómico 1 bueno 2 regular 3 malo

### INFORMACION CLINICA

Dx clínico : 1 Sx. ácido péptico 2 ERGE  
Manifestaciones clínicas  
Tiempo de evolución del padecimiento ----- días  
Tratamientos previos recibidos  
1 bloqueadores H2, 2 antibióticos 3 citoprotectores mucosa  
Tratamientos concurrentes  
-----.

Persistencia de sintomatología después del tratamiento

Sí, No.

Hallazgos endoscópicos al momento del Diagnostico y alas 4 semanas del término:

Mucosa gástrica normal, erosiones, ulceraciones, eritema, sangrado, nodulaciones, engrosamiento de pliegues.

### INFORMACION PARACLINICA

Resultado del cultivo al momento del diagnostico y a las 4 semanas del término del tratamiento.

Positivo, negativo

Hallazgos histológicos

Tipo de infiltrado inflamatorio, grado de inflamación.

Presencia o ausencia de Helicobacter pylori, al inicio del tratamiento y a las 4 semanas del término del mismo.

Adherencia al tratamiento

Porcentaje de cumplimiento del tratamiento.

Efectos colaterales

Se realizó un cuestionario a la mitad del tratamiento y al término del mismo. Se anexa.

## ANEXO 1

### CUESTIONARIO PARA DETERMINAR NIVEL SOCIOECONOMICO

- 1.- Material del piso de la vivienda
- 2.- Disponibilidad de agua potable
- 3.- Forma de eliminación de excretas
- 4.- Número de personas por habitación en la vivienda
- 5.- Escolaridad del jefe de la vivienda

#### ESCALAS

##### VIVIENDA

|                            |                            |                                       |                     |
|----------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------|
| Material piso              | Bueno 2<br>recubrimiento   | regular 1<br>cemento                  | malo 1<br>tierra    |
| Agua potable               | intradomiciliaria          | dentro del<br>vecindario<br>o terreno | hidrante<br>publico |
| Eliminación de<br>excretas | drenaje                    | letrina                               | fecalismo           |
| Nivel de<br>hacinamiento   | 1.5 personas por<br>cuarto | 1.6 a 3.5                             | 3.6 y más           |

##### ESCOLARIDAD

Buena (7 o más años)  
Regular (4 a 6 años)  
Malo (hasta 3 años)

##### NIVEL SOCIOECONOMICO

Bueno 5 - 8,      regular 2 - 4,      malo 0 - 1

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACION CLINICA

México D.F. a de 199

Departamento de Gastroenterología del Hospital de Pediatría

Por medio de la presente autorizo que mi participe en el proyecto de investigación registrado ante el Comité de Investigación con el número

El objetivo del estudio es determinar la respuesta a dos tratamientos distintos, para combatir la infección del estomago causada por la bacteria H.pylori. Se me ha explicado que su participación consistirá en :

La realización de endoscopia alta de tubo digestivo al inicio y 4 semanas posterior al término del tratamiento, durante las cuales se le tomaran 4 muestras. De confirmarse la infección por esta bacteria recibirá al uno de dos tratamientos.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de su participación.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para su tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plante acerca de los procedimientos que se llevaran acabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o su tratamiento. Entiendo que conservo el derecho de retirar a mí representado (a) del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del IMSS. El investigador principal ha dado seguridades de que no se identificara a mi representado (a) en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga en el estudio., aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a su permanencia en el mismo.

Nombre y firma tutor

Nombre y firma del Investigador

-----

-----

Testigo

-----

-----

ANEXO 3

CUESTIONARIO PARA LA DETERMINACION DE EFECTOS COLATERALES

SIGNOS

Diarrea : se considerará cuando se presenten tres o más evacuaciones en 24h.

|                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| Ausencia de diarrea                | 0   |
| Leve : 3 a 6 eventos en 24h.       | 1   |
| Moderada : 6 a 10 eventos en 24h.  | 2   |
| Severa : más de 10 eventos en 24h. | 3   |
| Duración : número de días.         | --- |

Vómito : salida forzada del contenido del estomago a través de la boca.

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| ningún episodio de vómito           | 0 |
| De 1 a 3 episodios de vómito en 24h | 1 |
| De 4 a 6 episodios de vómito en 24h | 2 |
| Más de 6 episodios de vómito en 24h | 3 |
| Duración: número días.              |   |

Exantema : aparición de finas máculas o papulas eritematosas inicialmente en tronco con diseminación periférica posterior.

|  |     |
|--|-----|
| Presencia  | 1   |
| Ausencia   | 2   |
| Duración   | --- |
| Descripción: localización, lesiones primarias, lesiones secundarias. |     |

Glositis : eritema en lengua, acompañado de áreas de exfoliación, fisuras.

|              |   |
|--------------|---|
| Si           | 1 |
| No           | 2 |
| Descripción. |   |

Vulvitis : eritema vulvar, edema, hipersensibilidad, huellas de rascado, disuria.

|             |   |
|-------------|---|
| si          | 1 |
| no          | 2 |
| Descripción |   |

Prurito : se considerara cuando se observen en piel huellas de rascado (costras hemáticas, eritema).

Descripción.

Síntomas

Debido al carácter subjetivo y a que están influidos por múltiples variables se medirán utilizando una escala análogo visual.

Dolor abdominal

La intensidad se determinará con la escala análogo-visual

Duración se medirá en minutos ----

Se cuantificara el número de episodios al día. ----

Cefalea : dolor de cabeza  
 Intensidad escala análogo visual -----  
 Duración minutos -----  
 Número de episodios al día -----

Nausea :  
 se definirá como la sensación de asco, vómito inminente, acompañada de incremento en la salivación, sudoración, aumento de la frecuencia cardiaca, cambio en el ritmo respiratorio.  
 Intensidad mediante escala análogo-visual -----  
 Duración número de días -----  
 Frecuencia : número de episodios en 24h -----

Pirosis :  
 se definirá como la sensación de quemadura subesternal que asciende por el tórax.  
 Si 1  
 No 2

Por convención, la probabilidad de que una reacción adversa esté asociada con la administración de un medicamento se clasificara:

Probada:  
 Una reacción que demuestre una relación temporal razonable después de la administración del medicamento; improbable de ser atribuible a la enfermedad del paciente; se confirma mediante la mejoría al suspender el medicamento.

