VNIVERSIDAD D SALAMANCA
FACVLTAD D MEDICINA

PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA D LA INFECCIÓN POR
HELICOBACTER PYLORI EN POBLACIÓN INFANTIL D LA
PROVINCIA D SALAMANCA

TESIS DOCTORAL

M. AMPARO MATEOS DIEGO

2021

PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOCIENCIAS: BIOLOGÍA Y CLÍNICA DEL CÁNCER Y MEDICINA TRASLACIONAL

FACULTAD DE MEDICINA

VNIVERSIDAD
DE SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

TESIS DOCTORAL

PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN
POR *HELICOBACTER PYLORI* EN POBLACIÓN INFANTIL
DE LA PROVINCIA DE SALAMANCA

M. Amparo Mateos Diego

DIRECTOR:
Prof. Dr. Javier Pellegrini Belinchón

TUTOR:
Prof. Dr. Fernando Simón Martín

2021

**El Dr. D. Francisco Javier Pellegrini Belinchón profesor de la
Universidad de Salamanca:**

CERTIFICA: Que Doña María Amparo Mateos Diego ha realizado bajo su dirección un trabajo de investigación sobre “**Prevalencia y epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori* en población infantil de la provincia de Salamanca**” para optar al grado de doctor.

Dicho trabajo reúne a su juicio las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarias para que pueda ser sometido a lectura y discusión ante el tribunal.

Salamanca, 24 de junio de 2021.

Fdo.: Dr. Francisco Javier Pellegrini Belinchón

Director de la tesis

**El Dr. D. Fernando Simón Martín, Catedrático de Parasitología de la
Universidad de Salamanca:**

INFORMA: Que es tutor de la tesis de la licenciada Doña María Amparo Mateos Diego, titulada: **“Prevalencia y epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori* en población infantil de la provincia de Salamanca”**, dirigida por el Dr. Javier Pellegrini Belinchón.

La revisión bibliográfica, el diseño y la metodología aplicada son adecuadas a los objetivos.

Por las razones expuestas considero que la tesis revisada reúne las condiciones exigibles para que pueda ser sometida a la lectura y discusión ante el tribunal.

Para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Salamanca a 24 de junio de 2021.

Fdo.: Prof. Dr. Fernando Simón Martín.

Catedrático de Parasitología

A mi familia

Agradecimientos

Al Dr. Pellegrini, director de esta tesis, por su entrega, su tiempo y confianza.

Al Dr. Martín por su ayuda desinteresada.

Al Dr. Ochoa por su revisión y consejos.

A la Dra. Galindo por ayudarme a transformar los números en letras.

A la Dra. Cores por los muchos fines de semana que pasamos en el Laboratorio de Microbiología, por su generosidad, paciencia y trabajo.

A todos mis compañeros Pediatras de Atención Primaria en Salamanca, sin su colaboración no habría sido posible.

A mis padres, por el amor incondicional. Por su apoyo, su ánimo incansable y su esfuerzo y sacrificio día a día.

A mi hermana, por estar siempre a mi lado, por sus risas y su ejemplo.

A mi marido, por confiar en mí y querer ser mi compañero.

A Miguel y al pequeño Matías, gracias por darle sentido a mi vida.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADN- Ácido desoxirribonucleico

ARNr- ácido ribonucleico ribosomal

CagA- Citotoxina asociada al gen A

CHAID- *CHi-squared Automatic Interaction Detector*

C13- Carbono 13

C14- Carbono 14

Ds- Desviaciones estándar

Elisa-Ezimo Inmuno análisis de absorción

ESPGHAN -Sociedad de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Infantil de Europa

FISH- Hibridación fluorescente in situ

IC- Intervalo de confianza

IgG- Inmunoglobulina G

IL- Interleucina

INE- Instituto nacional de estadística

IMC- índice de masa corporal

Kg- Kilogramos

M- metros

MALT- Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas

Mg- Miligramos

NASPGHAN- Sociedad de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Infantil de Norteamérica

OMS- Organización mundial de la Salud

PAI- Isla de patogenicidad

PCR- Reacción en cadena de la polimerasa

pH- Potencial de hidrógeno

OR- Odds Ratio (Razón de prevalencia)

VacA- Toxina vacuolizante A

ÍNDICE

I-INTRODUCCIÓN	12
1. Reseña histórica	13
2. Microbiología y morfología	15
3. Patogenicidad	17
4. Diagnóstico	21
4.1 Diagnóstico invasivo	21
4.1.1 Cultivo	21
4.1.2 Diagnóstico molecular	22
4.1.3 Histología	24
4.1.4 Test de ureasa	24
4.2 Diagnóstico no invasivo	25
4.2.1 Test de aliento	25
4.2.2 Antígeno en heces	27
4.2.3 Serología	29
5. Mecanismos de transmisión	29
5.1 Ruta fecal-oral	30
5.2 Ruta oral-oral	30
5.3 Ruta gastro-oral	31
6. Clínica	31
7. Estado actual	33
7.1 Prevalencia	33
7.2 Epidemiología	35
7.2.1 Edad	35
7.2.2 Género	36
7.2.3 Etnia	37
7.2.4 Factores socioeconómicos	37
7.2.5 Asistencia a guardería	38
7.2.6 Higiene dental	38
7.2.7 Agua y alimentos	38
7.2.8 Lactancia materna	39
7.2.9 Desarrollo ponderoestatural	39
7.2.10 Tabaquismo	39
7.2.11 Antecedentes neonatales	40
7.2.12 Animales de compañía	40
7.2.13 Enfermedades de esfera atópica	40
7.2.14 Dolor abdominal crónico	41
7.3 Características de la provincia de Salamanca y su población	41

II-HIPÓTESIS	44
III-OBJETIVOS	46
IV-MATERIAL Y MÉTODOS	48
1. Diseño del estudio	49
2. Población y selección de la muestra	49
3. Material utilizado y procedimiento	52
4. Variables	56
5. Base de datos y análisis	62
6. Financiación	63
V-RESULTADOS	64
1. Participación	65
2. Estudio descriptivo	66
3. Prevalencia de infección por <i>Helicobacter pylori</i>	75
4. Estudio analítico	76
4.1 Análisis univariante	76
4.2 Análisis multivariante	92
VI-DISCUSIÓN	101
1. Participación y proceso de selección	102
2. Método de detección de <i>Helicobacter pylori</i>	102
3. Prevalencia de infección por <i>Helicobacter pylori</i>	103
4. Epidemiología de la infección por <i>Helicobacter pylori</i>	110
4.1 Edad	110
4.2 Género	112
4.3 Etnia	112
4.4 Factores socioeconómicos	113
4.5 Asistencia a guardería	121
4.6 Higiene dental	122
4.7 Agua y alimentos	123
4.8 Lactancia materna	126
4.9 Desarrollo ponderoestatural	128
4.10 Tabaquismo	130
4.11 Antecedentes neonatales	131
4.12 Animales de compañía	132
4.13 Enfermedades de esfera atópica	132
4.14 Dolor abdominal crónico	137

5. Análisis multivariante	140
VII-CONCLUSIONES	142
VIII- BIBLIOGRAFÍA	145
IX- ANEXOS	171
Anexo 1- Consentimiento informado	172
Anexo 2- Encuesta epidemiológica	173
Anexo 3- Autorización del Comité Ético	175

I~INTRODVCCIÓÑ

INTRODUCCIÓN

1. Reseña histórica

En el año 2005 la asamblea del Instituto Karolinska otorgó a los investigadores Robin Warren y Barry Marshall el Premio Nobel de medicina y fisiología por el descubrimiento en 1982 del origen infeccioso, por un germen hasta ese momento desconocido, de la gastritis y la enfermedad ulcerosa péptica (1).

El camino de estos dos investigadores australianos hacia el reconocimiento de la comunidad científica internacional no fue sencillo. En junio de 1979 Warren observó por primera vez en una preparación de biopsia gástrica una línea azul formada por bacilos firmemente adheridos al epitelio de la mucosa gástrica. En 1981 Marshall se une a sus investigaciones. Fue ese mismo año cuando consiguieron cultivar una bacteria de forma helicoidal a la que inicialmente denominaron *Campilobacter-like* por su similitud a este género.

