

## Manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en la edad pediátrica

Documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)



© 2021 ERGON. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-18576-56-0

- **Gonzalo Galicia Poblet<sup>1</sup>**  
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Guadalajara.
- **Teresa Alarcón Cavero<sup>2</sup>**  
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid.
- **Natalia Alonso Pérez<sup>1</sup>**  
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla. Madrid.
- **Belén Borrell Martínez<sup>1</sup>**  
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid.
- **Gonzalo Botija Arcos<sup>1</sup>**  
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Fundación de Alcorcón. Madrid.
- **María Luz Cilleruelo Pascual<sup>1</sup>**  
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid.
- **Leticia María González Martín<sup>4</sup>**  
Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud Segovia II. Segovia.
- **Anselmo Hernández Hernández<sup>3</sup>**  
Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud de Tacoronte. Tenerife.
- **Beatriz Martínez Escribano<sup>1</sup>**  
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid.
- **Xenia Ortola Castells<sup>1</sup>**  
Servicio de Gastroenterología. Fundació Hospital de Nens de Barcelona. Pediatra de Atención Primaria. Equipo de Pediatría Padre Claret. Barcelona.
- **Jana Rizo Pascual<sup>1</sup>**  
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid.
- **Pedro Urruzuno Tellería<sup>1</sup>**  
Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
- **Ana María Vegas Álvarez<sup>1</sup>**  
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

<sup>1</sup>Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNPN)

<sup>2</sup>Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)

<sup>3</sup>Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)

<sup>4</sup>Sociedad Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap)

### RESUMEN

El manejo de la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en los niños es un dilema permanente en la práctica clínica. A lo largo de los años se han ido creando multitud de interrogantes respecto a los síntomas ligados a la infección, los métodos diagnósticos y modos de tratamiento, siendo la más controvertida la indicación diagnóstica.

En los últimos 10 años, el colectivo pediátrico ha dispuesto de una guía elaborada por expertos de las Sociedades de Gastroenterología Pediátrica de Europa (ESPGHAN) y EE.UU. (NASPGHAN) publicada en 2011 y actualizada en 2017 que nos ha orientado en el manejo de la infección por *H. pylori* en la edad pediátrica.

El presente documento pretende unificar los criterios de indicación de estudio, así como las pautas de diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori* en los niños y adolescentes, para que puedan ser utilizadas tanto en Atención Primaria como en la clínica hospitalaria.

### PALABRAS CLAVE

*Helicobacter pylori*, Guías ESPGHAN/NASPGHAN, gastroscopia, sensibilidad a antibióticos, triple terapia, erradicación, test del aliento urea C<sup>13</sup>, test de antígeno de *H. pylori* en heces.

### ABSTRACT

The management of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in children is a consistent problem in clinical practice. Over the years, many questions have been raised regarding symptoms associated with the infection, the diagnostic methods and type of treatment. What is most controversial is determining the criteria that enable us to initiate and carry out the study in children.

In the last 10 years, pediatricians have followed the joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines published in 2011 and updated in 2017 in the management of *Helicobacter pylori* in children.

This document aims to unify the study indication criteria as well as the diagnosis and treatment recommendations for *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents, so they can be used in both Primary and Hospital care.

### KEY WORDS

*Helicobacter pylori*, ESPGHAN/NASPGHAN guidelines, Endoscopy, Antibiotic susceptibility, Triple therapy, Eradication, C<sup>13</sup> urea breath test, *H. pylori* stool antigen test.

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una bacteria espiral microaerofílica, transmitida entre humanos y que causa una gastritis crónica en los individuos infectados. La infección por *H. pylori* se adquiere en la infancia y en la mayoría de los casos persiste hasta la edad adulta<sup>(1)</sup>. Si no es tratada, la infección produce una inflamación gástrica crónica y es causa de úlcera péptica, gastritis atrófica, linfoma MALT y adenocarcinoma gástrico hasta en un 20% de los infectados. La lesión más frecuente en los niños es la gastritis crónica y, a diferencia de los adultos, es raro que en la infancia se desarrollen estas complicaciones<sup>(2)</sup>. La transmisión de la infección es básicamente intrafamiliar, siendo las madres la fuente principal de infección<sup>(3)</sup>.

Existe una elevada incidencia y prevalencia de la infección por *H. pylori* a nivel mundial, pero ha disminuido en los últimos años especialmente en países industrializados y en las cohortes más jóvenes. La prevalencia de la infección depende de factores geográficos, étnicos y socioeconómicos, y es mayor en los medios menos desarrollados. La alta densidad de población, las malas condiciones higiénicas y el hacinamiento son factores predisponentes de la infección por *H. pylori*. La prevalencia en países del sur de Europa, como España y Portugal, permanece alta a pesar que los niveles socioeconómicos y sanitarios son similares a los de otros países europeos con menor prevalencia de esta infección<sup>(4)</sup>.

La mayoría de los niños son asintomáticos y, en caso de presentar síntomas, estos son inespecíficos. No se ha encontrado relación entre la infección por *H. pylori* con el dolor abdominal crónico de características funcionales. Sin embargo, la úlcera asociada a la infección por *H. pylori* puede causar dolor abdominal y hemorragia digestiva alta, siendo la indicación más importante de búsqueda de esta infección. La infección por *H. pylori* ha sido también relacionada con patología extradigestiva como la anemia ferropénica refractaria y la trombocitopenia inmune primaria crónica<sup>(5)</sup>.

El diagnóstico de la infección en la infancia debe efectuarse mediante métodos invasivos que precisan de una endoscopia para su realización (cultivo, estudio histológico, test rápido de ureasa y PCR). Los métodos no invasivos (test de aliento con urea C<sup>13</sup> y estudio de antígeno de *H. pylori* en heces) están reservados fundamentalmente para el control de la erradicación del germen<sup>(1)</sup>.

El tratamiento debe ser guiado por el resultado del estudio de sensibilidad bacteriana a los antibióticos, obtenido por el cultivo de la mucosa gástrica. Actualmente, la primera línea de tratamiento utilizada en los niños consiste en la combinación de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) con dos antibióticos que incluyen, la amoxicilina más la claritromicina o el metronidazol, durante 14 días. El nivel de erradicación de la infección por *H. pylori* en los niños ha descendido de manera importante en relación con el aumento de las resistencias bacterianas a los antibióticos, especialmente a los macrólidos, y en menor grado al metronidazol<sup>(6)</sup>. Por esta razón, en la población pediátrica no se recomienda la estrategia *test and treat*, muy utilizada en adultos, y que consiste en iniciar un tratamiento erradicador basado en la positividad de un test no invasivo<sup>(1)</sup>.

El manejo de la infección por *H. pylori* en los niños es un dilema permanente en la práctica clínica. A lo largo de los años se han ido creando multitud de interrogantes respecto a los síntomas ligados a la infección, los métodos diagnósticos y la forma de tratamiento, siendo el más controvertido el de la indicación diagnóstica.

En los últimos 10 años, el colectivo pediátrico ha dispuesto de una guía elaborada por expertos de las Sociedades de Gastroenterología Pediátrica de Europa (ESPGHAN) y EE.UU. (NASPGHAN) publicada en 2011<sup>(1)</sup> y actualizada en 2017<sup>(5)</sup>, que nos ha orientado en el manejo de la infección por *H. pylori* en la edad pediátrica.

El presente documento pretende unificar los criterios de indicación de estudio, así como las pautas de diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori* en los niños y adolescentes, dada la gran variabilidad observada en la práctica clínica y el aumento en las tasas de resistencia reportadas recientemente, para que puedan ser utilizadas tanto en la Atención Primaria como en la Hospitalaria.

### 1. Grupo de trabajo y estructura general del documento

El Grupo de Trabajo se formó con 13 expertos, representantes de cuatro Sociedades científicas españolas: la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap). Se estructuró el trabajo en tres apartados principales: 1) aspectos generales, 2) diagnóstico y 3) tratamiento, planteando 14 cuestiones relativas a aspectos clínicos, de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Los miembros del Grupo de Trabajo se distribuyeron para su revisión en función de la experiencia y ámbito laboral de los participantes.

### 2. Búsqueda bibliográfica

Para la elaboración del documento se ha revisado la literatura relacionada con la infección por *H. pylori* en el niño, publicada a partir de la aparición de la última guía ESPGHAN /NASPGHAN en 2017. Para ello, se realizó una primera búsqueda sistemática en Pubmed/Medline desde el 1 de julio 2016 (fecha de envío del manuscrito de las guías conjuntas ESPGHAN/NASPGHAN para su publicación) hasta el 31 de diciembre de 2020, ambos inclusive, de artículos escritos en idioma inglés o castellano y utilizando como palabras claves: "*Helicobacter pylori*" o "*Helicobacter*", "*Child*" y "*Adolescent*". Solo se tuvieron en cuenta los artículos referidos a humanos. Los coautores de cada uno de los tres apartados del documento revisaron los artículos de interés referidos a las cuestiones particulares de cada bloque.

### 3. Elaboración del documento

Las revisiones efectuadas por cada coautor en base a la búsqueda bibliográfica se concretaron en una serie de declaraciones, fundamentos y recomendaciones que posteriormente fueron discutidas y consensuadas por todos los miembros del grupo. Cada una de las recomendaciones finales fueron sometidas a votación anónima determinado cada coautor su grado de conformidad en base a tres supuestos: A: acuerdo; Abs: abstención; D: desacuerdo. En cada recomendación se indica el porcentaje obtenido en el proceso de votación.