Probable  
 Una reacción que muestra relación temporal razonable después de la administración del medicamento; muestra un patrón de respuesta conocido; que pudiera explicarse por enfermedades concomitantes. La información acerca de la suspensión del fármaco no es clara.

Posible:  
 Una reacción que muestra una relación temporal razonable, que puede o no seguir un patrón de respuesta conocido; pero que se puede explicar por las características del estado clínico del paciente.

Dudosa :  
 El evento está más probablemente relacionado a otros factores que al medicamento implicado.

Escala de probabilidad de las reacciones adversas a medicamentos.  
 si no se sabe

1. ¿Existe evidencia previa  
 concluyente sobre la reac-  
 ción ? + 1 0 0

|  |     |    |   |
|--|-----|----|---|
| 2.¿Apareció la reacción adversa después de que se administro el medicamento?   | + 1 | 0  | 0 |
| 3.¿Ocurrió mejoría dela reacción adversa cuando se suspendio el medicamento o cuando se adm. un antagonista específico ? | +1  | 0  | 0 |
| 4.¿Reaparecio la reacción adversa cuando se adm. el medicamento  | +2  | -1 | 0 |
| 5.¿Existen causas alternativas que pudieran causar esta reacción?  | -1  | +2 | 0 |
| 6.¿Ocurrio la reacción después de administrar el placebo?  | -1  | +1 | 0 |
| 7.¿Se demostró la presencia del medicamento en los fluidos corporales en concentraciones tóxicas?                        | +1  | 0  |   |
| 8.¿Ocurrio variación en la gravedad cuando se vario la dosis del medicamento?  | +1  | 0  | 0 |
| 9.¿Ha experimentado el paciente una reacción similar a exposiciones previas?   | +1  | 0  | 0 |
| 10¿Se ha confirmado la reacción adversa mediante alguna evidencia objetiva ?   | +1  | 0  | 0 |

Puntaje total  
Definitiva +9  
Probable 5 a 9  
Posible 1 a 4  
Dudosa 0 a 1

## RESULTADOS

De 200 pacientes referidos al servicio de Gastroenterología Pediátrica para endoscopia de tubo digestivo superior por dolor abdominal crónico recurrente, enfermedad ácido péptica, sangrado de tubo digestivo superior y enfermedad por reflujo gastroesofágico. Cumplieron los criterios de selección 50 pacientes. Quedando 25 pacientes por grupo después de la asignación aleatoria. El promedio de edad para el grupo A fue de 10 años DS (+/- 3.74), para el grupo B de 10.7 años DS ( 3.75+/-) p =0.08 En el grupo A, 13 pacientes del sexo masculino (52%), 12 del sexo femenino (48%). En el grupo B 12 del sexo masculino (48%), 13 niñas (52%) p = 0.779. Respecto al lugar de origen en el grupo A 20 pacientes fueron del D.F. (80%), 3 del estado de Morelos (12%), 1 de Chiapas (4%) y 1 del estado de México (4%). En el grupo B 23 pacientes radicaban en el D.F. (92%), 1 en el estado de Morelos (4%) y 1 en Chiapas (4%) p =0.75 El nivel socioeconómico en las familias de los pacientes de acuerdo a la escala sociodemografica de Muñoz, en el grupo A fue buena en 15 (60%), regular en 7 (28%) y malo en 3 (12%). En el grupo B el nivel socioeconómico fue bueno 14 (56%), regular en 11 (44%), malo en 1 (4%) p= 0.36 TABLA 1. El cuadro clínico por el cual fueron referidos a endoscopia en el grupo A fue dolor abdominal crónico recurrente (criterios de Apley 48) en 19 pacientes (76%), en 17 pacientes (70.8%) del grupo B, enfermedad ácido péptica (dolor abdominal recurrente de localización epigástrica, que incluso se presenta durante la noche, plenitud postprandial, vómito, náusea, pirosis, agruras, anorexia,

irritabilidad, fatiga) en 3 pacientes (12%) del grupo A y 3 pacientes (12%) del grupo B. Sangrado de tubo digestivo alto (hematemesis ó melena) en 3 pacientes (12%) del grupo A y 3 pacientes (12%) del grupo B y con enfermedad por reflujo gastroesofágico (pirosis, disfagia, regurgitaciones, irritabilidad, desnutrición, anemia, falla para ganar peso) en 2 pacientes del grupo B ( $p= 0.93$ ) (TABLA 2). Los hallazgos endoscopicos en la endoscopia inicial fueron: esofagitis leve G1 (Clasificación de Savary Miller 49) En 17 pacientes (68%) del grupo A y en 18 pacientes (75%) del grupo B. Esofagitis grado II en 3(12%) del grupo A, y en 2 (8%) del grupo B y esófago normal en 5 pacientes (20%) del grupo A y en 4 (16%) del grupo B ( $p. 0.85$ ) En él estómago en la zona del cuerpo se encontraron datos inespecíficos sugestivos de inflamación (eritema, congestión, friabilidad, pliegues gástricos engrosados. Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal(50)) en 6 pacientes (24%) del grupo A, en 9 (37.5%) del grupo B, datos de hemorragia (petequias, hemorragia submucosa) en 2 pacientes (8%) del grupo A y en 2 pacientes (8%) del grupo B, erosiones en 1 paciente (4%) del grupo B, cuerpo normal en 17 pacientes (68%) del grupo A y 13 (54%) del grupo B ( $p= 0.85$ ) (TABLA 3). En la zona del antro gástrico se encontraron alteraciones inespecíficas en 18 (72%) del grupo A y 13 (52%) del grupo B, gastritis nodular en 6 (24%) del grupo A y 11 (44%) del grupo B ( $p. 0.30$ )