La presentación de sus investigaciones a la comunidad científica en el año 1982 fue recibida con escepticismo y numerosas críticas. En 1983, la prestigiosa revista *Lancet* publica dos breves cartas, cada una de ellas firmada de manera separada por uno de los dos investigadores, pero con el mismo título *Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis* (2,3).

Warren había conseguido aislar bacilos curvos de muestras de pacientes con gastritis crónica activa. Marshall había demostrado que dicha bacteria no se encontraba en muestras de pacientes con mucosa gástrica no inflamada. En 1984 Marshall se auto inoculó el cultivo inicial de la biopsia de un paciente con gastritis, que tras un tratamiento de metronidazol y sales de bismuto, había normalizado la inflamación gástrica. Una endoscopia previa demostró que la mucosa de su estómago era normal. A la semana de la inoculación comenzó a presentar síntomas de dispepsia, confirmando en una segunda

endoscopia, al 10^a día, la presencia de gastritis y cultivo positivo para dichos bacilos. Tras un tratamiento de 14 días con la combinación de sales de bismuto y metronidazol cedieron los síntomas. Una tercera endoscopia, un mes después del tratamiento, demostró que la mucosa gástrica se había normalizado. Con este experimento Marshall cumplía con los postulados establecidos en 1905 por el Nobel R. Koch con los cuales se establecía el origen infeccioso de una patología (4):

1. La bacteria patógena debe aislarse siempre de animales enfermos y nunca de animales sanos.
2. Cuando un animal está enfermo la bacteria debe aislarse en cultivo puro.
3. Si la bacteria se inyecta a otro individuo debe reproducirse la enfermedad.
4. La bacteria debe aislarse nuevamente en cultivo puro.

Aunque Warren y Marchall fueron los descubridores de esta bacteria y su relación con la patología gastroduodenal, desde finales del siglo XIX se tiene constancia del hallazgo de colonias bacterianas en mucosa de úlceras gástricas. Diversos estudios en la primera mitad del siglo XX trataron de precisar su papel como patógeno en la inflamación gástrica, llegando a la conclusión que, aunque parecía poco probable que estas bacterias formasen parte de la mucosa normal, no había evidencia de que tuviesen un significado patogénico, pudiendo tener un papel en la cronicidad de la inflamación.

Desde principios del siglo XX se conocía la presencia de una enzima capaz de degradar la urea en amonio y dióxido de carbono. Inicialmente se atribuyó esta propiedad a las células de la mucosa gástrica, pero posteriormente se comprobó que la actividad ureasa era de origen bacteriano. Con el descubrimiento del *Helicobacter pylori* se constató que era esta bacteria la productora de dicha enzima y gracias a ella sería capaz de subsistir en un ambiente tan ácido como el del epitelio gástrico.

Tenemos evidencias de la presencia de *Helicobacter* en el organismo humano desde épocas prehistóricas. *Otzi* la momia más antigua descubierta hasta el momento en Europa, se estima que vivió hace más de 5400 años, presenta material genético de *Helicobacter pylori* en su tejido gástrico (5). Las últimas investigaciones sugieren que la relación entre bacteria y ser humano es mucho más antigua, estimándose entre 50000 y 100000 años. Aunque el *Helicobacter* fue incluido inicialmente en el género *Campylobacter*, el análisis de las secuencias 16S del ARNr (ácido ribonucleico ribosomal) comprobó la divergencia con otras especies de *Campylobacter*, lo que llevó al establecimiento de un nuevo género bacteriano en el año 1989 por Goodwin (6).

En este género se incluyeron inicialmente dos especies, *Helicobacter pylori* y *Helicobacter mustelae*. La primera de ellas la bacteria aislada por Warren y Marshall en mucosa gástrica humana y la segunda proveniente del estómago de hurones. Posteriormente también fueron incluidos *Helicobacter cinaedi* y *Helicobacter fennelliae*.

De este modo *Helicobacter pylori* quedó constituido como especie dentro de la división Proteobacteria, en la subdivisión Thiobacteria formando parte de la clase Epsilonbacteria donde estarían incluidos los géneros *Helicobacter*, *Campylobacter*, *Arcobacter*, *Sulfurospirillum* y *Wollinella* (2002) (7).

Existen numerosas especies dentro del género *Helicobacter* capaces de colonizar el sistema digestivo de animales y ser humano. En la tabla 1, extraída del trabajo de Powers en 2015, se recogen las principales especies con afectación en humanos.

2. Microbiología y morfología

Helicobacter pylori es una bacteria microaerófila gram negativa, flagelada y con forma de bastón espiral o S. Su tamaño oscila entre 2,5 a 4,0 micras de longitud y 0,5 a 1 micras de ancho. Tienen capacidad de movimiento gracias a que cuenta con de 4 a 6 flagelos

polares y la presencia de enzimas mucolíticas (8). Ante situaciones de estrés ambiental *Helicobacter pylori* adquiere una forma *cocoide* viable, aunque no cultivable actualmente.

Tabla 1. Especies de *Helicobacter* que causan patología en el ser humano

<i>Helicobacter</i> species	Vertebrate host/reservoir	Disease association in humans
" <i>Candidatus Helicobacter bovis</i> "	Bovines	Gastritis
<i>Helicobacter heilmannii sensu lato</i>	Canines, felines, non-human primates	Gastritis, ulcers, cancer
<i>Helicobacter bizzozeronii</i>	Canines, felines	Gastritis, ulcers
<i>Helicobacter felis</i>	Canines, felines, rabbits	Gastritis, ulcers
<i>Helicobacter pylori</i>	Humans	Gastritis, ulcers, dyspepsia, cancer
<i>Helicobacter salomonis</i>	Canines, felines, rabbits	Gastritis, ulcers
<i>Helicobacter suis</i>	Pigs, non-human primates	Gastritis, ulcers
<i>Helicobacter fennelliae</i>	Unknown	Colitis, sepsis
<i>Helicobacter cinaedi</i>	Unknown; colonizes hamsters, canines felines, non-human primates	Colitis, sepsis, cellulitis, meningitis, endocarditis
<i>Helicobacter canadensis</i>	Unknown; avian host suspected	Gastroenteritis
<i>Helicobacter pullorum</i>	Poultry	Gastroenteritis
<i>Helicobacter bilis</i>	Rodents, canines	Sepsis
<i>Helicobacter canis</i>	Canines	Bacteremia
" <i>Helicobacter winthamensis</i> "	Unknown	Gastroenteritis

Helicobacter pylori presenta actividad oxidasa y catalasa. Pero la principal capacidad enzimática y hecho diferenciador de esta bacteria es la elevada actividad ureasa presente en citosol y membrana bacteriana. La enzima ureasa transforma la urea en amonio siguiendo la reacción: $\text{CO (NH}_2)_2 + \text{H}_2\text{O} - \text{ureasa} = 2\text{NH}_3 + \text{CO}_2$. Esta actividad permite generar un ambiente más alcalino en el entorno de las bacterias que facilita su viabilidad en un medio tan hostil como el generado por el ácido gástrico.

En un mismo paciente pueden convivir distintas cepas de *Helicobacter pylori* y aunque la mucosa gástrica es el principal hábitat, se han podido aislar bacterias en otras zonas de tracto digestivo, heces, saliva y placa dental.

Helicobacter pylori crece a una temperatura óptima de 37 grados con condiciones de humedad del 90-95% en un ambiente microaerófilo. Fuera del organismo su cultivo requiere medios suplementados y tiempo de incubación prolongado.

3. Patogenicidad

Aunque clásicamente se han descrito dos factores de virulencia principales, asociados a los genes *vacA* y *cagA*, existen muchos factores genéticos que determinan la patogenicidad de *Helicobacter pylori*. El amonio liberado por la acción de la ureasa condiciona daño en la microcirculación y en las células epiteliales gástricas colaborando en el desarrollo de gastritis atrófica. *Helicobacter pylori* consigue colonizar la mucosa gástrica gracias, entre otros mecanismos, a la producción de múltiples proteínas de membrana con función adhesina. Las adhesinas más estudiadas son HpaA, BabA, SabA y OipA. Estas proteínas junto con los flagelos, compuestos por dos flagelinas, FlagA y FlagB, son determinantes en el mantenimiento de *Helicobacter pylori* en la mucosa digestiva.