### 1. ASPECTOS GENERALES

#### P1 ¿Cuándo investigar la infección por *H. pylori*?

La infección por *H. pylori* carece de síntomas específicos y no se ha podido establecer una relación entre esta infección y los síntomas del tracto digestivo superior del niño. Nuestro objetivo debe ser investigar la causa de estos síntomas mediante la realización de una gastroscopia, y no limitarnos a efectuar el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, sin saber el tipo de lesión que presenta el paciente. La guía ESPGHAN/NASPGHAN<sup>(5)</sup> de manejo de la infección por *H. pylori* en el niño llega a esta conclusión basándose en un consenso de expertos sobre lo que debe ser el cuidado del paciente pediátrico con síntomas digestivos, aunque no haya estudios que lo avalen.

La indicación principal de búsqueda de la infección por *H. pylori* en el niño con manifestaciones digestivas es el hallazgo de úlceras o erosiones gástricas o duodenales durante la endoscopia<sup>(5)</sup>.

Esta indicación sigue estando apoyada por un estudio retrospectivo reciente en el que se revisaron las endoscopias y biopsias gástricas realizadas en niños belgas durante 20 años. Sobre un total de 680 casos de úlceras o erosiones gástricas y duodenales, los factores de riesgo de desarrollo de estas lesiones fueron la infección por *H. pylori*, la mayor edad de los niños y el género masculino. La infección por *H. pylori* fue un factor de padecer úlceras duodenales y erosiones gástricas y duodenales, pero no de úlceras gástricas. A pesar de la disminución de la prevalencia de esta infección en niños de países industrializados, los autores observaron que la proporción de lesiones gastroduodenales asociadas al *H. pylori* permanecía estable<sup>(7)</sup>.

**Recomendación 1:** *Si durante la realización de una gastroscopia a un niño con sintomatología digestiva observamos la existencia de erosiones o úlceras gastroduodenales, se debe estudiar la posible infección por *H. pylori*.*

**Votación:** *acuerdo 13, abstención 0, desacuerdo 0. Consenso 100%*

#### 1.1. ¿Debo investigar la infección por *H. pylori* ante hallazgos endoscópicos diferentes a las úlceras o erosiones?

Es mucho más frecuente que durante la endoscopia encontremos exclusivamente nodularidad en el antro gástrico sin enfermedad ulcerosa. En el niño, la infección por *H. pylori* causa una inflamación crónica que, a diferencia de los adultos, predomina en el antro gástrico, tiene un menor grado de actividad y endoscópicamente se traduce, en la mayoría de las ocasiones, como un antro de aspecto nodular. Este hallazgo endoscópico es el más frecuente en los niños infectados por *H. pylori*, mientras que la enfermedad ulcerosa, según el registro europeo pediátrico<sup>(6)</sup>, solo representa el 5% de los casos. Por otro lado, aunque la erradicación del *H. pylori* previene la aparición en el futuro de complicaciones como la enfermedad ulcerosa, linfoma MALT y el cáncer gástrico, ni siquiera países con elevada prevalencia de este último se plantean la búsqueda de la infección por debajo de los 14-16 años, porque es excepcional la aparición de atrofia gástrica antes de esa edad<sup>(8)</sup>.



El hallazgo endoscópico de nodularidad antral, sin úlcera, no supone un riesgo para el paciente pediátrico si el *H. pylori* no es tratado y erradicado, pero en previsión de que se vaya a realizar un tratamiento erradicador, debe efectuarse test de ureasa, estudio histológico y cultivo, para evitar la terapia empírica<sup>(5)</sup>. Hemos de tener en cuenta que cuanto más pequeño sea el niño sometido a un tratamiento erradicador, mayor es el riesgo de reinfección o recrudescencia de la infección. También hay que considerar que puede existir la posibilidad de que el niño elimine de forma espontánea la bacteria, si bien no parece un hecho frecuente, al menos en países con alta prevalencia de la infección<sup>(9)</sup>.

Ante un niño con gastritis nodular antral, sin úlcera, todos los datos previamente mencionados deben ser explicados al paciente y su familia, para que tengan los conocimientos necesarios a la hora de establecer la decisión conjunta con su médico de efectuar un tratamiento erradicador.

**Recomendación 2:** *En el caso de que durante la endoscopia encontremos hallazgos sugestivos de infección por *H. pylori*, como la nodularidad antral sin úlcera, se recomienda realizar su estudio, si nuestra intención es efectuar un tratamiento erradicador. La decisión del tratamiento debe ser consensuada con la familia y el paciente.*

*Votación: acuerdo 13, abstención 0, desacuerdo 0. Consenso 100%*

## 1.2. ¿Está indicada la búsqueda de la infección por *H. pylori* en un paciente con dolor abdominal y/o dispepsia crónica?

El dolor abdominal crónico o recurrente es una de las causas más frecuentes de demanda asistencial en pediatría, tanto en atención primaria como hospitalaria. Este término se usa para describir el dolor abdominal intermitente o constante, de etiología funcional u orgánica, que ha estado presente durante al menos dos meses. En la mayoría de los casos se trata de un dolor abdominal crónico de características funcionales, descrito en los criterios Roma IV de los trastornos gastrointestinales funcionales, caracterizado por no tener ninguna sospecha identificable de una afección orgánica (Tabla 1) y que interfieren de forma importante en la calidad de vida del niño y su familia. Su diagnóstico está basado en síntomas positivos, más que en descartar otras enfermedades, por lo que no siempre son necesarias pruebas complementarias. Sin embargo, la posibilidad de un diagnóstico no invasivo, relativamente sencillo y asequible de la infección por *H. pylori*, ha generado una utilización inadecuada de los métodos no invasivos de diagnóstico y un exceso de tratamientos de esta infección a niños con dolor abdominal crónico funcional.

Desde las últimas guías ESPGHAN/NASPGHAN<sup>(5)</sup> se han publicado exclusivamente estudios observacionales que han valorado la relación del dolor abdominal crónico y la infección por *H. pylori* en el niño. En 240 niños brasileños a los que se efectuó endoscopia por dispepsia asociada a signos y síntomas de alarma, el 52% presentaban infección por *H. pylori*. No hubo ninguna relación entre los síntomas y la existencia de infección, excepto para la náusea, asociación que desapareció cuando la náusea se asoció a otros síntomas dispépticos<sup>(10)</sup>. En un estudio prospectivo efectuado en 150 niños turcos con dispepsia, de los que el 33% eran *H. pylori* positivos, no se encontraron diferencias en los síntomas digestivos entre niños con y sin infección<sup>(11)</sup>. En un amplio estudio en 1.984 niños polacos con síntomas del tracto gastrointestinal superior, de los cuales el 11% presentaban infección por *H. pylori*, no se observó diferencia en la frecuencia de dolor abdominal, náuseas, halitosis ni pérdida de apetito entre pacientes con o sin infección<sup>(12)</sup>.

**Recomendación 3:** *No se recomienda la búsqueda de la infección por *H. pylori* en niños con dolor abdominal y/o dispepsia de características funcionales. Si se sospecha que este dolor tiene una causa orgánica, la exploración a realizar es una gastroscopia para valorar su causa.*

*Votación: acuerdo 13, abstención 0, desacuerdo 0. Consenso 100%*

### 1.3. ¿Qué patologías se han asociado con la infección por *H. pylori*?

La infección por *H. pylori* se ha relacionado con otras entidades, sin embargo, solo con algunas de ellas existe una asociación documentada consistentemente, siendo dudosa o directamente inexistente en las demás.

- **Anemia ferropénica refractaria al tratamiento:** es aquella que no responde a tratamiento con sales ferrosas a las dosis recomendadas durante 4 a 8 semanas. Los metaanálisis realizados concluyen que podría existir una asociación entre la anemia ferropénica refractaria al tratamiento y la colonización por *H. pylori*, aunque este tema sigue siendo controvertido<sup>(13)</sup>. El mecanismo por el que *H. pylori* ocasiona esta deficiencia es multifactorial<sup>(14)</sup> y existen ciertos avances en la caracterización de polimorfismos en los genes relacionados con la inflamación o con la adherencia bacteriana, que podrían explicar por qué no todos los pacientes infectados desarrollan anemia<sup>(15)</sup>.

El último consenso de la ESPGHAN/NASPGHAN<sup>(5)</sup> solo recomienda descartar la infección por *H. pylori* en el estudio de los niños con anemia ferropénica que sea refractaria al tratamiento, una vez descartadas otras causas más frecuentes y no como estudio inicial de la anemia ferropénica.