En duodeno se encontró mucosa normal en 13 (52%) del grupo A y en 8 (32%) del grupo B, alteraciones inespecíficas en 10 (40%) del grupo A y 14 (56%) del grupo B, mucosa nodular en 2 (8%) del grupo A y en 3 (12%) del grupo B ( $p = 0.26$ ) (TABLA 4). Los hallazgos

histopatológicos iniciales fueron: esófago normal en 15 (60%) del grupo A, en 17 (68%) del grupo B, esofagitis crónica leve inespecífica 7(28%) del grupo A y en 5 (20%) del grupo B, esofagitis péptica en 3 (12%) del grupo A y en 3 (12%) del grupo B ( $p = 0.63$ ). En estómago en la biopsia de cuerpo se encontró de acuerdo a la clasificación histopatológica (46): Normal en 4(16%) del grupo A en 4 (16%) del grupo B, gastritis crónica activa en 2 (8%) del grupo A, en 1 (4%) del grupo B, gastritis crónica inactiva en 6 (24%) del grupo A y en 5 (20%) del grupo B. Gastritis folicular en 13 (52%) del grupo A y en 15 (60%) del grupo B ( $p = 0.90$ ). TABLA 5. En el cultivo de las biopsias gástricas se aisló Hp en 14 pacientes del grupo A (56%), y en 14 pacientes del grupo B, la identificación histológica fue positiva para demostrar colonización por Hp en 25 pacientes (100%) del grupo A y 21 (84%) del grupo B. Se encontró cultivo e histología positivos en el 48% de los casos (14 pacientes del grupo A (56%) y 10 pacientes (40%) del grupo B), cultivo y/o histología positivos en el 100% de los casos en ambos grupos.

No se encontraron diferencias significativas en la edad, sexo, lugar de origen, nivel socioeconómico, cuadro clínico, hallazgos endoscópicos, hallazgos histopatológicos en ambos grupos de estudio previos al inicio de ambos tratamientos.

La adherencia al tratamiento fue del 94% en el grupo A, del 98% en el grupo B ( $p = 0.83$ ) (determinado mediante el interrogatorio a los padres del menor y el conteo del número de pastillas a la mitad y al final del tratamiento).

Cuatro semanas después del término del tratamiento se realizó nueva endoscopia encontrando: esófago normal en 3 pacientes (12%) del grupo A, en 4 (16%) del grupo B, esofagitis leve G1 en 20 (80%) del grupo A y en 18 (72%) del grupo B, esofagitis grado II en 2 (8%) del grupo A y en 4 (16%) del grupo B ( $p = 0.79$ ). En estomago en la región del cuerpo se observó normal en 18 (72%) del grupo A y en 14 (56%) del grupo B, con alteraciones inespecificas en 5 (20%) del grupo A y en 10 (40%) del grupo B, hemorragia en 2 (8%) del grupo A y en 1 (4%) del grupo B ( $p = 0.51$ ). El antro gástrico se observó normal en 3 (12%) del grupo A y en 2 (8%) del grupo B, alteraciones inespecificas en 17(68%) del grupo A y en 8 (32%) del grupo B ( $p = 0.007$ ). El duodeno se encontró normal en 14 (56%) del grupo A y en 12 (48%) del grupo B, duodenitis leve inespecifica en 9(36%) en el grupo A y en 12 (48%) del grupo B, duodenitis nodular en 2 (8%) del grupo A y en 1 (4%) del grupo B. ( $p = 0.63$ ) TABLA 5. En la comparación de los hallazgos endoscópicos posterior al tratamiento entre los grupos A y B no se observaron diferencias significativas en esófago, cuerpo y duodeno, solo en la región del antro se observó una frecuencia significativamente mayor de gastritis nodular en el grupo B ( $p=0.007$ ).

Los hallazgos histológicos posterior al tratamiento fueron: esófago normal en 16 (64%) del grupo A y 20 (80%) del grupo B, esofagitis inespecifica en 2(8%) del grupo A y 1 (4%) del grupo B, esofagitis péptica en 7(28%) del grupo A y 4 (16%) del grupo B ( $p=0.45$ ). El estómago en la región del cuerpo se observó normal en 8(32%) del grupo A y en 4 (16%) del grupo B, gastritis crónica activa en 5 (20%) del grupo A y en 11 (44%) del grupo B, gastritis

crónica inactiva en 10 (40%) del grupo A y en 9 (36%) del grupo B, gastritis folicular en 1 paciente (4%) en ambos grupos y gastritis atrófica en 1 (4%) del grupo A. ( $p=0.47$ ). En la región del antro fue normal en 2 (8%) del grupo A y en 4 (16%) del grupo B, gastritis crónica inactiva en 16 (64%) del grupo A y en 4 (16%) del grupo B, gastritis crónica activa en 2 (8%) del grupo A y en 10 (40%) del grupo B, gastritis folicular en 5 (20%) del grupo A y en 6 (24%) del grupo B y gastritis atrófica en 1 (4%) del grupo B. ( $p =$  ). El duodeno normal en 15 (60%) del grupo A y 18 (72%) del grupo B, duodenitis leve inespecífica en 10 (40%) del grupo A y en 7 (28%) del grupo B ( $p=0.37$ ). No se encontraron diferencias significativas posterior al tratamiento en la comparación entre los grupos en la histología de esófago, cuerpo, antro y duodeno. TABLA 6

Respecto al cuadro clínico de ingreso, a las 4 semanas posteriores al término del tratamiento se encontraron asintomáticos 16 pacientes (64%) del grupo A y 11 (44%) del grupo B, con importante mejoría 9 (36%) del grupo A y con persistencia de los síntomas en 13 pacientes (52%) del grupo B ( $p= 0.00057$ ) TABLA 7.

Se logró erradicación (eliminación de la bacteria 4 semanas posteriores al término del tratamiento) en 18 pacientes (72%) del grupo A y en 12 (48%) del grupo B, quedando aún con colonización por Hp 7 pacientes (28%) del grupo A y 13 pacientes (52%) del grupo B. ( $p= 0.08$ ) FIG 1. Aún cuando la diferencia no fue significativa si hubo mayor frecuencia de erradicación con el tratamiento A.