La colonización del epitelio por las bacterias *Helicobacter pylori* produce una importante respuesta inflamatoria mediada principalmente por neutrófilos, aunque también intervienen macrófagos y linfocitos. Esta respuesta inmune es en la mayoría de las ocasiones insuficiente para eliminar la infección, pero juega un papel fundamental en el establecimiento de diversas formas clínicas como la gastritis. En la mayor parte de las ocasiones la inflamación cursa de manera asintomática. La principal lesión producida es la gastritis crónica.

La compleja interacción entre factores de virulencia de la bacteria, respuesta inmune del hospedador, así como diversos factores ambientales determinará la presencia de otras formas patogénicas, menos frecuentes y más graves como ulceración, adenocarcinoma gástrico o linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT).

Helicobacter pylori cuenta con un importante sistema antioxidante que le permite reducir el efecto nocivo producido por radicales libres de oxígeno derivados de la cascada inflamatoria secundaria a su colonización. Esta acción se lleva a cabo por diversas

enzimas siendo la principal la catalasa o peroxidasa, encargada de la transformación del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno.

Helicobacter pylori produce una proteína citotóxica multifuncional denominada VacA (toxina vacuolizante A). El origen de esta proteína se encuentra en el gen del mismo nombre vacA. En el estudio de este gen se han determinado 3 regiones principales, la región s (*signal*), la región i (*intermediate*) y la región m (*midregion*). El efecto de esta proteína es la destrucción celular (citotoxicidad) mediante un gradiente osmótico a través de un canal selectivo de aniones en las células epiteliales. Este proceso induce vacuolización y muerte celular con el consiguiente daño a la integridad del epitelio. Como toxina multifuncional esta no es la única de sus propiedades, es capaz de favorecer la apoptosis celular de modo independiente de la vacuolización, así como inhibir la activación y proliferación de los linfocitos T del hospedador colaborando en la persistencia de la infección (9).

La citotoxina VacA presenta variabilidad alélica en las distintas regiones descritas. Para la región señal se han establecido los alelos s1a-c y s2, en la región intermedia i1, i2 e i3 y en la región media m1a-b y m2 (figura 1).

En el estudio de los distintos alelos analizados los genotipos que presentan s1/m1 y s1/m2 para el gen vacA causan inflamación crónica más grave.

Figura 1. Variabilidad alélica del gen *vacA* de *Helicobacter pylori* (10)

La proteína CagA (citotoxina asociada al gen A), que se sintetiza mediante el gen del mismo nombre, se localiza en una isla de patogenicidad (PAI) de *Helicobacter pylori* en la que se incluyen más de 30 genes y que se encuentran en la denominada región cag (cag PAI). Esta región contiene porcentajes de guanina y citosina distintos que los del resto del genoma de *Helicobacter pylori*. El origen de este material genético se ha atribuido a otro microorganismo desconocido donante por transferencia horizontal (11). Esta proteína establece una estructura tubular a través de un sistema de secreción tipo IV mediante el cual se introduce en las células epiteliales gástricas.

Las cepas positivas para *cagA* se han asociado con una mayor prevalencia e intensidad de gastritis así como aumento de atrofia, metaplasia y riesgo de adenocarcinoma gástrico (12).

La proteína CagA, junto con otros factores codificados en la región de la isla de patogenicidad, estimula la expresión de la citocina inflamatoria interleucina-8 (IL-8) en

las células epiteliales gástricas, activando el factor nuclear κ B, lo que conduce a un aumento de la inflamación de la mucosa gástrica (13).

La proteína CagA es capaz de generar una respuesta inmunitaria específica mediante anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) por lo que es posible detectar su presencia de modo indirecto por técnicas serológicas, así como de manera directa, a través de reacción en cadena de polimerasa (PCR) de su ADN (ácido desoxirribonucleico).

El metanálisis realizado por Huang (2003), en el que se incluyen 16 estudios, establece que la seropositividad para anti-CagA-IgG se asocia con un riesgo 2,87 veces mayor de desarrollo de cáncer gástrico (14).

Diversos estudios han determinado que un número importante de pacientes infectados con cepas positivas para *Helicobacter pylori* Cag A no desarrollan anticuerpos frente a CagA, recientemente se ha demostrado el papel de los distintos fenotipos de VacA en la respuesta inmune frente a CagA, siendo el fenotipo s1/m1 de vacA el más relacionado con formas graves de infección y respuesta serológica frente a cag A y el que menos el s2/m2 (15).

En niños el gen cagA es el factor de virulencia más estudiado, su prevalencia es variable según las regiones analizadas, aunque de manera casi constante se asocia a cuadros sintomáticos y de mayor severidad (16).

Actualmente se considera que ningún marcador de patogenicidad por si solo es suficiente para establecer cuál va a ser la evolución y el pronóstico de la infección, esta estaría más bien relacionada con la suma de diversos factores de patogenicidad, respuesta individual del hospedador, así como factores ambientales intercurrentes.

4. Diagnóstico

Clásicamente los métodos diagnósticos de *Helicobacter pylori* en el ser humano se han clasificado en invasivos y no invasivos. Los métodos diagnósticos invasivos se llevan a cabo mediante procedimientos en los cuales se obtiene una muestra de mucosa digestiva, habitualmente por técnica endoscópica, y sobre ella se analiza la presencia o no de *Helicobacter pylori* utilizando métodos enzimáticos, moleculares, histológicos o de cultivo. Por el contrario, en los procesos diagnósticos no invasivos se determina la presencia o no de la bacteria en el individuo sin requerir muestras de mucosa gástrica mediante detección de antígenos, anticuerpos o técnicas enzimáticas.

4.1 Diagnóstico invasivo

4.1.1. Cultivo

El cultivo, pese a sus limitaciones, sigue siendo el patrón oro en el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. Permite identificar la presencia y crecimiento de los bacilos por observación microscópica directa o por tinción. La principal ventaja está en la posibilidad de determinar la sensibilidad de las distintas cepas de *Helicobacter pylori* a los antimicrobianos haciendo una mejor aproximación al tratamiento antibiótico pertinente en cada caso. El cultivo se realiza principalmente sobre muestras de mucosa gástrica obtenidas a través de biopsias realizadas por endoscopia digestiva. Para su crecimiento *Helicobacter pylori* necesita medios suplementados, así como unas condiciones de microaerofilia con un 10% de dióxido de carbono, 5% de oxígeno y 85% de nitrógeno a una temperatura óptima de 37 grados, y un tiempo prolongado de cultivo de hasta 5-7 días. Estas condiciones, junto con un adecuado manejo en el transporte de la muestra, determinarán la viabilidad del cultivo. Como medio de transporte se recomienda la solución de glucosa al 20 %, suero fisiológico o inclusive la siembra directa. Si el cultivo se va a realizar en las siguientes 4 horas puede conservarse a 4 grados, de no ser

así es preciso congelar la muestra a -70 grados. El nivel de experiencia del equipo influye de manera determinante en la sensibilidad del cultivo, que en el mejor de los casos alcanza el 50-70% (17). La especificidad, en cambio, es cercana al 100%. Es preciso que el paciente no haya recibido ni inhibidores de la bomba de protones ni antibióticos 2 y 4 semanas respectivamente antes de la toma de las muestras (18). *Helicobacter pylori* crece de manera irregular por lo que es aconsejable obtener múltiples muestras por biopsia incluyendo una muestra dos centímetros por encima de píloro (19). Las pruebas de detección de las enzimas catalasa, ureasa y oxidasa complementan el diagnóstico.

4.1.2. Diagnóstico molecular

El diagnóstico molecular se basa en el reconocimiento de material genético bacteriano mediante diversas técnicas. Algunos autores, ante las limitaciones del cultivo, proponen el diagnóstico por técnicas moleculares como nuevo patrón oro, siempre y cuando se utilice más de un gen para la detección diagnóstica. La sensibilidad y especificidad son cercanas al 100%, no requiere manejo específico de la muestra para su realización y permite cuantificación bacteriana (17).

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) detecta material genético de *Helicobacter pylori* habitualmente desde muestras de biopsia gástrica, pero también en otras muestras como pueden ser heces o saliva. Permite determinar la presencia de genes específicos de *Helicobacter pylori*, incluyendo genes relacionados con factores de virulencia o resistencia antibiótica, por lo que permite hacer un diagnóstico más preciso aportando información relevante para el posterior manejo de la infección. Los genes más estudiados por técnica PCR son ureA y glmM (también conocido como ureC), el gen hsp60, el gen 16S RNAr, el gen vacA, el gen cagA o el 23S RNAr relacionado con la resistencia a la claritromicina.