- **Trombocitopenia inmune primaria crónica (PTIc):** es un trastorno autoinmune caracterizado por la destrucción de plaquetas mediada por autoanticuerpos que persiste más de 12 meses. Puede ser primario o secundario a infecciones, como la ocasionada por *H. pylori*. La mayor parte de los artículos revisados observan un aumento en el recuento plaquetario tras la erradicación del *H. pylori*. La respuesta al tratamiento es mayor en poblaciones con prevalencias altas de *H. pylori* o en pacientes con trombopenia leve. Por este motivo, muchos autores recomiendan examinar la infección por *H. pylori* en los pacientes con esta enfermedad, tanto adultos como pediátricos, y erradicar la bacteria de forma rutinaria, sobre todo en los casos de poblaciones de alta prevalencia o en los casos resistentes a la administración de esteroides, que tengan recaídas y requieran tratamiento de segunda línea<sup>(16)</sup>. Si consideramos niños infectados por *H. pylori* de la población general, se ha observado que presentan un menor número de plaquetas así como un menor volumen plaquetario cuando se compara con niños no infectados<sup>(17)</sup>.
- **Linfoma MALT:** son linfomas no Hodgkin de células B extranodales que suelen afectar típicamente al estómago. Son más frecuentes a partir de los 50 años siendo excepcionales en niños. En el 90% de los casos coexiste la infección por *H. pylori* que ocasiona una gastritis caracterizada por la aparición de folículos reactivos en la mucosa e infiltración del epitelio y de los ganglios próximos al estómago por linfocitos B y T, constituyendo todo este complejo el MALT. En el adulto, la erradicación del *H. pylori* consigue la desaparición histológica del 60-80% de los linfomas MALT de bajo grado no asociados a translocación genética t<sup>(11,18)</sup>. En los niños, la mayoría de la literatura se refiere a series de casos que demuestran la desaparición de la lesión tras erradicación del *H. pylori*, sin reaparición del linfoma tras años de seguimiento. En base a esta evidencia la Sociedad Japonesa de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica recomienda la terapia erradicadora en estos casos<sup>(19)</sup>.
- **Otras patologías:** su relación con el retraso del crecimiento no ha podido ser demostrado en países europeos<sup>(5)</sup>. Respecto a la obesidad<sup>(20)</sup>, la diabetes mellitus tipo 1<sup>(21)</sup>, la enfermedad celiaca<sup>(22)</sup>, la púrpura de Schonlein Henoch<sup>(23)</sup>, la enfermedad atópica (rinitis, asma, esofagitis eosinofílica...) <sup>(24-26)</sup>, la halitosis<sup>(27)</sup>, la estomatitis aftosa recurrente o la otitis media con derrame<sup>(28)</sup>, los estudios presentan resultados contradictorios, no muestran dicha relación o carecen de la suficiente calidad para establecer una relación causal.

**Recomendación 4:** *La búsqueda de infección por H. pylori y su tratamiento erradicador está justificada en los casos de PTIc con recaídas o refractarias al tratamiento con corticoides y en la anemia ferropénica refractaria. Ante el hallazgo infrecuente de linfoma tipo MALT de bajo grado, es obligatoria la erradicación de la infección puesto que supone el tratamiento curativo de la enfermedad en la mayoría de los casos.*

*Votación: acuerdo 13, abstención 0, desacuerdo 0. Consenso 100%*

#### 1.4. ¿Los antecedentes familiares de úlcera o cáncer gástrico son indicación de búsqueda de infección por *H. pylori* en el niño?

La guía ESPGHAN /NAPSGHAN de 2011<sup>(1)</sup> recomendaba “considerar” la búsqueda del *H. pylori* en niños europeos y norteamericanos con familiaridad en primer grado de cáncer gástrico, mientras que la guía del mismo colectivo del 2017<sup>(5)</sup> retiró esta recomendación basándose en la escasa frecuencia con que este tipo de problema se plantea en la práctica pediátrica. En países con alta incidencia de cáncer gástrico, como Japón, recomiendan considerar la erradicación de la infección en el niño con familiaridad de primero o segundo grado de cáncer gástrico, pero con un nivel de evidencia débil<sup>(19)</sup>.

No hay estudios que hayan valorado el beneficio de la erradicación de la infección por *H. pylori* en niños asintomáticos con antecedentes familiares de primer grado de úlcera gástrica o duodenal.

**Recomendación 5:** *No está justificada la búsqueda y erradicación de la infección por H. pylori en niños con antecedentes familiares de úlcera gastroduodenal o cáncer gástrico y ausencia de sintomatología.*

*Votación: acuerdo 9, abstención 4, desacuerdo 0. Consenso 70%*

## P2. ¿Está indicada la estrategia *test and treat* en el paciente pediátrico?

La estrategia *test and treat* consiste en realizar un tratamiento erradicador del *H. pylori* en base a la positividad de un test no invasivo, como el test del aliento o la determinación de antígeno de *H. pylori* en heces. Esta estrategia es la utilizada habitualmente en el paciente adulto con dispepsia sin síntomas de alarma. La erradicación después de un tratamiento empírico del *H. pylori* se asocia a un pequeño pero significativo beneficio en el control de los síntomas<sup>(15)</sup>, sin embargo, puesto que no existen estudios similares en el niño, estos resultados no deben ser extrapolados a la edad pediátrica.

La práctica del tratamiento empírico, es decir, no orientado mediante cultivo y antibiograma, ha dado lugar a un aumento muy importante a nivel mundial de la resistencia del *H. pylori* frente a los antibióticos habitualmente utilizados para su erradicación<sup>(29)</sup>.

Recientemente, se han publicado los resultados del registro europeo de infección por *H. pylori* durante los años 2013-2016 en el que participaron 17 países con un total de 1.333 niños. En los países del sur de Europa se observó una tasa de resistencia primaria a la claritromicina muy superior al 15%, lo que claramente contraindica su utilización en el tratamiento empírico. Además, las tasas de resistencias secundarias, es decir las adquiridas después de tratamientos fallidos, ascienden a más del 50%, tanto para la claritromicina como para el metronidazol<sup>(6)</sup>. Si a esto se añade que las opciones de tratamiento antibiótico en el niño son más limitadas que en el adulto, es lógico pensar en la importancia de conseguir la erradicación en el primer tratamiento, para lo que es esencial que sea dirigido mediante antibiograma.

**Recomendación 6:** *La estrategia *test and treat* no está indicada en el paciente pediátrico.*

*Votación: acuerdo 13, abstención 0, desacuerdo 0. Consenso 100%*

## 2. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN

### P3. ¿Cómo se realiza el diagnóstico de la infección por *H. pylori*?

El diagnóstico inicial de la infección por *H. pylori* en niños debe basarse en la realización del estudio endoscópico<sup>(5,30-32)</sup>. La endoscopia cumple la misión de investigar el origen de los síntomas de alarma y permite establecer con certeza el diagnóstico, además de permitir la realización de cultivo con antibiograma para dirigir el tratamiento según la susceptibilidad antibiótica, la valoración histológica del impacto de la infección, así como la realización de otros test como la ureasa o la PCR<sup>(33,34)</sup>.

Las únicas situaciones aceptables para el diagnóstico de la infección y su posterior tratamiento mediante test no invasivos son la PTIc y los pacientes de alto riesgo de complicaciones graves por la realización de la endoscopia bajo anestesia o sedación.

**Recomendación 7:** *El diagnóstico de la infección por *H. pylori* se realizará siempre mediante test invasivos con biopsias recogidas durante la endoscopia. Las únicas excepciones valorables son la PTIc con bajo recuento plaquetario y el paciente de alto riesgo para la realización de procedimientos bajo sedación o anestesia.*

*Votación: acuerdo 11, abstención 2, desacuerdo 0. Consenso 85%*

### P4. ¿Qué test son adecuados para realizar el diagnóstico?

El diagnóstico se realizará por cultivo de la biopsia gástrica y, cuando no se disponga de este o no haya crecimiento, se considerará diagnóstica la presencia de *H. pylori* en el estudio histológico además de otro test invasivo positivo (test rápido de ureasa o PCR)<sup>(32,33,35,36)</sup>. Es preferible la realización de métodos de PCR que aporten información de resistencia a la claritromicina y/o el levofloxacino, frente a los que solo informan de la presencia bacteriana<sup>(37)</sup>. Igualmente, recomendamos la realización de tinción de Gram en biopsias, como una forma más de afianzar el diagnóstico, cobrando especial valor en aquellos casos en los que no haya crecimiento del cultivo. A continuación, se detallan los diferentes test empleados a partir de la toma de biopsias (Tabla 2):

- *Cultivo microbiológico:* es la prueba de mayor utilidad, ya que nos permite identificar la presencia de la bacteria y realizar antibiograma con estudio de resistencias para establecer posteriormente un tratamiento dirigido en base a su sensibilidad. El crecimiento es lento, pudiendo tardarse varios días en obtener el resultado y su rendimiento depende de una buena técnica de recogida de la muestra, así como un adecuado procesamiento posterior.
- *Tinción de Gram:* la observación en fresco de un frotis de las biopsias con tinción de Gram es una técnica rápida y certera en manos expertas para confirmar la infección.
- *PCR (Polymerase Chain Reaction):* detecta ADN de *H. pylori* en la muestra de biopsia. Además de confirmar la infección, permite identificar mutaciones asociadas a resistencias antimicrobianas<sup>(38,39)</sup>. Tiene especial valor cuando no se han podido suspender los inhibidores de bomba de protones (IBP) con suficiente antelación o cuando hay sangrado activo, ya que el cultivo, el test rápido de ureasa y la histología tienen peor rendimiento en dichas situaciones<sup>(36,40,41)</sup>.
- *Test rápido de ureasa:* permite confirmar la presencia de *H. pylori* en pocos minutos en la propia sala de endoscopias, con una alta sensibilidad y especificidad. Utiliza la actividad de la ureasa del *H. pylori* para provocar un cambio de pH en un medio con urea, variando el color del medio tras introducir una muestra de biopsia<sup>(42,43)</sup>.