Se presentaron efectos colaterales con los esquemas de tratamiento empleados en 8 pacientes (32%) del grupo A y en 1 paciente (4%) del grupo B. ( $p= 0.0116$ ) FIG 2. Los efectos

colaterales que se registraron fueron diarrea en 5 pacientes (20%), dolor abdominal tipo cólico en 4 pacientes (16%), náusea persistente en 2 (8%), glositis en 1 (4%) del grupo A y solo en 1 paciente del grupo B (4%) desarrolló cefalea. Hubo necesidad de manejar dieta astringente, utilizar antiespasmódicos, y espaciar las dosis de los medicamentos, darlos posterior a la ingesta de los alimentos, visitas más frecuentes al hospital para poder continuar con el esquema de tratamiento, sin embargo ninguno de los efectos adversos fue tan severo que se tuviera que suspender el tratamiento.

Se analizó el efecto de la erradicación en toda la población independientemente del esquema de tratamiento recibido. Se encontró: erradicación en 30 pacientes; en 20 casos hubo persistencia de la bacteria. La evolución clínica mostró remisión del cuadro en el 70% de los pacientes erradicados Vs 4 (20%) de los pacientes que no lograron erradicación. Mejoría en el 16.6% del grupo que erradicaron Vs 40% del grupo no erradicado y tuvieron persistencia del mismo cuadro clínico 13.3% del grupo que erradico Vs 40% del grupo no erradicado ( $p= 0.044$ ). Demostrando franca mejoría en el cuadro clínico en los pacientes que lograron la erradicación de la bacteria (TABLA 8). El cumplimiento en el tratamiento para los pacientes que erradicaron fue 96 % Vs 94.5% para el grupo que no erradico.

Respecto a la histología antes y después del tratamiento se encontró: en las biopsias de antro del grupo que erradico 4 pacientes con gastritis aguda (13.3%), 12 con gastritis crónica

activa (40%), 14 con gastritis folicular (46.6%) antes del tratamiento y posterior a este antro normal en 5 pacientes (16.6%), gastritis crónica inactiva en 22 (73.3%), 1(3.3%) con gastritis crónica activa, gastritis folicular en 2 (6.6%), ( $p= 000001$ ) . Estas diferencias significativas en la histología posterior al tratamiento entre los pacientes que lograron la erradicación de la bacteria .Observando menor grado de inflamación en el grupo de pacientes que logro la erradicación. (TABLA 9). De los 20 pacientes que no erradicaron se encontró antes del tratamiento: 1(3.3%) paciente con gastritis crónica inactiva, 10 (50%) con gastritis crónica activa, 9(45%) con gastritis folicular. Después del tratamiento 4(20%) con gastritis crónica inactiva, 8(40%) con gastritis crónica activa y 7(35%) con gastritis folicular.( $P=0.325$ ). No se encontraron en cambio diferencias significativas en la histología antes y del tratamiento en el grupo de pacientes que no lograron la erradicación (persistencia del mismo grado de inflamación). (TABLA 10).

## DISCUSION

En contraste con las recomendaciones existentes para pacientes adultos, no existe un consenso para el tratamiento de niños con enfermedad gastroduodenal asociada con *Helicobacter pylori*. Diversos autores (51 - 54), recomiendan iniciar tratamiento anti-*Helicobacter* en los niños infectados con síntomas clínicos ó complicaciones resultado de la infección gástrica. Considerando que el tratamiento con antagonistas de receptores H2 exclusivamente promueven una mejoría inicial (80%) en niños infectados con Hp.), pero tienen una alta tasa de recurrencia de sintomatología (68%) en los primeros 2 años . (55).

No se dispone en niños de un esquema terapéutico idóneo para la erradicación de Hp, porque en los reportados hay fallas al tratamiento y también importantes efectos colaterales (53). Las tasas más altas de erradicación con mono-terapia logran solo el 20 - 23% de erradicación, las terapias duales erradican un 55% de los casos (56). Los mejores resultados obtenidos en pacientes adultos son con la triple terapia de antibióticos ó con la terapia combinada de un antiácido (inhibidor de la bomba de protones + antibiótico) 94%. (56,57).

En el presente estudio se determinó la efectividad de dos esquemas de tratamiento en la erradicación de Hp. En niños con enfermedad gastroduodenal. La población estudiada fue similar a la reportada en la literatura mundial. Se encontró una prevalencia de la infección por Hp del 25% en los niños referidos a endoscopia de

tubo digestivo superior por dolor abdominal crónico recurrente y enfermedad ácido-peptica, similar a lo reportado por Mahony (58) en Irlanda (26%), Prieto 33% (54) en España, Drumm (59) en Alemania. El promedio de edad en nuestra población 10 años, es el descrito como mayor frecuencia para dolor abdominal crónico recurrente en la literatura mundial. (58,60).

Las características clínicas y sociodemográficas de nuestra población (edad, sexo, lugar de origen, nivel socioeconómico, sintomatología) fueron similares en ambos grupos (no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, entre ambos grupos de estudio lo cual permitió la comparabilidad entre los mismos.

Los hallazgos endoscópicos encontrados: esófago normal ó esofagitis leve en el 88% de la población, anomalías endoscópicas en el 100% de los pacientes en estómago, gastritis antral nodular en el 34% fue similar a lo descrito como hallazgos característicos de la infección por Hp en la población pediátrica (58, 61, 62), sin diferencias significativas en la distribución en ambos grupos. En la histología predominó la gastritis crónica activa 48% y gastritis folicular en el 42% de la población de ambos grupos, lo cual se describe como la respuesta histológica a la infección en niños (58, 61, 62).

La comparación de la triple terapia (grupo A) vs antiácido + antibiótico (grupo B) fue evaluada en este estudio por primera vez en la población pediátrica. Los resultados encontrados respecto al éxito en la erradicación indican que la triple terapia (bismuto, metronidazol, amoxicilina) logra una mayor erradicación (72%) que la terapia con Omeprazole- amoxicilina (48%). Sin embargo con una alta frecuencia de efectos adversos 32% vs 4%.

La falta de significancia estadística en la tasa de erradicación entre ambos esquemas de erradicación, se debe en parte al tamaño de muestra analizado (25 pacientes por grupo). Ya que de acuerdo al 24% de las diferencias encontradas entre ambos, el poder de la muestra analizada es del 42.5%. Sin embargo si se considera el riesgo relativo encontrado de 1.5 IC 95% (0.93 - 2.41) aún cuando se aumentara el tamaño de la muestra el mayor beneficio que se obtendría con la triple terapia sería de 2.41 sobre la terapia doble (grupo B). Este aumento en el tamaño de la muestra obligadamente se acompañaría de una presentación hasta del 59.3% de efectos adversos con la triple terapia. Pudiendo presentarse con esto efectos colaterales más graves reportados en la literatura para estos medicamentos (pancreatitis, nefritis intersticial, colitis pseudomembranosa etc) Ya que la frecuencia de efectos adversos en el grupo A con la triple terapia fue significativamente mayor que el grupo B ( $p = 0.0116$ ), no se justifica continuar con estos esquemas de tratamiento.