Debido a la elevada capacidad de detección que presentan estas técnicas se deben seguir normas estrictas de esterilización en los endoscopios pues existiría riesgo de contaminación con material genético procedente de otros individuos (17). Uno de los principales problemas asociados a las técnicas moleculares es la presencia de inhibidores de la enzima polimerasa presentes en muestras biológicas, para ello se han desarrollado kits comerciales que favorecen su eliminación. El desarrollo de kits de PCR en tiempo real aporta un diagnóstico de alta sensibilidad y especificidad facilitando la realización de la técnica y obteniendo resultados en un corto periodo de tiempo (20).

Las técnicas moleculares permiten el estudio de formas *cocoides* de *Helicobacter pylori*, estas formas, también denominadas viables no cultivables, podrían jugar un papel importante en la persistencia y transmisión de la infección por *Helicobacter pylori* que ante condiciones de estrés ambiental modifica su morfología y adapta su metabolismo al ambiente desfavorable (21). Anteriormente se pensaba que las formas *cocoides* correspondían con el proceso de degradación celular, siendo restos de bacterias muertas. Actualmente se contemplan 3 estados: la forma bacilar viable y cultivable, forma *cocoide* viable no cultivable y forma degenerativa no viable (22,23). Las formas *cocoides* tienden a establecerse en forma de biopelículas (*biofilms*) que favorecen su persistencia además de facilitar la transferencia horizontal de genes, mecanismo por el cual consiguen modificaciones genéticas implicadas en la resistencia antibiótica (21). Se ha demostrado que la forma *cocoide* expresa genes de virulencia, como ureA, ureB, hpaA, vacA y cagA, cagE y babA. Estas formas presentan una mayor resistencia a los antibióticos y no serían detectadas por las pruebas habituales de confirmación de erradicación, puesto que son formas actualmente no cultivables, y únicamente podrían ser detectadas mediante diagnóstico molecular.

Junto con la PCR y la PCR en tiempo real encontramos la hibridación fluorescente in situ (FISH) que es una técnica, sensible, específica y rápida para la determinación de infección por *Helicobacter pylori* tanto en formas bacilares como *cocoides*, con la ventaja de no presentar inhibidores y permitir el recuento y visualización celular (24).

La principal desventaja estaría en que estas técnicas presentan un elevado coste y precisan alto desarrollo tecnológico no presente en la mayoría de los laboratorios.

También es posible realizar diagnóstico molecular para detectar la presencia de *Helicobacter pylori* en muestras de heces, aunque actualmente estos procedimientos están en estudio y desarrollo comercial y no cuentan en este momento con sensibilidad adecuada para recomendar su uso sistemático (17).

4.1.3 Histología

Fue el primer método utilizado en el diagnóstico de infección por *Helicobacter*. Permite, principalmente a partir de muestras de biopsia digestiva endoscópica, identificar el tipo de lesión producida por *Helicobacter pylori* en la mucosa. Determina la presencia de inflamación, necesaria en el diagnóstico de gastritis, así como de metaplasia o atrofia. La histología permite la observación directa de bacilos tras tinciones específicas, pero no es posible diferenciar entre el tipo de especies de *Helicobacter* ni otras bacterias de similar morfología. Su rentabilidad depende del número de biopsias y la cantidad y localización de las muestras recogidas. No permite el diagnóstico de formas *cocoides* de *Helicobacter pylori*. La sensibilidad y especificidad son menores que las del cultivo (25).

4.1.4 Test de ureasa

El test de ureasa determina la presencia de *Helicobacter pylori* a través de la detección de la actividad de su enzima más característica. Si bien es cierto que otras bacterias pueden presentar actividad ureasa, ninguna con un nivel cercano al de *Helicobacter pylori*. La descomposición de la urea en dióxido de carbono y amoníaco genera un cambio de

potencial de hidrógeno (pH) en el entorno de la bacteria que propicia un ambiente menos hostil a su alrededor. Este cambio de pH se puede manifestar mediante un test colorimétrico tras poner en contacto muestras de biopsia con un preparado comercial que contenga urea. Existen distintos sistemas para realizar la determinación rápida de ureasa en biopsias gástricas. Los primeros en utilizarse fueron el CLO-test® y el CU-test® con urea en gel o en solución respectivamente. Las presentaciones más modernas como HpOne® presentan una sensibilidad comparada con estudio histológico del 92,3% y una especificidad del 100%. Debido a que la infección por *Helicobacter pylori* cursa de manera parcheada se recomienda, de forma general, que se obtengan un mínimo de dos muestras por paciente, una del área prepilórica y otra de la porción proximal de la curvatura menor del antro. La rentabilidad diagnóstica es dependiente del número de bacterias presente en las muestras por lo que no sería un buen indicador de la respuesta a la terapia de erradicación ni de la presencia de formas *cocoides*. Se recomienda que se utilice asociado a otro procedimiento de diagnóstico invasivo. Como principales ventajas se encuentra la rapidez en la obtención del resultado (5-60 minutos) y un coste menor que otros métodos diagnósticos. En los últimos años se han desarrollado pruebas ultrarrápidas como Biohit URUT® capaces de detectar la presencia de *Helicobacter pylori* en tan solo 1-2 minutos (confirmación negativa en 30 minutos) con elevada sensibilidad y especificidad (26).

4.2 Diagnóstico no invasivo

4.2.1. Test de aliento

El test de aliento con urea marcada con carbono 13 (C13) es actualmente y según las directrices de la III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori* la prueba recomendada para el estudio diagnóstico no invasivo de la

infección por *Helicobacter pylori* pues cuenta con una sensibilidad y especificidad superior al 95% (27).

El test de aliento es una prueba no invasiva basada en el estudio de la presencia de *Helicobacter pylori* a través de la determinación de la capacidad enzimática de degradación de urea del mismo. Para ello actualmente se utiliza un procedimiento en el cual tras la ingesta de una cantidad de urea marcada con carbono 13 se determina su presencia en aire espirado. El carbono 13 es un isótopo estable del carbono presente en la naturaleza, aunque de manera minoritaria. El carbono, en más del 95% de las ocasiones, se presenta con una masa atómica de 12 (6 protones y 6 neutrones). Cuando existe actividad ureasa en el estómago la reacción de degradación de la urea produce CO₂, que es difundido desde la sangre del sistema digestivo a los pulmones para eliminarse en el aire espirado. El carbono 13 contenido en el CO₂ espirado tiene una masa atómica superior (6 protones y 7 neutrones) al carbono 12, lo que permite identificarlo, y con ello confirmar actividad de la ureasa sobre la urea administrada. El protocolo actual incluye la ingesta de ácido cítrico junto a la urea para facilitar concentraciones más altas y más tempranas de CO₂ en aire espirado (28). Una de las limitaciones de este procedimiento es la necesidad de un soporte técnico específico para detectar el carbono 13 haciendo preciso que el estudio se realice en laboratorios de referencia. La lectura se puede determinar mediante espectrofotómetro de masas, de infrarrojos o técnicas laser.

Se han realizado estudios con administración de distintas cantidades de urea siendo actualmente la más recomendada 100 miligramos (mg), aunque dosis menores se han visto igualmente eficaces. El procedimiento se ha simplificado a 2 muestras, una basal y otra a los 30 minutos de la ingesta de urea marcada. No requiere condiciones especiales de conservación hasta llegar al laboratorio de referencia (29).

Previamente se utilizó como marcador de la urea el carbono 14 (C14). El procedimiento con C14 pese a presentar un menor coste económico precisaba un manejo complejo en unidades de medicina nuclear al ser este un isótopo radiactivo.

El test de aliento con urea marcada con carbono 13 es sencillo, seguro y bien tolerado. Puede repetirse en caso necesario. Es la prueba no invasiva de referencia en el estudio de la erradicación de *Helicobacter pylori*, un mínimo de 4 semanas después del tratamiento farmacológico (28).

En niños esta prueba está limitada por la colaboración del paciente, no estando indicado en menores de 6 años. Las dosis de urea deben ajustarse al peso del paciente, pudiéndose utilizar de forma fiable dosis de 25 mg (30).

4.2.2. Antígeno en heces

Otra de las formas de demostrar la presencia de *Helicobacter pylori* de modo no invasivo es la detección de antígenos de la bacteria en heces. Es una técnica accesible que no necesita colaboración por parte del paciente, lo que permite su uso en individuos de corta edad.