- *Estudio histológico:* permite observar la presencia de microorganismos de forma espirilar e informa de manera precisa de los cambios morfológicos de la mucosa gástrica. Actualmente, el informe histológico de las biopsias gástricas se realiza según la clasificación del Sistema de Sydney, que valora la presencia de inflamación crónica, actividad aguda, atrofia, metaplasia intestinal y displasia, además de la presencia de *H. pylori*<sup>(44)</sup>.

**Recomendación 8:** *El diagnóstico se realizará mediante el cultivo de la biopsia gástrica o, cuando no se disponga de este o no haya crecimiento, se considerará diagnóstico la presencia de *H. pylori* en el estudio histológico además de otro test invasivo positivo (test rápido de ureasa o PCR).*  
*Votación: acuerdo 13, abstención 0, desacuerdo 0. Consenso 100%*

## **P5. ¿Qué medicación debemos suspender antes de estudiar la infección por *H. pylori*?**

El niño no debe tomar antibióticos al menos desde cuatro semanas antes de la realización del estudio endoscópico. Los IBP se suspenderán al menos dos semanas antes de la toma de biopsias<sup>(5,18,41)</sup>. Si el paciente no puede permanecer sin tratamiento por persistencia de síntomas, puede cambiarse el IBP por un antagonista del receptor H<sub>2</sub> que se suspenderá 48 horas antes de realizar la prueba. En el momento actual, se han retirado los comprimidos de ranitidina del mercado, aunque los Servicios de Farmacia hospitalaria siguen disponiendo del principio activo, pudiendo elaborar cápsulas de la cantidad que indiquemos (recomendamos 2 mg/kg/12 h) o soluciones de diversas concentraciones. La famotidina se comercializa en comprimidos de 20 y 40 mg siendo su posología de 20 mg cada 12 horas o 1 comprimido de 40 mg cada 24 horas, sin embargo, no está establecida su seguridad y eficacia en niños.

**Recomendación 9:** *Deben suspenderse los antibióticos al menos cuatro semanas antes de la realización de la endoscopia. Los IBP se suspenderán al menos dos semanas antes.*  
*Votación: acuerdo 13, abstención 0, desacuerdo 0. Consenso 100%*

## **P6. ¿Cómo se deben tomar las biopsias para orientar el diagnóstico de la infección por *H. pylori*?**

Se deben coger al menos seis biopsias de mucosa gástrica: dos de antro y dos de cuerpo para anatomía patológica y una de antro y una de cuerpo para cultivo<sup>(5)</sup>. No obstante, recomendamos recoger al menos una biopsia extra de antro para la realización de test adicionales (test rápido de ureasa o PCR).

Para su recogida, es importante que la toma se realice antes de progresar a duodeno, para evitar la contaminación del canal de trabajo y optimizar las posibilidades de crecimiento del *H. pylori* en el cultivo. Las muestras para microbiología se recogerán en primer lugar, con un fórceps limpio que no se haya introducido previamente en botes con formol, y se depositarán en un mismo bote con 1-2 ml de suero salino fisiológico o en un medio de transporte específico. Una vez finalizada la toma de muestras para cultivo, se procederá a recoger las biopsias para anatomía patológica, que se introducirán en botes con formol diferenciando las recogidas de antro y de cuerpo. En caso de no poder suspender el IBP en este periodo, el crecimiento del cultivo es poco probable y la histología a nivel del antro puede ser normal, teniendo mayor rendimiento para su detección la PCR y el estudio histológico de biopsias de cuerpo gástrico<sup>(36,38,45)</sup>.

**Recomendación 10:** *Se recomienda la toma de 7 biopsias gástricas: 2 de antro y 2 de cuerpo para anatomía patológica, 1 de antro y 1 de cuerpo para cultivo y otra extra para realizar test adicionales (test rápido de ureasa o PCR). Las tomas para cultivo se recogerán en primer lugar y antes de progresar con el endoscopio al duodeno.*

*Votación: acuerdo 13, abstención 0, desacuerdo 0. Consenso 100%*

## **P7. ¿Cómo se deben conservar y enviar las biopsias a microbiología para lograr una mayor rentabilidad diagnóstica?**

El transporte de las muestras de cultivo debe realizarse en medios específicos, como *Portagerm pylori* (Biomerieux®). En este medio, las muestras pueden permanecer hasta 24 horas a temperatura ambiente. Si no van a ser procesadas en un periodo breve de tiempo (1-2 horas), se recomienda mantenerlas en nevera. También pueden utilizarse otros medios de transporte para bacterias<sup>(40)</sup>, como Stuart, Amies o caldo BHI (*brain heart infusion*) con vancomicina o anfotericina B y ácido nalidíxico, que se pueden mantener hasta 24 horas en nevera. Cuando no se disponga de medio específico, se pueden introducir las biopsias en un bote con 1-2 ml de suero fisiológico, conservando las mismas en nevera (4 °C) hasta su entrega a microbiología, siempre que no se demore más de una hora desde su recogida.

Cuando las muestras vayan a ser enviadas a un laboratorio externo, deben ser congeladas al menos a -20 °C en congelador convencional si la muestra va a ser remitida en las siguientes 24 horas. Si la demora va a ser mayor de 24 horas, se debe congelar a -70 °C o en nitrógeno líquido, pudiéndose conservar en buenas condiciones hasta 15 días<sup>(46)</sup>. Una vez descongelada la muestra, no se puede volver a congelar.

**Recomendación 11:** *Se recomienda que las biopsias se transporten en medio específico, o en su defecto, en otros medios de transporte para bacterias, y conservadas en nevera si la muestra va a ser procesada en las primeras 24 horas. Si no se dispone de medios de transporte bacteriano, pueden introducirse en 1-2 ml de suero salino fisiológico si las muestras llegan al laboratorio de microbiología no más tarde de una hora tras su recogida.*

*Votación: acuerdo 13, abstención 0, desacuerdo 0. Consenso 100%*

**Recomendación 12:** *Si las muestras van a enviarse a un laboratorio externo, se deben congelar al menos a -20 °C si no se demora más de 24 horas o a -70 °C o en nitrógeno líquido si la demora es mayor.*

*Votación: acuerdo 13, abstención 0, desacuerdo 0. Consenso 100%*

## **P8. ¿Se debe realizar antibiograma en todas las muestras enviadas a microbiología?**

Dada la fragilidad del cultivo del *H. pylori*, con un alto riesgo de fracaso de crecimiento por contaminación por otras bacterias, se recomienda realizar cultivo y antibiograma en todas las muestras remitidas a microbiología (al menos una de cuerpo y una de antro). Por otro lado, aunque poco frecuente, existe la posibilidad de colonización gástrica por dos cepas diferentes de *H. pylori* con diferente patrón de resistencias, motivo adicional para llevar a cabo antibiograma de cada biopsia enviada.

**Recomendación 13:** *Se recomienda realizar cultivo y antibiograma en todas las biopsias remitidas a microbiología.*

*Votación: acuerdo 13, abstención 0, desacuerdo 0. Consenso 100%*

### 3. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN

#### P9. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea en caso de tener cultivo positivo y antibiograma?

El tratamiento de elección para la erradicación del *H. pylori* en la edad pediátrica se basa en una triple terapia que combina un IBP y dos antibióticos (amoxicilina más claritromicina o metronidazol), administrados en dos dosis diarias, durante 14 días. La decisión sobre cuáles de ellos emplear y a qué dosis dependerá del resultado del antibiograma (Tabla 3).

La recomendación de la duración del tratamiento ha ido modificándose con los años y actualmente se prolonga durante 14 días. Esto se debe a que el nivel de erradicación de la infección por *H. pylori* en los niños ha descendido de manera importante en relación con el aumento de las resistencias bacterianas a los antibióticos, especialmente a los macrólidos, y en menor grado al metronidazol<sup>(6)</sup>. El objetivo es conseguir una alta tasa de erradicación (>90%) para prevenir la inducción de resistencias antimicrobianas secundarias y disminuir la necesidad de tratamientos de rescate.

Por otro lado, las últimas guías de consenso<sup>(5,18)</sup> recomiendan la utilización de dosis altas de IBP en las terapias triples, dado que puede incrementar la eficacia en un 6-12%, siendo lógico pensar que sea extensible al resto de las terapias. La supresión ácida potente mejora la eficacia de la erradicación del *H. pylori* por varios mecanismos, entre ellos aumenta su replicación lo que le hace más susceptible al efecto de antibióticos como la amoxicilina o la claritromicina. Para conseguir una supresión ácida suficiente, los niños pequeños necesitan dosis más altas de IBP comparados con adolescentes y adultos. Se recomiendan dosis de 2 mg/kg de peso y día con un máximo de 80 mg/día<sup>(5)</sup>.

Con respecto al tipo de IBP a utilizar, hay que tener en cuenta que la respuesta al IBP también está determinada por la capacidad del paciente para metabolizar el fármaco. Existen metabolizadores rápidos determinados por la presencia del polimorfismo genético CYP2C19, que es más frecuente en la población caucásica (56-81%) en comparación con la asiática (27-38%). Esomeprazol y rabeprazol son menos susceptibles a la degradación por metabolizadores rápidos con este polimorfismo, por lo que es preferible su uso cuando están disponibles. Las dosis entre los tres IBP son equivalentes entre sí (20 mg de omeprazol equivalen a 20 mg de esomeprazol o de rabeprazol). Se deben administrar preferentemente 15 minutos antes de la comida<sup>(5)</sup>.