Se requiere por lo anterior de nuevos ensayos terapéuticos con nuevos esquemas que ofrezcan una mayor tasa de erradicación con menor frecuencia de efectos adversos.

Respecto a la erradicación independientemente del esquema de tratamiento empleado los pacientes que tuvieron éxito evolucionaron con mejoría significativa en el cuadro clínico: sintomatología antes y después del tratamiento, en comparación con los pacientes que tuvieron falla en la erradicación ( $P=0.00234$ ). La respuesta en la histología para los pacientes con éxito en la erradicación también mostró mejoría significativa en las alteraciones de las

biopsias de antro (severidad inflamación gástrica) cuando se compararon antes y después del tratamiento  $P = 0.000001$ . No así para los pacientes con falla en la erradicación. Estas observaciones también son reportadas por otros autores (Casswall T-H. 63), demostrando alivio de los síntomas después de la erradicación de la bacteria. Y mejoría del daño histológico. (Huang F-C. 65). El seguimiento a largo plazo demuestra una tasa de reinfección en niños de 2.4% anual por paciente. (Kato S 66). Lo cual apoya la necesidad de erradicar al H.pylori. Actualmente se han publicado nuevos esquemas terapéuticos con un inhibidor de bomba de protones y dos antibióticos (claritromicina y metronidazol) que logran tasas de erradicación superiores, de 87 - 90% (63,64), con un 13% de efectos adversos, generalmente leves. Y se propone la realización de endoscopia con toma de biopsias solo al diagnóstico, determinando la erradicación por métodos no invasivos como la prueba de aliento con urea marcada con C13. Y realizar nueva endoscopia solo en pacientes con falla para erradicar para la realización de cultivos y determinar la sensibilidad y resistencia a antibióticos de la bacteria.(63).

Nosotros sugerimos que los niños con dolor abdominal crónico recurrente y enfermedad ácido péptica en los que se demuestre gastritis inducida por H.pylori se debe dar tratamiento de erradicación, con un estrecho monitoreo.

## POBLACION POR GRUPOS

|                             | <b>GRUPO A</b> | <b>GRUPO B</b> |
|-----------------------------|----------------|----------------|
| <b>EDAD</b>                 | 10 (+/-3.74)   | 10 (+/-3.75)   |
| <b>SEXO</b>                 |                |                |
| FEMENINO                    | 13             | 12             |
| MASCULINO                   | 12             | 13             |
| <b>ORIGEN</b>               |                |                |
| D.F.                        | 20 (80%)       | 23 (92%)       |
| CHIAPAS                     | 1 (4%)         | 1 (4%)         |
| MORELOS                     | 3 (12%)        | 1 (4%)         |
| EDG. MEXICO                 | 1 (4%)         |                |
| <b>NIVEL SOCIOECONOMICO</b> |                |                |
| BUENO                       | 15             | 14             |
| REGULAR                     | 7              | 11             |
| MALO                        | 3              | 1              |

**TABLA 1**

## CUADRO CLINICO<sub>1</sub>

| INDICACION         | GRUPO A  | GRUPO B    |
|--------------------|----------|------------|
| DOLOR ABDOMINAL    | 19 (76%) | 17 (70.8%) |
| RENE ACIDO PEPTICA | 3 (12%)  | 3 (12.5%)  |
| SIDA               | 3 (12%)  | 3 (12.5%)  |
| ERGE               |          | 1 (4.2%)   |

P = 0.93

**TABLA 2**

## ENDOSCOPIA INICIAL

| ESOFAGO                    | GRUPO A  | GRUPO B  | P =      |
|----------------------------|----------|----------|----------|
| NORMAL                     | 5 (20%)  | 4 (16%)  |          |
| ESOFAGITIS GI              | 17 (68%) | 18 (75%) |          |
| ESOFAGITIS GII             | 3 (12%)  | 2 (8%)   | P = 0.85 |
| CUERPO                     |          |          |          |
| NORMAL                     | 17 (68%) | 13 (52%) |          |
| ALTERACIONES INESPECIFICAS | 6 (24%)  | 9 (36%)  |          |
| EROSIONES                  |          | 1 (4%)   |          |
| HEMORRAGIA                 | 2 (8%)   | 2 (8%)   | P = 0.85 |
| ANTRIO                     |          |          |          |
| ALTERACIONES INESPECIFICAS | 18 (72%) | 13 (52%) |          |
| HEMORRAGIA                 | 1 (4%)   | 1 (4%)   |          |
| GASTRITIS NODULAR          | 6 (24%)  | 11 (44%) | P = 0.30 |
| DUODENO                    |          |          |          |
| NORMAL                     | 13 (52%) | 8 (32%)  |          |
| ALTERACIONES INESPECIFICAS | 10 (40%) | 14 (56%) |          |
| DUODENITIS NODULAR         | 2 (8%)   | 3 (12%)  | P = 0.26 |