Existen dos tipos de antígenos capaces de ser detectados, policlonales y monoclonales. Los antígenos policlonales fueron los primeros en desarrollarse y presentan menor sensibilidad y especificidad por lo que actualmente no se utilizan de manera habitual. La detección de antígeno monoclonal, se realiza mediante técnica de enzimoimmunoanálisis (ELISA). Existen distintos soportes comerciales para realizar la determinación siendo el más difundido *amplified IDEIA Hp StAR* con sensibilidad y especificidad superior al 95% y 97% respectivamente (31). El manejo de las muestras es sencillo pudiéndose conservar 2-3 días a 4 grados o de manera prolongada en congelación de -20 grados. La detección de antígeno monoclonal es útil para el diagnóstico inicial así como para el control

poserradicación si se realiza pasado un mínimo de 4 semanas del tratamiento farmacológico (27).

Existen métodos de diagnóstico rápido en heces para el estudio de antígenos monoclonales a través inmunocromatografía. Los trabajos publicados muestran sensibilidad y especificidad variable, en torno al 90% (32), siendo para algunos autores de especial utilidad en niños, con datos de sensibilidad 91,3% (intervalo de confianza- IC 86,9-95,6) y especificidad 97% (IC 94,3-99,6) (33).

En cambio, el metanálisis Zhou (2014) en población pediátrica que incluye diagnóstico mediante ELISA con antígenos policlonales, monoclonales e inmunocromatografía sólo recomienda, de entre estos procedimientos, el uso de ELISA de antígenos monoclonales en heces para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* en población pediátrica con una sensibilidad del 96,2% (IC 95%: 94,9-97,2%) y especificidad: 94,7% (IC 95% 93,6-95,6%) (34).

Las pautas para el diagnóstico de la III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori* recomiendan el test de antígeno en heces como alternativa a la prueba del aliento para el diagnóstico no invasivo de la infección por *Helicobacter pylori* siempre que se utilice un método de ELISA monoclonal previamente validado. Del mismo modo se considera una alternativa válida a la prueba del aliento, cuando no dispongamos de ella, en el control poserradicación (27).

En población pediátrica las directrices de manejo de la infección por *Helicobacter pylori* publicadas en 2017 por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y nutrición (ESPGHAN) y la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (NASPGHAN) establecen que la precisión de la prueba de antígeno monoclonal en heces es comparable al test de aliento con urea marcada con C13. En

cambio, el diagnóstico mediante antígeno policlonal en heces tiene una precisión menor, pero podría ser una opción en situaciones en que no esté disponibles ninguna de las otras dos pruebas. El diagnóstico rápido en heces, en el momento actual, tendría un rendimiento más bajo (35).

4.2.3 Serología

Las pruebas serológicas permiten detectar en sangre, suero u otros líquidos biológicos la presencia de anticuerpos frente a distintas estructuras bacterianas. Es posible identificar anticuerpos de tipo IgG e IgA. Los anticuerpos IgM se producen de manera transitoria al inicio de la infección y sus niveles caen en las primeras semanas por lo que no son útiles para su determinación diagnóstica. Una de las principales limitaciones de esta técnica es la permanencia en el tiempo de los anticuerpos IgG e IgA, aun en situaciones en las que se haya erradicado la enfermedad, por lo que no permite diferenciar si se trata de infecciones activas o pasadas. Es posible determinar anticuerpos específicos frente a proteínas concretas como Cag A y VacA, pudiendo tener utilidad en la identificación de cepas con mayor virulencia.

La técnica de detección más habitual es la enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA). La sensibilidad y especificidad es variable, dependiendo de la composición antigénica seleccionada, la técnica y el punto de corte en el que se determine la positividad. Actualmente la serología no tiene utilidad en el diagnóstico clínico de la infección (27).

5. Mecanismos de transmisión

El mecanismo de transmisión de la infección por *Helicobacter pylori* en el momento actual sigue siendo objeto de estudio.

Se pueden diferenciar dos fuentes de contagio: ambiental e interpersonal. Estas no serían excluyentes entre sí, y actuarían bajo diversas rutas: fecal-oral, oral-oral y gastro-oral, siendo la vía oral la puerta de entrada en todos los casos. La modalidad predominante podría variar en función de las características de la población.

5.1 Ruta fecal-oral

Se considera el mecanismo principal de transmisión de la infección en situaciones con deficiencias en las condiciones de higiene. El sistema digestivo del ser humano es el principal reservorio de la bacteria. La colonización y eliminación de *Helicobacter pylori* en las heces está ampliamente estudiada. Desde principios de los años 90 se ha determinado presencia de material genético de *Helicobacter pylori* en aguas fecales y aguas de riego no adecuadamente tratadas (36). El consumo de agua y vegetales contaminados sería para algunos autores el mecanismo principal de transmisión en países en vías de desarrollo (37). Actualmente, diversos trabajos proponen que incluso en países desarrollados la cloración y el tratamiento habitual del agua no garantizaría la eliminación de *Helicobacter pylori* del agua corriente, puesto que *Helicobacter pylori* es capaz de sobrevivir en estado viable no cultivable, con potencial capacidad infectiva si las condiciones ambientales se volvieran favorables (24).

5.2 Ruta oral-oral

La transmisión oral-oral estaría relacionada con el contacto íntimo entre personas, siendo en los primeros años de vida en ambiente intrafamiliar. *Helicobacter pylori* está presente en saliva y placa dental. (38). Diversos estudios han demostrado un mayor riesgo de infección en caso de que los progenitores estén infectados, destacando principalmente el papel de la madre (39). La presencia de *Helicobacter pylori* en cavidad oral se ha

relacionado con la higiene oral y la presencia de reflujo gastroesofágico pudiendo presentar colonización intermitente que dificulte su aislamiento (40).

5.3 Ruta gastro-oral/ gastro-gástrica

Esta ruta de transmisión de *Helicobacter pylori* se ha puesto de manifiesto en diversos estudios que relacionan los contagios por los bacilos presentes en la cavidad gástrica con la realización de endoscopias con una inadecuada esterilización. Del mismo modo se ha demostrado la presencia de *Helicobacter pylori* en el vómito de pacientes infectados pudiendo ser, estas bacterias eliminadas, foco de contagio para contactos cercanos (40).

6. Clínica

Helicobacter pylori es el principal responsable de la presencia de gastritis crónica, úlcera péptica y adenocarcinoma gástrico, así como del linfoma tipo MALT.

La infección por *Helicobacter pylori* cursa, en la mayoría de las ocasiones, de manera asintomática. La colonización por *Helicobacter pylori* produce inicialmente una gastritis aguda que tiende a cronificarse habitualmente al ser el sistema inmune del hospedador incapaz de eliminar la bacteria. La gastritis aguda se acompaña de un infiltrado de predominio neutrofílico e hipoclorhidria transitoria. Clínicamente puede producir síntomas de dispepsia leve auto limitada, aunque de manera mayoritaria cursa de forma asintomática (41).

Posteriormente, la persistencia de la infección en la mucosa gástrica conlleva una respuesta inflamatoria crónica. Existen dos patrones de gastritis crónica producidos por la infección por *Helicobacter*: gastritis crónica superficial no atrófica y gastritis atrófica. La gastritis crónica superficial no atrófica es la más frecuente, es de predominio antral y

produce infiltrado de polimorfonucleares y mononucleares formando folículos linfoides. Esta presentación cursa de manera habitual de forma asintomática y se asocia a la aparición de úlcera duodenal y linfoma MALT (42).

La gastritis atrófica es mucho menos frecuente. Entre el 1 y el 3% de los pacientes con gastritis crónica superficial no atrófica infectados por *Helicobacter pylori* desarrollan cada año una gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal. La metaplasia intestinal, aunque reversible con tratamiento erradicador, se considera una lesión precursora de displasia y carcinoma gástrico (42).

Helicobacter pylori es responsable de más del 90% de las úlceras duodenales y gástricas (estas últimas, excluyendo el uso de antiinflamatorios no esteroideos). Inicialmente esta patología había sido atribuida en exclusiva al desequilibrio entre factores agresivos y defensivos de la mucosa. *Helicobacter pylori* jugaría un papel fundamental en esta balanza. El tratamiento erradicador es responsable del cambio en la evolución natural de la enfermedad, produciendo cicatrización de las úlceras y eliminación o descenso de las recidivas y complicaciones (43,44).