En caso de que el paciente sea alérgico a penicilina, si la cepa es sensible a la claritromicina y al metronidazol, pueden emplearse ambos fármacos combinados para evitar la amoxicilina. Si el paciente es mayor de ocho años, y la cepa es resistente a la claritromicina, se empleará cuádruple terapia con sales de bismuto y tetraciclina. Las dosis de los fármacos deben ser ajustadas teniendo en cuenta el peso del paciente (Tabla 4).

La terapia secuencial de 10 días, que consiste en administrar los primeros cinco días una combinación de omeprazol y amoxicilina, y los siguientes cinco días, omeprazol, claritromicina y metronidazol, sigue apareciendo como una opción de tratamiento en pacientes con cepas sensibles a claritromicina y metronidazol. Sin embargo, su rendimiento no mejora la triple terapia de 14 días y exponemos al paciente a tres antibióticos diferentes, con el mayor riesgo de desarrollo de resistencias<sup>(47)</sup>.

En el caso de detectar una cepa con doble resistencia a claritromicina y metronidazol, se puede usar una triple terapia con dosis altas de amoxicilina (75 mg/kg/día, dosis máxima de 3 g al día). Otra opción es utilizar una cuádruple terapia con sales de bismuto. El papel de la cuádruple terapia concomitante (omeprazol-amoxicilina-claritromicina-metronidazol) durante 14 días es una opción planteada en las guías de manejo de la infección en el adulto<sup>(18)</sup>, si bien no existen por el momento estudios que avalen su uso en pediatría.

**Recomendación 14:** *La primera opción de tratamiento cuando se conoce la sensibilidad antimicrobiana será la triple terapia dirigida durante 14 días.*

*Votación: acuerdo 13, abstención 0, desacuerdo 0. Consenso 100%*

## **P10. ¿Qué tratamiento inicial recomendamos en caso de no disponer de antibiograma?**

La prevalencia de la resistencia a antibióticos es diferente entre países, lo que se explica por la diferente exposición a antibióticos en cada población. La primera línea de tratamiento debe adaptarse a la susceptibilidad de la cepa, pero en caso de no conocerse se recomienda:

1. Adaptar el tratamiento al patrón de resistencias a nivel regional o nacional utilizando la terapia erradicadora que ha demostrado ser localmente más efectiva<sup>(5,46,48)</sup>.
2. En nuestro país, la triple terapia basada en la claritromicina no debe ser usada de forma empírica como tratamiento erradicador de primera línea debido a las altas tasas de resistencia a la claritromicina (>15%)<sup>(30,41)</sup>. Tampoco debe recomendarse la terapia secuencial en niños previamente no tratados si no disponemos de antibiograma<sup>(5,47)</sup>.
3. La exposición previa a antibióticos, especialmente a macrólidos y fluorquinolonas, se asocia a un mayor grado de resistencia a estos antibióticos<sup>(49)</sup>.
4. De forma empírica se recomiendan los siguientes tratamientos:
  - Triple terapia con IBP, dosis altas de amoxicilina y metronidazol durante 14 días<sup>(5)</sup>.
  - Cuádruple terapia con bismuto durante 14 días, que consiste en la combinación de bismuto, IBP, amoxicilina y metronidazol. En mayores de ocho años, puede plantearse la opción de sustituir la amoxicilina por tetraciclina<sup>(5)</sup>.
  - Una tercera opción, aunque aún no confirmada en el paciente pediátrico, sería la cuádruple terapia concomitante sin bismuto: IBP, amoxicilina, metronidazol y claritromicina, también durante 14 días<sup>(18)</sup>.

Las dosis recomendadas se reflejan en la **Tabla 4**.

**Recomendación 15:** *Cuando no se dispone de antibiograma, el tratamiento inicial no incluirá claritromicina, pudiendo emplear triple terapia con metronidazol y dosis altas de amoxicilina o cuádruple terapia con bismuto durante 14 días.*

*Votación: acuerdo 13, abstención 0, desacuerdo 0. Consenso 100%*

## **P11. ¿Se recomienda el uso concomitante de probióticos durante el tratamiento?**

En la Guía ESPGHAN/NASPGHAN de 2017<sup>(5)</sup> se concluía que eran necesarios más y mejores estudios que permitieran avalar el uso de probióticos como coadyuvante en el tratamiento erradicador del *H. pylori*.

Revisada la bibliografía publicada en los últimos cinco años, existen varios estudios y revisiones sistemáticas con metaanálisis que muestran resultados dispares en cuanto a la eficacia de diferentes cepas y combinaciones de probióticos como coadyuvantes del tratamiento erradicador, analizándose también la prevención de los efectos adversos asociados a los antibióticos<sup>(50,51)</sup>.

Los probióticos más estudiados han sido las diferentes cepas de *Lactobacillus*, sugiriendo un posible papel como coadyuvante del tratamiento erradicador, así como un papel beneficioso en la prevención de efectos adversos del tratamiento antibiótico<sup>(19)</sup>.

Dado el escaso número de estudios realizados de forma exclusiva en población pediátrica, se desconoce actualmente qué probióticos serían los más efectivos y qué dosis serían las óptimas<sup>(52)</sup>.



**Recomendación 16:** *Se recomienda el uso concomitante de probióticos durante el tratamiento erradicador por su beneficio en la prevención de efectos adversos asociados al uso de antibióticos de amplio espectro. Actualmente no existe evidencia suficiente para aconsejar el uso concreto de un probiótico determinado que favorezca la erradicación de H. pylori.*

*Votación: acuerdo 10, abstención 2, desacuerdo 1. Consenso 75%*

## **P12. ¿Cómo y cuándo comprobamos la eficacia del tratamiento erradicador?**

Es preceptivo comprobar siempre la eficacia del tratamiento erradicador realizado<sup>(5,30-32)</sup>. Para ello se recomienda el uso de test no invasivos validados: detección de antígeno (monoclonal) en heces (tipo EIA) o test de aliento Urea-C<sup>13</sup>. En menores de seis años es preferible el estudio en heces por la mayor tasa de falsos positivos del test del aliento y la dificultad técnica que supone su realización por debajo de esa edad (Tabla 5).

Debe realizarse al menos cuatro semanas después de finalizar la pauta terapéutica, al menos dos semanas después de suspender el tratamiento con IBP y cuatro semanas después de la suspensión de los antibióticos.

**Recomendación 17:** *Debe comprobarse la eficacia del tratamiento erradicador al menos cuatro semanas después de finalizar el tratamiento, mediante test no invasivos validados (test de aliento o test de antígeno monoclonal en heces).*

*Votación: acuerdo 13, abstención 0, desacuerdo 0. Consenso 100%*

## **P13 ¿Qué terapia de rescate se recomienda utilizar en caso de un primer fallo del tratamiento?**

Las directrices de 2017 de la ESPGHAN/NASPGHAN<sup>(5)</sup> indicaban que en la elección de antibióticos de la pauta de rescate debe considerarse la susceptibilidad antibiótica, si es posible y, en su defecto, utilizar antibióticos distintos de la pauta inicial y/o aumentar dosis y duración del tratamiento. Así, las terapias propuestas eran IBP, amoxicilina (75 mg/kg/día) y metronidazol o bien cuádruple terapia con bismuto, durante 14 días<sup>(5,32)</sup>.

Además, es importante valorar el uso previo de antibióticos por parte del paciente, puesto que la resistencia a los mismos se correlaciona con su uso. Esto sucede especialmente con la claritromicina y el levofloxacino, que no deberían utilizarse empíricamente; por el contrario, la amoxicilina y las tetraciclinas presentan bajas tasas de resistencia incluso tras un uso repetido. La creciente resistencia al metronidazol puede resolverse con la administración de dosis elevadas<sup>(31)</sup>.

Cuando se conoce la susceptibilidad antimicrobiana, si ha fracasado la triple terapia inicial, se recomienda realizar nuevamente triple terapia sustituyendo la claritromicina o el metronidazol por el que no se haya empleado en la pauta inicial, si es sensible a ambos fármacos. Si es resistente a alguno de los dos antibióticos, se recomienda actuar como si la cepa fuese resistente a ambos, empleando triple terapia con metronidazol y amoxicilina a dosis altas o cuádruple terapia con bismuto, pudiéndose sustituir la amoxicilina por tetraciclina en mayores de ocho años.

En caso de no conocer la susceptibilidad antibiótica de la cepa previamente al tratamiento inicial, debe realizarse un nuevo estudio endoscópico para repetir el cultivo y realizar antibiograma, que permita pautar un tratamiento dirigido. Si nuevamente no fuese posible obtener el antibiograma, se tratará como si la cepa presentase doble resistencia.

Asimismo, si en el tratamiento inicial no se hubiese tenido ya en cuenta, se recomienda el uso de esomeprazol o rabeprazol, si es posible, para prevenir el riesgo de que el paciente sea un metabolizador rápido<sup>(5,18)</sup>.