TABLA 3

# HISTOPATOLOGIA INICIAL

|                            | GRUPO A  | GRUPO B  | P =      |
|----------------------------|----------|----------|----------|
| <b>ESOFAGO</b>             |          |          |          |
| NORMAL                     | 15 (60%) | 17 (68%) |          |
| ESOFAGITIS INESPECIFICA    | 7 (26%)  | 5 (20%)  |          |
| ESOFAGITIS PEPTICA         | 3 (12%)  | 3 (12%)  | P = 0.63 |
| <b>CUERPO</b>              |          |          |          |
| NORMAL                     | 4 (16%)  | 4 (16%)  |          |
| GASTRITIS CRONICA ACTIVA   | 2 (8%)   | 1 (4%)   |          |
| GASTRITIS CRONICA INACTIVA | 6 (24%)  | 5 (20%)  |          |
| GASTRITIS FOLICULAR        | 13 (52%) | 15 (60%) | P = 0.09 |
| <b>ANTRO</b>               |          |          |          |
| GASTRITIS AGUDA            | 1 (4%)   | 2 (8%)   |          |
| GASTRITIS CRONICA ACTIVA   | 13 (52%) | 11 (44%) |          |
| GASTRITIS CRONICA INACTIVA | 1 (4%)   | 1 (4%)   |          |
| GASTRITIS FOLICULAR        | 10 (40%) | 11 (44%) | P = 0.90 |
| <b>DUODENO</b>             |          |          |          |
| NORMAL                     | 17 (68%) | 17 (68%) |          |
| DUODENITIS INESPECIFICA    | 8 (32%)  | 6 (24%)  |          |
| DUODENITIS NODULAR         |          | 2 (8%)   | P = 0.75 |

TABLA 4

## ENDOSCOPIA POST-TRATAMIENTO

|                            | GRUPO A  | GRUPO B  | P=        |
|----------------------------|----------|----------|-----------|
| <b>ESOFAGO</b>             |          |          |           |
| NORMAL                     | 3 (12%)  | 4 (16%)  |           |
| ESOFAGITIS GI              | 20 (80%) | 18 (72%) |           |
| ESOFAGITIS GII             | 2 (8%)   | 3 (12%)  | P = 0.79  |
| <b>CUERPO</b>              |          |          |           |
| NORMAL                     | 18 (72%) | 14 (56%) |           |
| ALTERACIONES INESPECIFICAS | 5 (20%)  | 10 (40%) |           |
| HEMORRAGIA                 | 2 (8%)   | 1 (4%)   | P = 0.51  |
| <b>ANTRO</b>               |          |          |           |
| NORMAL                     | 3 (12%)  | 2 (8%)   |           |
| ALTERACIONES INESPECIFICAS | 17 (68%) | 8 (32%)  |           |
| HEMORRAGIA                 | 1 (4%)   | 2 (8%)   |           |
| GASTRITIS NODULAR          | 4 (16%)  | 13 (52%) | P = 0.007 |
| <b>DUODENO</b>             |          |          |           |
| NORMAL                     | 14 (56%) | 12 (48%) |           |
| DUODENITIS INESPECIFICA    | 9 (36%)  | 12 (48%) |           |
| DUODENITIS NODULAR         | 2 (8%)   | 1 (4%)   | P = 0.63  |

**TABLA 5**

## HISTOPATOLOGIA POST-TRATAMIENTO

|                            | GRUPO A  | GRUPO B  | P =      |
|----------------------------|----------|----------|----------|
| <b>ESOFAGO</b>             |          |          |          |
| NORMAL                     | 16 (64%) | 20 (80%) |          |
| ESOFAGITIS INESPECIFICA    | 2 (8%)   | 1 (4%)   |          |
| ESOFAGITIS PEPTICA         | 7 (28%)  | 4 (16%)  | P = 0.45 |
| <b>CUERPO</b>              |          |          |          |
| NORMAL                     | 8 (32%)  | 4 (16%)  |          |
| GASTRITIS CRONICA ACTIVA   | 5 (20%)  | 11 (44%) |          |
| GASTRITIS CRONICA INACTIVA | 10 (40%) | 9 (36%)  |          |
| GASTRITIS FOLICULAR        | 1 (4%)   | 1 (4%)   |          |
| ATROFIA                    | 1 (4%)   |          | P = 0.47 |
| <b>ANTRO</b>               |          |          |          |
| NORMAL                     | 2 (8%)   | 4 (16%)  |          |
| GASTRITIS CRONICA ACTIVA   | 2 (8%)   | 10 (40%) |          |
| GASTRITIS CRONICA INACTIVA | 16 (64%) | 4 (16%)  |          |
| GASTRITIS FOLICULAR        | 5 (20%)  | 6 (24%)  |          |
| ATROFIA                    |          | 1 (4%)   | P = 0.47 |
| <b>DUODENO</b>             |          |          |          |
| NORMAL                     | 15 (60%) | 18 (72%) |          |
| DUODENITIS INESPECIFICA    | 10 (40%) | 7 (28%)  | P = 0.37 |

**TABLA 6**

# RESULTADOS

## CUADRO CLINICO

| SINTOMAS                   | GRUPO A  | GRUPO B  | P =0.00057 |
|----------------------------|----------|----------|------------|
| ASINTOMATICOS              | 16 (64%) | 11 (44%) | P=0.256    |
| MEJORIA                    | 9 (36%)  | 11 (44%) | P=0.013    |
| SIN CAMBIO                 | 0        | 13 (52%) | P=0.0001   |
| ASINTOMATICOS<br>Y MEJORIA | 25       | 12       |            |
| VS                         |          |          |            |
| SIN CAMBIO                 | 0        | 13       | P=0.0001   |

**TABLA 7**

# RESULTADOS

## CUADRO CLINICO

| SINTOMAS                   | ERRADICARON<br>N=30 | NO ERRADICARON<br>N=20 |
|----------------------------|---------------------|------------------------|
| ASINTOMATICOS Y<br>MEJORIA | 26 (86.6%)          | 12 (60%)               |
| PERSISTENCIA               | 4 (13.3%)           | 8 (40%)                |

P = 0.044 (Prueba exacta Fisher).