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer determinó en 1994 que existía evidencias suficientes para clasificar al *Helicobacter pylori* como carcinógeno humano tipo 1. La infección por *Helicobacter pylori* se asocia a la presencia de carcinoma gástrico y linfoma tipo MALT. Un pequeño porcentaje de pacientes infectados desarrollan a lo largo del tiempo lesiones neoplásicas digestivas. El mecanismo por el cual se produce no está totalmente aclarado estando implicados factores de virulencia de la propia bacteria, factores relacionados con el huésped y el ambiente.

7. Estado actual

7.1 Prevalencia

La prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* es muy variable en función de la zona geográfica estudiada y el grupo de edad. En términos generales se estima que al menos el 50% de la población mundial está infectada por *Helicobacter pylori*.

En la revisión sistemática publicada por Hooi (2017), con trabajos publicados entre 1970 y 2016 de 62 países diferentes, se encontró una prevalencia global por continentes del 70,1% (IC 95% 62,6–77,7) en África, mientras que Oceanía tuvo la prevalencia más baja con cifras del 24,4% (IC 95% 18,5 a 30,4).

Entre los países de forma individualizada la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* varió desde el 18,9% en Suiza (IC 95% 13,1 a 24,7) al 87,7% en Nigeria (IC 95% 83,1 a 92,2) (45).

Desde el comienzo del siglo XXI la prevalencia de *Helicobacter pylori* ha disminuido en los países más industrializados mientras que se mantiene estable en países en vías de desarrollo. Diversos estudios ponen de manifiesto que la prevalencia de determinados grupos étnicos dentro de poblaciones desarrolladas es muy superior a la de la población global de la zona, este es el caso de los nativos de Alaska en Estados Unidos o comunidades nativas de Australia (46,47).

En el metanálisis de Zamani (2018) solo se incluyeron trabajos de un período de tiempo más reciente (de 2000 a 2017); 183 estudios de 73 países en los seis continentes incluyendo 410 879 participantes. En este estudio la prevalencia global de *Helicobacter pylori* fue de 44,3%, variando del 50,8% en los países en desarrollo al 34,7% en los países desarrollados (48).

En el continente europeo Kimberly Venneman (2018) publicó un metanálisis donde las prevalencias más bajas de *Helicobacter pylori* se encontraron en el Norte de Europa, mientras que la más alta fue en Europa del Este y del Sur con cifras de hasta el 84% en Portugal y Polonia. Del mismo modo se ha encontrado una disminución de la prevalencia a lo largo del periodo de estudio (49).

En la última década son numerosos los trabajos de investigación realizados en países en vías de desarrollo con el fin de obtener datos de prevalencia de infección por *Helicobacter* en población infantil.

Zabala (2017) publicó una revisión integral y metanálisis de los estudios originales publicados de 2011 a 2106. La prevalencia global estimada en niños sanos se encontraría entorno al 33% (IC 95% 27%-38%). Los resultados por países se clasificaron según el nivel de ingresos. La mayoría de los estudios que informaron tasas superiores al 40% fueron de países con nivel de ingresos medio-bajo. Para los autores la infección es en gran parte adquirida durante la primera infancia y la mayoría de los niños que se infectan durante sus primeros 5 años de vida permanecerá persistentemente infectados a largo plazo. La prevalencia en pacientes sintomáticos solo fue ligeramente superior a la obtenida en población asintomática (50).

Los últimos estudios de prevalencia publicados en Europa muestran resultados muy dispares entre países situados al norte y países del sur del continente. Dos de los principales trabajos publicados fueron realizados en República Checa y Portugal. El trabajo de Sykora (2009) en República Checa determinó una prevalencia de *Helicobacter pylori* en niños asintomáticos menores de 15 años del 7,1% (51), resultados similares a los estudios realizados en Alemania y Suecia (52,53) donde la prevalencia en población pediátrica varía del 6-10%. En contraposición, el último estudio realizado en el área metropolitana de Lisboa (2011), refleja una prevalencia del 31,6% en niños asintomáticos

(54). En ambos estudios el diagnóstico se realizó mediante determinación de antígeno de *Helicobacter pylori* en heces, aunque en el trabajo de Lisboa fue de tipo policlonal y en República Checa monoclonal.

La mayoría de los estudios de prevalencia realizados en nuestro país están centrados en población adulta, aunque alguno de ellos incluye un pequeño número de niños. Los escasos trabajos publicados exclusivamente en la edad pediátrica fueron realizados a finales de los años 90 principios de los 2000 presentando una prevalencia media de infección en torno al 15% de las muestras estudiadas.

7.2 Epidemiología

Numerosos estudios han intentado esclarecer los factores epidemiológicos asociados con la infección por *Helicobacter pylori*. Entre ellos los que aportan una evidencia más clara están relacionados con el nivel socioeconómico de la población y sus condiciones sanitarias y de higiene. La edad es otro de los factores principales pues la prevalencia aumenta a medida que lo hace la edad de los individuos estudiados en la práctica totalidad de los trabajos publicados, en la mayoría de las ocasiones hasta la década de los 50-60 años donde la prevalencia se estabiliza en países desarrollados.

El resto de los factores estudiados como tabaquismo, lactancia materna, desarrollo ponderoestatural y obesidad no han generado en la literatura científica un consenso claro, siendo dispares los resultados obtenidos en los estudios realizados.

7.2.1 *Helicobacter pylori* y edad

La prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* aumenta según lo hace la edad del individuo. La totalidad de los estudios epidemiológicos realizados en el mundo así lo confirman.

El riesgo de contagio aparece desde los primeros meses de vida y es mayor en países en vías de desarrollo. En las regiones con altas prevalencias poblacionales la infección por *Helicobacter pylori* se adquiere mayoritariamente en edad infantil. Tanto en este escenario como en países de rentas altas, la tasa de infección aumenta con los años de vida (55).

7.2.2. *Helicobacter pylori* y género

Los primeros estudios de prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* sugerían un mayor riesgo significativo de infección en población masculina, junto con un mayor riesgo de cáncer gástrico (56).

Los principales metanálisis realizados desde el descubrimiento del *Helicobacter pylori* ofrecen datos contradictorios en relación a la influencia del género en la prevalencia de infección. Ibrahim (2017) atribuye un mayor riesgo de infección en el sexo masculino tanto en población infantil como adulta (57).

El grupo de investigación StoP Project también evidencia un efecto independiente del sexo masculino en la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* con asociación más fuerte si se trataba de pacientes de ámbito hospitalarios y de mayor edad (58). De Martel (2006) publicó un metanálisis encontrando diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de infección según el género solo en población adulta y no pediátrica (59).

Por otro lado, revisiones sistemáticas como la publicada por Zamani (2018) aunque encuentran pequeñas diferencias en prevalencia por géneros, en mayor grado en África (relación Hombre/mujer de 1,16) y en menor medida en América latina (1,03), estas diferencias no eran significativas estadísticamente (48). En esta misma línea se ha

publicado un reciente metanálisis por Curado (2019) en población de América Latina y Caribe sin que se evidencien diferencias entre géneros (60).

7.2.3. *Helicobacter pylori* y etnia

La influencia de la raza en la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* no está bien definida. Aunque diversos estudios en países desarrollados informan de una mayor prevalencia de infección en grupos étnicos y población inmigrante (61–63) la mayoría de los trabajos apuntan que estas diferencias estarían motivadas por cuestiones de nivel socioeconómico y cultural y no por diferencias raciales.

Por otra parte, existen estudios como el publicado por Epplein (2012) en Estados Unidos donde se expone que aun teniendo en cuenta estas diferencias socioeconómicas encuentran prevalencias más altas de factores de virulencia de infección por *Helicobacter pylori* como la proteína CagA en población de origen Africano (64). Otros estudios ponen de manifiesto que también podrían existir diferencias genéticas en factores de virulencia como el CagA según el origen étnico de los pacientes infectados en Asia (65).

7.2.4. *Helicobacter pylori* y factores socioeconómicos

Desde el descubrimiento de la bacteria *Helicobacter pylori* la prevalencia de infección se ha relacionado con factores epidemiológicos de tipo socioeconómico. A nivel mundial las regiones y países en vía de desarrollo presentan de manera constante tasas de prevalencia muy superiores a países desarrollados (45,66).