**Recomendación 18:** *En caso de fracaso del primer tratamiento, se recomienda actuar según el estudio inicial de resistencias:*

- *Para cepas con susceptibilidad a ambos fármacos, se empleará triple terapia con sustitución recíproca entre claritromicina y metronidazol.*
- *Si la cepa era resistente a alguno de ellos, se recomienda la triple terapia con dosis altas de amoxicilina o la cuádruple terapia con bismuto, pudiendo sustituir la amoxicilina por tetraciclina si el niño es mayor de ocho años.*
- *Si la cepa presentaba doble resistencia, se recomienda la alternativa no empleada previamente durante el tratamiento inicial.*
- *Si las resistencias eran desconocidas, se recomienda realizar nuevo estudio endoscópico con realización de cultivo para hacer tratamiento dirigido y en caso de no lograr crecimiento, se tratará como si presentase doble resistencia.*

**Votación:** *acuerdo 13, abstención 0, desacuerdo 0. Consenso 100%*

## **P14 ¿Qué medidas podemos emplear para lograr un buen cumplimiento del tratamiento?**

No existen datos en nuestro país sobre la adherencia al tratamiento de la infección por *H. pylori* en la población pediátrica. Sin embargo, es conocido que el éxito de la terapia de erradicación depende fundamentalmente de la tasa local de resistencia a antibióticos y de una buena adherencia al tratamiento médico<sup>(30,53)</sup>.

Es de vital importancia que el médico explique a la familia y al propio paciente, si su edad lo permite, que el éxito del tratamiento se basa en un buen cumplimiento del mismo, lo que mejora notablemente las tasas de erradicación, cercanas al 90% en esos casos<sup>(30)</sup>. Asimismo, un mal cumplimiento, no solo conlleva un fracaso del mismo, sino que aumenta el riesgo de desarrollo de resistencias antibióticas que harán más difícil su erradicación en un segundo intento.

Contamos con alguna herramienta que puede ayudarnos a evitar el olvido de dosis y favorecer el cumplimiento, como la guía de información para padres sobre tratamiento de la infección por *H. pylori* en niños, elaborado por el Grupo de Estudio de *H. pylori* de la ESPGHAN, que incluye un diario para anotar la medicación, efectos adversos y acontecimientos especiales durante el tratamiento. Su versión traducida puede descargarse en la dirección: <https://www.espghan.org/knowledge-center/education/H-Pylori-Patient-Parent-Guide> (Figura 2).

Por otro lado, es importante intentar disminuir los efectos secundarios de los fármacos en la medida de lo posible, por ejemplo mediante el uso de probióticos.

**Recomendación 19:** *Es fundamental transmitir bien a la familia la importancia de realizar el tratamiento de forma correcta para lograr la erradicación y reducir el riesgo de desarrollo de resistencias antimicrobianas. El uso de refuerzos como el diario de dosis elaborado por la ESPGHAN, la prevención del riesgo de aparición de efectos adversos del tratamiento mediante el empleo de probióticos y un seguimiento estrecho pueden favorecer el éxito del tratamiento.*

**Votación:** *acuerdo 12, abstención 1, desacuerdo 0. Consenso 92%*

**TABLA 1.** Signos y síntomas de alarma en el dolor abdominal (indicaciones de gastroscopia).

- Vómitos persistentes
- Disfagia, odinofagia
- Hematemesis, melenas
- Pérdida de peso involuntaria
- Disminución de la velocidad de crecimiento
- Fiebre de origen desconocido
- Artritis
- Enfermedad perianal
- AF de enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca o úlcera péptica

**TABLA 2.** Métodos de diagnóstico invasivo (requieren la realización de endoscopia) utilizados para detectar la infección por *H. pylori*.

Método	Fundamento	Ventajas	Limitaciones
<b>Cultivo</b>	La bacteria se puede cultivar en medios de agar sólidos selectivos o no selectivos	Permite realizar la identificación definitiva de la bacteria y el antibiograma	Negativo por pérdida de viabilidad
<b>Tinción de Gram</b>	Con esta tinción se tiñen como bacilos Gram negativos con morfología curvada	Técnica muy barata y disponible en todos los laboratorios de microbiología	Presenta baja sensibilidad
<b>Histología</b>	Permite observar bacilos curvados compatibles con <i>H. pylori</i> y además observa la patología asociada	Imprescindible para detectar la patología digestiva asociada a la infección	
<b>Prueba rápida de la ureasa</b>	<i>H. pylori</i> presenta una potente ureasa que es capaz de degradar la urea. El medio incluye un indicador de pH que hace que el medio adquiera color rosa al hidrolizarse la urea	Se puede realizar en la propia sala de endoscopias detectando el cambio de color en los primeros 30 min	Otras bacterias pueden hidrolizar la urea sobre todo si la lectura se realiza después del tiempo recomendado
<b>PCR (Polymerase Chain Reaction)</b>	Técnica que permite amplificar genes específicos de <i>H. pylori</i> pero también genes de resistencia a antibióticos	Diferentes kits comerciales para detectar la bacteria y su resistencia a claritromicina y levofloxacino, aunque haya perdido viabilidad	No está disponible en muchos laboratorios
<b>FISH (Fluorescence In situ Hybridization)</b>	Técnica que utiliza sondas fluorescentes para detectar <i>H. pylori</i> y su resistencia a claritromicina en las extensiones de biopsia	Muy sensible y específica para detectar <i>H. pylori</i> y permite también detectar formas cocoides, además de resistencia a claritromicina	Requiere experiencia del personal, es menos sensible que la PCR y no está disponible en muchos laboratorios

**TABLA 3.** Tratamiento de primera línea con cultivo positivo y antibiograma.

Susceptibilidad antimicrobiana HP	Tratamiento recomendado
Sensible a CLA y MET	IBP-AMO-MET 14 días con dosis estándar IBP-AMO-CLA 14 días con dosis estándar Terapia secuencial*
Resistente a CLA, sensible a MET	IBP-AMO-MET 14 días o sales de bismuto**
Resistente a MET, sensible a CLA	IBP-AMO-CLA 14 días o sales de bismuto**
Resistente a CLA y MET (o desconocida)	IBP-AMO-MET 14 días con dosis altas de amoxicilina o sales de bismuto-IBP-AMO-MET

*En caso de alergia a penicilina: si la cepa es sensible a CLA y MET, usar triple terapia con dosis estándar con MET en lugar de AMO, si la cepa es resistente a CLA, se deben usar sales de bismuto con tetraciclinas en lugar de AMO si el niño es mayor de ocho años.*

*\*Terapia secuencial 10 días: IBP-AMO 5 días + IBP-CLA-MET 5 días. Es igual de efectiva en pacientes con una cepa H. pylori sensible a todo, pero no debe usarse si existe resistencia a MET o CLA o si la sensibilidad es desconocida.*

*\*\*La cuádruple terapia con sales de bismuto consiste en IBP-Bismuto-Amoxicilina-Metronidazol o IBP-Bismuto-Amoxicilina-Claritromicina.*

*IBP: inhibidor de la bomba de protones; CLA: claritromicina; MET: metronidazol; AMO: amoxicilina.*

**TABLA 4.** Dosis estándar fármacos.

Fármaco	Dosis estándar	Dosis máxima diaria
IBP*	2 mg/kg/día	80 mg
Amoxicilina**	50 mg/kg/día	2 g
Claritromicina	20 mg/kg/día	1 g
Metronidazol	20 mg/kg/día	1,5 g
Sales de bismuto***	8 mg/kg/día	<10 años: 240 mg >10 años: 480 mg

*\*Dosis IBP referidas para esomeprazol, omeprazol o rabeprazol. En caso de uso de lansoprazol: 1,5 mg/kg/día, máximo 60 mg/día. Administrar 15 minutos antes de las comidas.*