TABLA 8

# HISTOLOGIA

## ÉXITO ERRADICACION

| ANTRO                      | ANTES TX.  | DESPUES TX. | P = 0.000001<br>X <sup>2</sup> = 42.47 |
|----------------------------|------------|-------------|--|
| Normal                     | 0          | 5 (16.6%)   | P=0.052                                |
| Gastritis aguda            | 4 (13.3%)  | 0           | P=0.112                                |
| Gastritis crónica inactiva | 0          | 22 (73.3%)  | P= 0.0001                              |
| Gastritis crónica activa   | 12 (40%)   | 1 (3.3%)    | P=0.0001                               |
| Gastritis folicular        | 14 (46.6%) | 2 (6.6%)    | P=0.001                                |

TABLA 9

# HISTOLOGIA

## FALLA ERRADICACION

| <b>ANTRO</b>               | <b>ANTES TX.</b> | <b>DESPUES TX.</b> | <b>P= 0.325</b> |
|----------------------------|------------------|--------------------|-----------------|
| Normal                     | 0                | 0                  |                 |
| Gastritis crónica inactiva | 1 (5%)           | 4 (20%)            | P=0.182         |
| Gastritis crónica activa   | 10 (50%)         | 8 (40%)            | P=0.863         |
| Gastritis folicular        | 9 (45%)          | 7 (35%)            | P=0.848         |

TABLA 10

# ERRADICACION

GRUPO B

GRUPO A

ERRADICO

72.0%

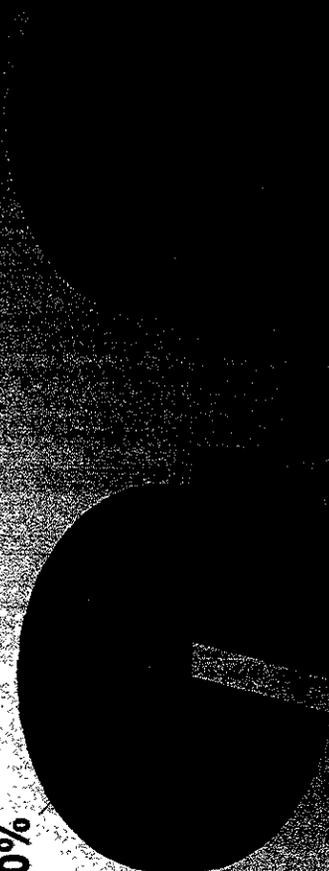


FIG. 1

# EFFECTOS COLATERALES

GRUPO A

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Sultz HA., Schlesinger. E:R:Feldman JG, Mosher WE. The epidemiology of peptic ulcer in childhood. *Am J Publ Health* 1970;60:492-498.
- 2.- Jackson R.H. Genetic studies in peptic ulcer disease in childhood *Acta Paediatr Scand* 1972;61:493-497
- 3.- O.Briend, Thomson. HLA in peptic ulcer. *Dig Dis Sci* 1979;24:314-315
- 4.- J:D:Gryboski Peptic ulcer in children. In Hyams J.S.Wyllie R. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Philadelphia W.B.Saunders 1993,p.448
- 5.- T.Boren, Per. Falk *Helicobacter pylori* binds to blood group antigens . *Scientific American* 1994;sept/oct 28-37
- 6.- M.J.Blaser. Gastric campylobacter-like organisms, gastritis, and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1987;93:371-83
- 7.- D.N.Taylor. M.Blaser. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiol Rew* 1991;13:42-59
- 8.- T.Koster J.Vandenbroucke *Helicobacter pylori*, musing from the epidemiologic armchair. *Epidemiol Infect* 1992;109:81-85
- 9.- R.V.Heatley *Helicobacter pylori* Infection and inflammation . *Scand J Gastroenterology* 1991;26 suppl 187:23-30
- 10.-T.L.Cover, M.J.Blaser. *Helicobacter pylori* and gastroduodenal disease. *Annu Rev Med* 1992;43:135-45
- 11.-Cornelius P, Dooley. Hartley.C. The Clinical Significance of *Campylobacter pylori*. *Annals Intern Med* 1988;108:70-79
- 12.-Parsonet J.Friedman G:D,Vandersteen D.P. Chang Y, Vogelmann et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *New Engl J Med* 1991;325:1127-1131
- 13.-D.G.Newell.Virulence factors of *Helicobacter pylori* *Scand J Gastroenterology* 1991;26 suppl 187:31-38
- 14.-J.Sarosiek, D.A.Peura, R.L. Guerrat, B.J.Marshall. Mucolytic effects of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterology* 1991;26 suppl 187:47-55
- 15.-J.L.Wallace. Possible Mechanisms and mediators of gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterology* 1991;26 suppl 187:65-70
- 16.-P.B.Ernst, S.Pecquet. Interactions between *Helicobacter pylori* and local mucosal immune system. *Scand J Gastroenterology* 1991;26 suppl 187:56-64
- 17.-S.D.Mills, L:A:Kurjanczyk. Antigenicity of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides. *J Clin Microbiol* 1992;30:3175-3180
- 18.-G.N.J.Tygat, T.L.Noach, A.J.Rauws. *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1991;26 suppl 187:1-8
- 19.-M.Blaser.Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced inflammation:a"slow" bacterial infection?. *Eur J Gastr Hepatol* 1992;4 suppl 1:S17'S19
- 20.-P.Sipponen, H.Hyvarien. Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 1993;28 suppl 196:3-6
- 21.-N.Figura,P.Guglielmetti, A.Rossolini. G.Cusi. Cytotoxin production by campylobacter *pylori* strains isolated from patients with chronic gastritis only. *J Clin Microbiol* 1989;27(1):225-226
- 22.-S.L.Haazell, W.B.Hennessy, T.J.Carrick, M.Ralston. L.Brady. *Campylobacter pyloridis* gastritis II.Distribution of bacteria and

associated inflammation in the gastroduodenal environment. *Am J Gastroenterol* 1987;8(4):297-301

23.-Glupczynski, Y.Burette A.. Drug therapy for *Helicobacter pylori* infection problems and pitfalls. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1545.

24.-G.D.Bell, K.U.Powell. Eradication of *Helicobacter pylori* and its effect in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993;28 suppl 196:7-11

25.-J.Valle, K.Seppla.P..Sipponen, T.Kosunen. Disappearance of gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1057-1065

26.-C.Rosioru, M.S.Glassman, Stuart H. Berezin. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990;335:1233-5

27.-D.Y.Graham, G.M.Lew, P:D:Klein, D.G.Evans. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann Intern Med* 1992;116(9):705-708

28.-G:B:Porro, F.Parente, M.Lazzaroni. Short and long term outcome of *Helicobacter pylori* resistant duodenal ulcers treated with colloidal bismuth subcitrate plus antibiotics or sucralfate alone. *Gut* 1993;34:466-469

29.-D.Israel, E.Hassall. Treatment and long-term follow-up of *Helicobacter pylori* associated duodenal ulcer disease in children.*J Pediatr* 1993;123:53-8