Este hecho ha sido corroborado por la práctica totalidad de los estudios de prevalencia publicados hasta el momento actual tanto en población general como población pediátrica (67).

7.2.5. *Helicobacter pylori* y asistencia a guardería el primero año

Otro de los factores epidemiológicos descritos en la literatura con un aumento de prevalencia de infección en población pediátrica es la asistencia de los niños a guarderías, principalmente si estas estaban masificadas (68). El trabajo de Oleastro realizado en población infantil del área de Lisboa relacionaba de manera significativa la asistencia a guarderías en etapa preescolar (tanto en el análisis univariante como multivariante) con la prevalencia de infección, siendo en los grupos de estudio de más edad (6 a 10 años y 11 a 15 años) la única variable relacionada con la infección (54).

7.2.6. *Helicobacter pylori* e higiene dental

Numerosos estudios proponen que la cavidad oral puede representar un importante reservorio para la infección por *Helicobacter pylori*. Por tanto, dentro de los hábitos higiénicos cobra importancia el cuidado dental como factor relacionado con la prevalencia de infección, puesto que se ha asociado la colonización por *Helicobacter pylori* en cavidad oral con deficiente higiene, presencia de placa dental y gingivitis (69).

Del mismo modo, el aumento de prevalencia de infección se ha asociado al índice de placa dental (70), enfermedades periodontales (71) y caries (72).

7.2.7. *Helicobacter pylori* y agua y alimentos

En el análisis de la transmisión de *Helicobacter pylori* una de las fuentes de contagio más estudiadas, junto con el contacto directo persona-persona, es el origen ambiental mediante el contacto o ingesta de agua y alimentos contaminados. *Helicobacter pylori* está presente en las heces y desde ahí es eliminado al agua residual. Múltiples estudios han demostrado la presencia de material genético de *Helicobacter pylori* en agua residual y determinados alimentos regados con ella, aunque hasta el momento no ha sido posible cultivarlo de manera sistemática (36).

En nuestro país encontramos el trabajo de Santana en población infantil de Gran Canaria, con una tendencia a mayor prevalencia cuando el agua de consumo no era embotellada (73). Más recientemente el trabajo de la Dra. Moreno en el que se determina que las técnicas de tratamiento y desinfección del agua potable podrían no ser suficientes para eliminar *Helicobacter pylori* cuando este se encuentra en su forma *cocoide*, viable no cultivable (74).

7.2.8. *Helicobacter pylori* y lactancia materna

La relación entre la lactancia materna y la infección por *Helicobacter pylori* en la infancia no está consensuada en la literatura. En algunos estudios se presenta como un factor protector y en otros un factor de riesgo asociado al aumento del contacto madre-hijo en caso de que esta estuviera infectada (143-145).

7.2.9. *Helicobacter pylori* y desarrollo ponderoestatural

Numerosos trabajos realizados, principalmente en países en vías de desarrollo, han intentado estudiar el efecto de la infección por *Helicobacter pylori* en el desarrollo ponderoestatural de la población infantil. En las últimas revisiones publicadas se describe un posible efecto negativo en el desarrollo ponderoestatural de niños infectados por *Helicobacter pylori* únicamente en países con bajos ingresos (75,76).

7.2.10 *Helicobacter pylori* y tabaquismo

El tabaquismo está considerado un factor de riesgo en el desarrollo de cáncer gástrico, en cambio la relación que presenta con la infección por *Helicobacter pylori* es contradictoria (49). Mientras algunos trabajos consideran el hábito de fumar como un factor de riesgo para la infección en otros se sugiere que podría disminuir la incidencia (77).

El grupo de trabajo StoP Project (Stomach Cancer Pooling) dedicado al estudio del cáncer de estómago publicó en el año 2019 un artículo en el cual se investigaba la relación del hábito de fumar y la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* sin que se encontrara ninguna asociación significativa entre ambos (78).

En el meta análisis publicado por Suzuki (2006) se encontró aumento del fracaso en la tasa de erradicación entre pacientes fumadores y no fumadores (79).

7.2.11 *Helicobacter pylori* y antecedentes neonatales

Algunos trabajos proponen que el estado de infección en las mujeres gestantes podría tener efectos a nivel obstétrico incluyendo mayor riesgo de patología materna y fetal con una posible implicación en el crecimiento fetal, riesgo de aborto y parto prematuro espontáneo (80,81).

7.2.12. *Helicobacter pylori* y animales de compañía

Se conocen múltiples especies de *Helicobacter* capaces de infectar a un gran número de animales (82). Los primeros trabajos de investigación realizados tras el descubrimiento de *Helicobacter pylori* no consiguieron identificar esta especie de *Helicobacter* en animales, concluyendo que era un patógeno exclusivamente humano. Posteriormente, diversos estudios han demostrado la presencia de esta bacteria en animales domésticos como el perro y el gato (83–86). Otro animal relacionado con la infección ha sido la oveja, donde se ha demostrado la presencia de *Helicobacter pylori* tanto en mucosa gástrica como en leche (87).

7.2.13. *Helicobacter pylori* y patología atópica

Los países industrializados en el último siglo han sufrido cambios muy importantes a nivel sanitario y socioeconómico. El descenso de las enfermedades infecciosas se ha

presentado de un modo paralelo al aumento de patologías relacionadas con el sistema inmunitario. Diversos estudios e investigaciones han buscado en estos dos hechos una relación de causalidad que explique clínica y molecularmente el auge de las enfermedades de origen inmunitario-autoinmune (88,89).

7.2.14. *Helicobacter pylori* y dolor abdominal crónico

La infección por *Helicobacter pylori* en edad infantil cursa en la mayoría de las ocasiones de manera asintomática (90). La principal lesión producida por la colonización permanente de la bacteria es la gastritis crónica superficial relegando al ulcus casi exclusivamente a los niños de mayor edad o adolescentes. En el caso de enfermedad péptica del adolescente es frecuente encontrar clínica de dispepsia ulcerosa. El dolor abdominal crónico y/o recurrente se asoció clásicamente a la infección por *Helicobacter pylori* en la infancia pero esta asociación se ha descartado por los principales estudios epidemiológicos realizados en edad pediátrica (91–94). El dolor abdominal recurrente de origen funcional (Criterios Roma III) se ha establecido que si bien no se relaciona con la infección por *Helicobacter pylori* si podría presentar una asociación inversa con el estatus socioeconómico de los niños (95).

7.3 Características de la provincia de Salamanca y su población

La provincia de Salamanca está situada al suroeste de Castilla y León, limitando al norte con la provincia de Zamora, con Valladolid al noreste, con Ávila al este, con Cáceres al sur y con Portugal al oeste. Tiene una población general en torno a 330.000 habitantes, con edad media 47,79 años en 2017, casi 5 años superior a la edad media en España 42,97 para el mismo año, y en continuo ascenso desde hace más de una década. Pese a ser la segunda provincia con más municipios de España (después de Burgos), tan sólo 9 superan los 5000 habitantes, de ellos 4 se localizan en el área metropolitana. El más poblado es

Santa Marta de Tormes con 14700 habitantes estando situado a 2 km de la capital. En el área metropolitana y localidades de más de 10000 habitantes se concentran más del 80% de la población infantil de la provincia. Salamanca presenta una tasa de inmigración baja, de 6,12 inmigrantes/1000 habitantes.

Los principales recursos económicos provienen del sector servicios, principalmente de la función pública y del turismo. El sector industrial está escasamente desarrollado dedicándose al mismo únicamente el 11,1% de la población activa. En la provincia destaca también la ocupación en actividades agrarias. La ciudad de Salamanca cuenta con una de las Universidades más antiguas del mundo y concentra el 50% de los estudiantes universitarios de Castilla y León siendo un referente mundial para el estudio de español para extranjeros. Según la encuesta de población activa del año 2015 la tasa de paro española se encontraba en el primer trimestre del año en el 23,78%. En la provincia de Salamanca fue del 18,26% (12,9% en hombres y 24,51% en mujeres) (96).

El riesgo de pobreza infantil en la provincia de Salamanca se ha establecido según las últimas revisiones (Ais Group: Riesgo de Pobreza Infantil en España) en una cifra inferior al 20%. Este dato se sitúa 7 puntos por debajo de la media española.