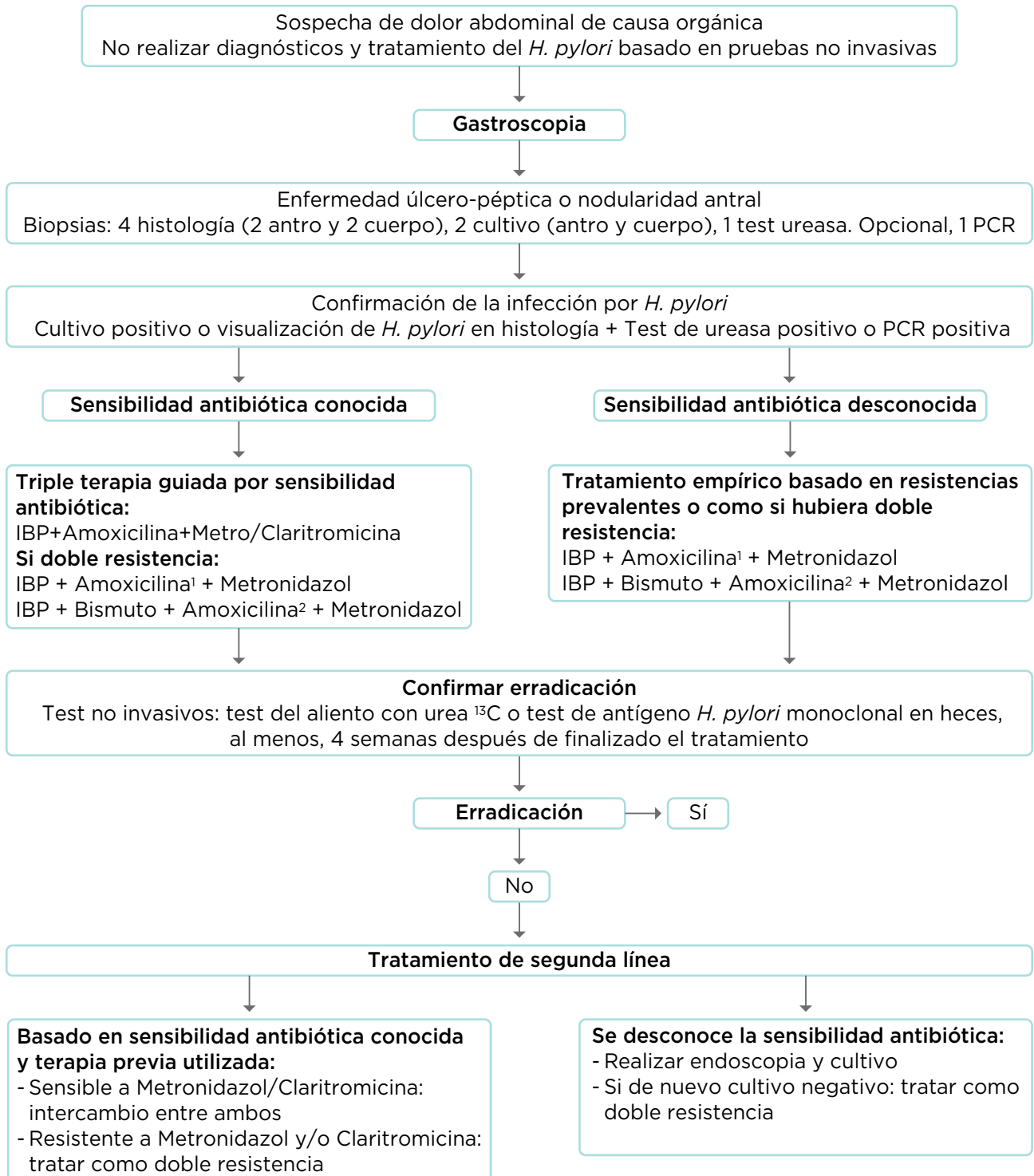
*\*\*Amoxicilina a dosis altas: 75 mg/kg/día, máximo 3 g al día.*

*\*\*\*Sales de bismuto: repartido en 2-4 dosis al día.*

**TABLA 5.** Métodos de diagnóstico no invasivos utilizados para detectar la infección por *H. pylori*.

Método	Fundamento	Ventajas	Limitaciones
Prueba del aliento	El paciente ingiere urea marcada con <sup>13</sup> C. Si <i>H. pylori</i> se encuentra en el estómago, será degradada por la ureasa liberando <sup>13</sup> CO <sub>2</sub>	Alta sensibilidad y especificidad	Falsos positivos en niños <6 años
Serología	Detecta la presencia de anticuerpos producidos por el paciente si ha estado en contacto con la bacteria	Útil para estudios epidemiológicos	No permite detectar infección activa ni sirve como seguimiento del tratamiento
Detección de antígeno en heces por ensayo inmunoenzimático (EIA) o inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA)	Si en las heces se ha liberado antígeno de <i>H. pylori</i> reaccionará con el anticuerpo monoclonal presente en el kit	La sensibilidad y especificidad de los EIA basados en anticuerpos monoclonales son comparables a la prueba del aliento	
Detección de antígeno en heces por inmunocromatografía (ICT)	Si en las heces se ha liberado antígeno de <i>H. pylori</i> reaccionará con el anticuerpo monoclonal presente en el dispositivo	Se puede hacer en cada muestra individual	Suelen presentar buena especificidad, pero baja sensibilidad

**FIGURA 1.** Algoritmo de manejo de la infección por *H. pylori*.



IBP: inhibidor de la bomba de protones.


<sup>1</sup>Amoxicilina a dosis elevadas: 75 mg/kg/día, dosis máxima de 3 g al día.

<sup>2</sup>En mayores de ocho años puede sustituirse la amoxicilina por tetraciclina.

**FIGURA 2.** Diario de seguimiento del tratamiento erradicador. (Tomado de: [www.espgghan.org](http://www.espgghan.org)).

Diario para anotar la medicación, efectos adversos y acontecimientos especiales durante el tratamiento de *H. pylori*


	Día 14	Día 13	Día 12	Día 11	Día 10	Día 9	Día 8	Día 7	Día 6	Día 5	Día 4	Día 3	Día 2	Día 1	Dosis ingrida
<b>Medicamentos</b> (a rellenar por el médico)															
IBP															
Antes de las comidas, en dos dosis															
Con / Antes de las comidas															
Con / Antes de las comidas															
Con / Antes de las comidas															
<b>Acontecimientos especiales</b>															
Dolor abdominal															
Diarrea (heces líquidas)															
Vómitos															
Sabor metálico															
Síntomas extraños															
Fiebre															
Otros															



BASED ON GUIDANCE FROM  
**ESPGHAN**

**Disclaimer**  
This advice guide is an adaptation of original guidelines published by ESPGHAN, as available at [www.espgghan.org](http://www.espgghan.org). ESPGHAN take no responsibility for the accuracy of translation or any changes made in this adaptation.

**ESPGHAN**  
European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition



**MEDICO QUE TRATA AL PACIENTE (Sello)**

**IMPRESO**  
Desarrollado por el Grupo de Estudio de *Helicobacter pylori* en representación de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN)  
Rue De-Candolle 16  
1205 Ginebra, Suiza  
E-Mail: [office@espgghan.org](mailto:office@espgghan.org)

**TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI EN NIÑOS.**

**INFORMACION PARA LOS PADRES**

**¿Qué es el *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)?**

El *H. pylori* es una bacteria que infecta el estómago. La infección por *H. pylori* es frecuente en algunos países y se adquiere principalmente en los primeros cinco años de vida. Después de esta edad, la infección es poco probable. Sin tratamiento, el germen persiste en el estómago. La mayoría de los niños no presentan síntomas. Algunos niños pueden desarrollar síntomas como dolor abdominal, náuseas y vómitos.

**Posibles consecuencias de la infección por *H. pylori***

- Todos los niños tienen cierto grado de inflamación del estómago (gastritis), pero en la mayoría de ellos no causa síntomas ni ningún otro problema.
- Pocos niños infectados desarrollan una úlcera de duodeno o de estómago.
- Aunque muy raramente, en la edad adulta puede desarrollarse un linfoma o un cáncer gástrico.

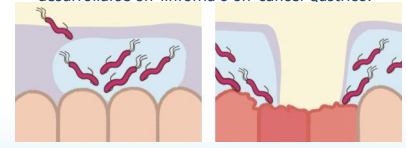


Figura: El *H. pylori* se encuentra debajo de la capa de moco (izquierda). Ocasionalmente, la infección daña la mucosa del estómago y causa una erosión o una úlcera (derecha).

**¿Cómo se diagnostica el *H. pylori*?**

Para el diagnóstico, se precisa realizar una endoscopia con toma de biopsias. Esto permite ver si existe una úlcera y obtener pequeñas muestras de tejido para observarlas al microscopio (histología) y estudiar los antibióticos indicados para tratar la bacteria.

**En niños, el tratamiento no debe basarse en el test en heces, el test del aliento o en análisis de sangre.**

**¿Qué es lo que hay que saber sobre el tratamiento del *H. pylori*?**

- Son necesarios, al menos, dos antibióticos diferentes y un medicamento supresor de la acidez gástrica (inhibidor de la bomba de protones, IBP)
- La medicación debe tomarse tal y como se prescriba (dosis y duración). Por favor, anote la toma de cada medicamento en el diario.
- La bacteria está debajo de la capa de moco y es difícil que los medicamentos lleguen a ella (ver Figura).
- Sólo unos pocos antibióticos pueden eliminar esta bacteria.
- Muchos *H. pylori* son resistentes a los antibióticos habituales, lo que dificulta su eliminación.
- Antes del tratamiento informará a su médico si el niño es alérgico a algún antibiótico.

**!Para conseguir eliminar el *H. pylori*, es muy importante tomar toda la medicación durante el tiempo prescrito por su médico!**

**El tratamiento puede tener efectos adversos**

- Cuando se toman antibióticos, pueden ocurrir efectos adversos como diarrea, dolor abdominal o vómitos.
- Si estos efectos son tan intensos que obligan a la interrupción del tratamiento, por favor contacte con su médico.

**¿Cómo sabemos que el tratamiento ha sido eficaz?**

**La desaparición o cambio de los síntomas no refleja si la infección se ha resuelto**

Para comprobar el éxito del tratamiento es necesario realizar un test 6 a 8 semanas después del mismo.

Uno de los siguientes test son apropiados:

- Test de urea espirada con C<sup>13</sup> (UBT)
- Test en heces
- Nueva endoscopia si estuviera indicada

Estos test sólo son fiables 4 semanas después de finalizar los antibióticos y 2 semanas tras la interrupción del inhibidor de la bomba de protones.

Después de la curación, las nuevas infecciones son infrecuentes. Para evitar la reinfección, no es necesario estudiar a los miembros asintomáticos de la familia.