30.-N.Chiba, B.V.Rao, J.W.Rademaker, R.H.Hunt. Meta-Analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1992;87(12):1716-1727

31.-Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Care of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990;335:1233-5

32.-A.F.Cutler, Timothy T, Schubert. Patient factors affecting *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy *Am J Gastroenterol* 1993;4:505-509

33.-P.Malfertheiner. Compliance, adverse events and antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* treatment. *Scand J Gastroenterol* 1993;28 suppl 196:34-37

34.-C.Morain, Gilvarry. Eradication of *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1993;28 suppl 196:30-33

35.-R:H:Hunt. Hp and pH: implications for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1993;28 suppl 196:12-16

36.-Catherine C, McGowan, Timothy L, Cover, M.J.Blaser. The proton pump inhibitor omeprazole inhibits acid survival of *Helicobacter pylori* by a Urease-independent mechanism. *Gastroenterology* 1994;107:738-743

37.-R.J.Adameck, M.Wegener, J.Labenz, M.Freitag. Medium-term results of oral and intravenous omeprazole-amoxicillin *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Am J Gastroenterol* 1994;89(1):39-42.

38.-P.Ungue, P.Ekstrom. effects of combination therapy with omeprazole and an antibiotic on *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993;28 suppl 196:17-18

39.-E.Bayerdoffer. G.A.Mannes, A.Sommer.W.Hochter. Long-term follow-up after eradication of *Helicobacter pylori* with a combination of omeprazole and amoxicillin. *Scand J Gastroenterol* 1993;28 suppl 196:19-25

40.-J.Labenz, E.Gyenes. G.H.Ruhl, G.Borsch. Omeprazole plus amoxacyllin:efficacy of various treatment regimens to eradicate

- Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 1993;88(4):491-495
- 41.-B.Drum, P.Sherman, D.Chiasson, M. Karmail, E.Cutz. Treatment of campylobacter pylori associated antral gastritis in children with bismuth subsalicylate and ampicillin. J Pediatr 1988;113:908-912.
  - 42.-G.Oderda, D.Dell Olio, I.Morra, N.Ansaldi. Campylobacter pylori gastritis: long term results of treatment with amoxycillin. Arch Dis Childhood 1989;69:326-329
  - 43.-C.K.Yeung, K.H.Fu, K.Y.Yuen, W.F.Ng, T.M.Tsang. Helicobacter pylori and associated duodenal ulcer. Arch Dis Childhood 1990;65:1212-1216
  - 44.-MahoneyMJ, Wyatt JI, Littlewood JM. Management and response to treatment of Helicobacter pylori gastritis. Arch Dis Chil 1992;67:940-943
  - 45.-A.J.Cross, B.J. Marshall, R.W. McCallum Metronidazole susceptibility testing for Helicobacter pylori:Comparasob of disk, broth and agar dilution methods and their clinical relevance. J Clin Microbiol 93;31(8):1971-73
  - 46.-J.Baquera, e.rivera, a.Angeles, G.M. Ruiz-Palacios. Histologic predictors of campylobacter pylori associated gastritis Wokshop
  - 47.-Burmeister L.F. Proving the Null Hypothesis. Infect Control Hosp Epidemiol 1992;13(1):55-57
  - 48.-Apley J. The child with abdominal pains . 2<sup>nd</sup> ed. Oxford. Blackwell,1975.
  - 49.- Gastroenterol Clin North Am 1991;20:847-57.
  - 50.- Schapiro MD, C Venables, Zwiebel. Working party report by the Committee for minimal standards of terminology and documentation in Digestive Endoscopy. Am J gastroenterol 1996;91:191-216.
  - 51.- Kilbridge FM, Dahms, Czinn SJ. Campylobacter pylori associated gastritis and peptic ulcer disease in children. Am J Dis Child. 1988;142:1149-52.
  - 52.- Tolia V. Helicobacter pylori in pediatric nonulcer dyspepsia pathogen or commensal. Am J Gastroenterol 1995;90:865-8.
  - 53.- BourkeBilly, Nicola Jones, Philip Sherman. Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease in children . Pediatr Infect Dis J 1996;15:1-13.
  - 54.- G.Prieto, Isabel Polanco, Larrauri. Helicobacter pylori infection in children: clinical, endoscopic, and histologic correlations . J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992;14:420-25.
  - 55.- Mark Glassman. Helicobacter pylori infection in children. Clin Pediatr 1992;481-87.
  - 56.- Sander JO, Veldhuyzen van Zanten, Philip Sherman. Indications for treatment of Helicobacter pylori infection a systematic overview. Can Med Assoc J. 1994;150(2):189-198.
  - 57.- E.Bayerdorffer. A.Mannes, Sommer. Long-term follow-up after Eradication of Helicobacter pylori with a combination of Omeprazole and Amoxycillin. Scand J Gastroenterol 1993;28 suppl 196:19-25.
  - 58.- Mahony MJ, Wyatt JI, Littlewood JM. Management and response to treatment of Helicobacter pylori gastritis. Arch Dis Child 1992:940-43.
  - 59.- Drumm B, Sherman P, Chiasson D. Treatment of campylobacter pylori associated antral gastritis in children with bismuth subsalicylate and ampicillin. J Pediatr 1988;113:908-12.
  - 60.- Stephen C, FredorekMD, Casteel MD. The role of Helicobacter pylori in recurrent, functional abdominal pain in children. Am J Gastroenterology 1992;87(3):347-49.

- 61.- Hassall E, Diminick J. Unique features of *Helicobacter pylori* disease in children. *Dig Dis Sci* 1991;36:417-23.
- 62.- Mitchell HM, Bahane TD, Tobias V. *Helicobacter pylori* infection in children: potential clues to pathogenesis 1993;16:120-25.
- 63.- Casswall T., Alfven G., Drapinski M. One -week treatment with omeprazole, clarithromycin and metronidazole in children with *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:415-418.
- 64.- Kato S., Abukawa D., Furuyama N. *Helicobacter pylori* reinfection rates in children after eradication therapy. *Jpediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:543-546.
- 65.- Huang F-C., Chang M-H., Hsu H-Y. Long-term follow-up of duodenal ulcer in children before and after eradication of *helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:76-80.