**Si tiene alguna pregunta, por favor contacte con su gastroenterólogo pediátrico o su pediatra**

1. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53: 230-43.
2. Serrano C, Wright SW, Bimczok D, et al. Downregulated Th17 responses are associated with reduced gastritis in *Helicobacter pylori*-infected children. *Mucosal Immunol.* 2013; 6: 950-9.
3. Okuda M, Lin Y, Kikuchi S. *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1149: 107-20.
4. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47: 868-76.
5. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64: 991-1003.
6. Kori M, Le Thi TG, Werkstetter K, Sustmann A, Bontems P, Lopes AI, et al. *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients living in Europe: Results of the EuroPedHP Registry 2013 to 2016. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020; 71: 476-83.
7. Burgard M, Kotilea K, Mekhael J, Miendje-Deyi VY, De Prez C, Vanderpas J et al. Evolution of *Helicobacter pylori* associated with gastroduodenal ulcers or erosions in children over the past 23 years: Decline or steady state? *Helicobacter* 2019; 24: e12629.
8. Kato M, Ota H, Okuda M, Kikuchi S, Satoh K, Shimomaya T, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter* infection in Japan: 2016 Revised edition. *Helicobacter.* 2019; 24: e12597.
9. Zhou Y, Ye Z, Huang J, Huang Y, Yan W, Zhang Y. High prevalence and low spontaneous eradication rate of *Helicobacter pylori* infection among schoolchildren aged 7-12 years. *Acta Paediatr.* 2018; 107: 1624-8.
10. Correa Silva RGS, Machado NC, Carvalho MA, Rodrigues MAM. *Helicobacter pylori* infection is high in paediatric nonulcer dyspepsia but not associated with specific gastrointestinal symptoms. *Acta Paediatr.* 2016; 105: e228-231.
11. Aksu A, Yılmaz G, Eğritaş Gürkan Ö, Sarı S, Dalgiç B. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on functional dyspepsia in Turkish children. *Helicobacter.* 2018; 23: e12497.
12. Chobot A, Porębska J, Krzywicka A, Żabka A, Bąk-Drabik K, Pieniżek W, et al. No association between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal complaints in a large cohort of symptomatic children. *Acta Paediatr.* 2019; 108: 1535-40.
13. Hudak L, Jaraisy A, Haj S, Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter.* 2017; 22: e12330.
14. Mendoza E, Duque X, Hernández Franco JI, Reyes Maldonado E, Morán S, Martínez G, et al. Association between Active H. pylori Infection and iron deficiency assessed by serum hepcidin levels in school-age children. *Nutrients.* 2019; 11: 2141.
15. Chen ST, Ni YH, Liu SH. Potential association of IL1B polymorphism with iron deficiency risk in childhood *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66: e36-40.
16. Nava Gómez J, Ortega Barnet K, Jiménez Báez M. Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria: ¿detección y tratamiento de erradicación rutinarios? *Rev Hematol Mex.* 2016; 17: 123-8.
17. Baxendell K, Walelign S, Tesfaye M, Wordofa M, Abera D, Mesfin A, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and platelet indices among school-aged children in central Ethiopia: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019; 9: e027748.
18. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017; 66: 6-30.
19. Kato S, Shimizu T, Toyoda S, Gold BD, Ida S, Ishige T, et al. The updated JSPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in childhood. *Pediatr Int.* 2020; 62: 1315-31.

20. Pundak OY, Topf Olivestone C, Hofi L, Kori M. Lack of association between *Helicobacter pylori* infection and childhood overweight/obesity. *Helicobacter*. 2020; 25: e12728.
21. Esmaeili Dooki MR, Alijanpour Aghamaleki M, Noushiravani N, Hosseini SR, Moslemi L, Hajiahmadi M, et al. *Helicobacter pylori* infection and type 1 diabetes mellitus in children. *J Diabetes Metab Disord*. 2020; 19: 243-7.
22. Narang M, Puri AS, Sachdeva S, Singh J, Kumar A, Saran RK. Celiac disease and *Helicobacter pylori* infection in children: Is there any Association? *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32: 1178-82.
23. Xiong LJ, Mao M. Current views of the relationship between *Helicobacter pylori* and Henoch-Schonlein purpura in children. *World J Clin Pediatr*. 2016; 5: 82-8.
24. Akiner U, Yener HM, Gozen ED, Kuzu SB, Canakcioglu S. *Helicobacter pylori* in allergic and non-allergic rhinitis does play a protective or causative role? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020; 277: 141-5.
25. den Hollander WJ, Sonnenschein-van der Voort AM, Holster IL, de Jongste JC, Jaddoe VW, Hofman A, et al. *Helicobacter pylori* in children with asthmatic conditions at school age, and their mothers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43: 933-43.
26. Molina-Infante J, Gutiérrez-Junquera C, Savarino E, Penagini R, Modolell I, Bartolo O, et al. *Helicobacter pylori* infection does not protect against eosinophilic esophagitis: results from a large multicenter case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113: 972-9.
27. Anbari F, Ashouri Moghaddam A, Sabeti E, Khodabakhshi A. Halitosis: *Helicobacter pylori* or oral factors. *Helicobacter*. 2019; 24: e12556.
28. Khasawneh L, Khasawneh AH, Kheirallah KA, Neri G, Filograna Pignatelli G, Al-Balas HI, et al. Otitis media with effusion: The role of *Helicobacter pylori* in its pathogenesis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021; 62: 278-82.
29. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A systematic review and meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. 2018; 155: 1372-82.e17.
30. Peng C, Hu Y, Ge Z-M, Zou Q-M, Lyu N-H. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infections in children and elderly populations. *Chronic Dis Transl Med*. 2019; 5: 243-51.
31. Kotilea K, Kalach N, Homan M, Bontems P. *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients: Update on diagnosis and eradication strategies. *Paediatr Drugs*. 2018; 20: 337-51.
32. Manfredi M, Gaiani F, Kayali S, Bizzarri B, Iuliano S, Minelli R, et al. How and when investigating and treating *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Biomed*. 2018; 89 (8-S): 65-71.
33. Sabbagh P, Javanian M, Koppolu V, Vasigala VR, Ebrahimpour S. *Helicobacter pylori* infection in children: an overview of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38: 1035-45.
34. Mišak Z, Hojsak I, Homan M. Review: *Helicobacter pylori* in pediatrics. *Helicobacter*. 2019; 24 (Suppl 1): e12639.
35. Guevara B, Cogdill AG. *Helicobacter pylori*: A review of current diagnostic and management strategies. *Dig Dis Sci*. 2020; 65: 1917-31.
36. Godbole G, Mégraud F, Bessède E. Review: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2020; 25 (Suppl 1): e12735.
37. Balsalobre-Arenas L, Alarcón-Cavero T. Rapid diagnosis of gastrointestinal tract infections due to parasites, viruses, and bacteria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35: 367-76.
38. Pohl D, Keller PM, Bordier V, Wagner K. Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing. *World J Gastroenterol*. 2019; 25: 4629-60.
39. Hays C, Delerue T, Lamarque D, Burucoa C, Collobert G, Billöet A, et al. Molecular diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsies: Evaluation of the Amplidiag® *H. pylori* + ClariR assay. *Helicobacter*. 2019; 24: e12560.
40. Kalach N, Gosset P, Dehecq E, Decoster A, Spyckerelle C, Papadopolos S, et al. Usefulness of gastric biopsy-based real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 61: 307-12.
41. Calvet X. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the proton pump inhibitor era. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015; 44: 507-18.
42. Hasosah M. Accuracy of invasive and noninvasive methods of *Helicobacter pylori* infection diagnosis in Saudi children. *Saudi J Gastroenterol*. 2019; 25: 126-31.
43. Dechant F-X, Dechant R, Kandulski A, Selgrad M, Weber F, Reischl U, et al. Accuracy of different rapid urease tests in comparison with histopathology in patients with endoscopic signs of gastritis. *Digestion*. 2020; 101: 184-90.



44. Domşa A-MT, Gheban D, Lazăr C, Pop B, Borzan CM. Particular morphological features in the diagnosis of pediatric *Helicobacter pylori* gastritis: A Morphometry-Based Study. *J Clin Med*. 2020; 9: 3639.
45. Seo J-H, Park J-S, Rhee K-H, Youn H-S. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents in Korea. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018; 21: 219-33.
46. Kotilea K, Bontems P, Touati E. Epidemiology, diagnosis and risk factors of *Helicobacter pylori* infection. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1149: 17-33.
47. Schwarzer A, Bontems P, Urruzuno P, Kalach N, Iwanczak B, Roma-Giannikou E, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* infection in treatment-naïve children. *Helicobacter*. 2016; 21: 106-13.
48. Mabe K, Okuda M, Kikuchi S, Amagai K, Yoshimura R, Kato M, et al. Randomized controlled trial: PPI-based triple therapy containing metronidazole versus clarithromycin as first-line treatment for *Helicobacter pylori* in adolescents and young adults in Japan. *J Infect Chemother*. 2018; 24: 538-43.
49. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112: 212-39.
50. Feng J-R, Wang F, Qiu X, McFarland LV, Chen P-F, Zhou R, et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017; 73: 1199-208.
51. Wang F, Feng J, Chen P, Liu X, Ma M, Zhou R, et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017; 41: 466-75.
52. Hassan STS, Šudomová M. Probiotics as dietary supplements for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children: A role beyond infection. *Children (Basel)*. 2016; 3: 27.
53. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, Pérez-Aisa A, Vaira D, Caldas M, et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21533 patients. *Gut*. 2021; 70: 40-54.