El estudio sobre la situación de la infancia en la provincia de Salamanca que desarrollo Cáritas en el 2010 establece que el riesgo de pobreza infantil está muy localizado geográficamente, dándose las situaciones de riesgo de pobreza extrema (ingresos inferiores a 3.690 € anuales) en niños de zonas muy concretas del área metropolitana:

Zona de Alambres – Tejares – Buenos Aires.

Zona de San José – El Tormes – La Vega- El Zurguén

Zona de Pizarrales – El Carmen – Barrio Blanco

Terradillos (El Encinar)

Pese a las diferencias en el riesgo de pobreza infantil, la provincia cuenta con una atención sanitaria muy homogénea. El Sistema Sanitario de Castilla y León (Sacyl) en la provincia cuenta con asistencia en Atención Primaria con médicos especialistas en Pediatría en toda la población infantil de la provincia menor de 14 años. La provincia tiene una red de asistencia social que asegura los servicios y recursos básicos a toda la población infantil.

II~HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

- 1.- La prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en población infantil española es desconocida en el momento actual.
- 2.- En población en edad pediátrica la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* aumenta en función de la edad y varía en relación a otros factores socioeconómicos.
- 3.- Distintos factores de riesgo pueden interactuar para aumentar la prevalencia y cabe la posibilidad de que actuando sobre uno a alguno de ellos se pueda influir sobre este aumento.

III~OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivo general

Valorar el estado actual de la infección por *Helicobacter pylori* en población infantil de la provincia de Salamanca

Objetivos específicos

1.- Conocer la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en población pediátrica asintomática de la provincia de Salamanca en distintos grupos de edad.

2.- Servir de referencia sobre la situación de la infección por *Helicobacter pylori* en población infantil española en el momento actual y su evolución en el futuro.

3.- Constatar cuáles son los factores epidemiológicos relacionados con la infección por *Helicobacter pylori* en nuestra población en las edades estudiadas.

4. Detectar factores de riesgo sobre los que fuera posible actuar para variar la prevalencia de *Helicobacter pylori* en edades posteriores.

IV ~ MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Para alcanzar los objetivos de este trabajo se ha diseñado un estudio descriptivo trasversal en una muestra de pacientes de edad pediátrica de la provincia de Salamanca. Se ha solicitado la participación de manera voluntaria y bajo consentimiento informado a los padres o tutores legales de los pacientes. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (Anexo 3). Cada participante del estudio ha entregado una única muestra para su análisis y se ha cumplimentado por los padres o tutores legales una encuesta epidemiológica que fue realizada por el pediatra de atención primaria habitual del niño, tras informar a los padres o tutores del motivo del estudio.

2. Población de estudio y selección de la muestra

La población de estudio está formada por los niños residentes en la provincia de Salamanca, con edad inferior a 14 años, que acuden a Revisiones de Salud del Programa Oficial del Sistema de Salud dependiente de la Junta de Castilla y León en la provincia de Salamanca.

Teniendo en cuenta los datos de población de la Provincia de Salamanca que se han obtenido de la publicación del Instituto Nacional de Estadística (INE) del año 2015 el número de niños menores de 14 años fue 40016. El tamaño muestral se estimó con una precisión del 5%, al ser desconocida la prevalencia de infección en nuestro medio se ha tomado el 50% como medida más conservadora siendo necesarios un mínimo de 498 individuos para alcanzar este objetivo.

En los 4 grupos de edad seleccionados, el número total de menores en la provincia de Salamanca recogidos por el INE en el año 2015 fueron: de 12 meses 2411, de 3 años 2615, de 6 años 2847 y de 12 años 2696. El tamaño muestral estimado con una precisión del 10% y una prevalencia del 50% e IC 95% es de 93 niños de cada grupo de edad.

Para la selección de la muestra se ha contado con la colaboración de los pediatras del Sistema Público de Salud de Castilla y León que pasan consulta en Centros de Salud de la provincia de Salamanca y que voluntariamente quisieron participar.

Se realizó una reunión informativa en el Colegio de Médicos de Salamanca en la que se expuso el trabajo de investigación y se solicitó la colaboración de todos los pediatras.

Los Centros de Salud participantes fueron:

Centro de Salud Garrido Sur. Salamanca

Centro de Salud Alfonso Sánchez Montero (Pizarrales). Salamanca

Centro de Salud Alamedilla. Salamanca

Centro de Salud Sisinio de Castro (Garrido Norte). Salamanca

Centro de Salud Miguel Armijo Moreno (San Bernardo). Salamanca

Centro de Salud San Juan. Salamanca

Centro de Salud Capuchinos. Salamanca

Centro de Salud Elena Ginel Díez (Tejares). Salamanca

Centro de Salud Santa Marta

Centro de Salud Villoria

Centro de Salud Peñaranda

Centro de Salud Ciudad Rodrigo

Centro de Salud Fuentes de Oñoro

Centro de Salud Ledesma

Criterios de inclusión:

Los pacientes incluidos en el estudio fueron seleccionados mediante muestreo consecutivo de forma voluntaria, bajo consentimiento informado firmado por padres o tutores legales del niño. La captación se llevó a cabo en las Revisiones de Salud del Programa del lactante, Niño y Adolescente en los Centro de Salud Urbanos y Rurales de la Provincia de Salamanca. Se ponderó la población de todos los distritos y comarcas a fin de tener una muestra lo más representativa de la población de la provincia.

Se seleccionaron pacientes de 4 grupos de edad: 12 meses, 3 años, 6 años y 12 años. Las Revisiones de Salud de dichas edades se realizan siempre, en la provincia de Salamanca, por el médico especialista en Pediatría. Del mismo modo, en todas ellas, se realizan actos vacunales incluidos en el Calendario Oficial de la Junta de Castilla y León, por lo que el tiempo de visita y posterior observación del paciente es mayor y permitía un contacto más cercano con el niño y su familia facilitando la captación del paciente en el estudio.

La gerencia de Atención Primaria de Salamanca fue informada de la elaboración del estudio y se contó con su aprobación.

Criterios de exclusión:

Los criterios de exclusión que se tuvieron en cuenta a la hora de poder participar en el estudio fueron: haber recibido antibióticos o inhibidores de la bomba de protones un mes antes de la recogida de la muestra. Dichos criterios están orientado a minimizar el número de falsos negativos, puesto que ambas condiciones pueden disminuir el crecimiento de la bacteria *Helicobacter pylori* en mucosa digestiva y como consecuencia obtener un resultado negativo en la prueba de diagnóstico.

Al tratarse de un estudio de prevalencia en población general, no se ha considerado de manera especial la presencia o no de síntomas gastrointestinales, aunque dicha información si se ha recogido como dato de análisis.

3. Material utilizado y procedimiento

Los padres o tutores de los menores, en las Revisiones de Salud, fueron informados por su pediatra de la posibilidad de participar, de forma voluntaria, en el estudio de prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*, así como las características del mismo. Los que aceptaron, recibieron y firmaron el Consentimiento Informado (anexo 1) por duplicado. En cada paciente seleccionado para el estudio se ha rellenado, en la consulta de pediatría, una encuesta epidemiológica (anexo 2) con recogida de variables antropométricas, socioeconómicas y clínicas.

Recibieron un bote estéril para la recogida de una muestra fresca de heces que debían depositar los días posteriores en su Centro de Salud. Mediante transporte ordinario de muestras las heces fueron remitidas, junto con un volante específico del estudio, al departamento de Microbiología del Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

Las encuestas, volantes y muestras de heces fueron etiquetadas con una numeración que garantizaba una correcta identificación y protección de datos.

Se contó con la autorización de la Gerencia de Atención Primaria de Salamanca para el uso del medio de transporte de muestras ordinario desde cada Centro de Salud hasta el Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

El Servicio de Microbiología colaboró en la recepción de las muestras y posterior almacenaje y conservación. A su llegada al laboratorio las muestras se conservaron a una temperatura inferior a -20 grados siguiendo las recomendaciones de manejo del fabricante del método de detección. En el laboratorio de microbiología se designó una profesional médico microbiólogo, como responsable de la custodia y correcto manejo de las muestras hasta su estudio.

Como método de detección de la infección en los niños estudiados se realizó la determinación de antígenos en heces de *Helicobacter pylori*, utilizando anticuerpos monoclonales (*Inmuno Análisis Amplified IDEIA Hp StAR* del laboratorio *Oxoid®*) (figura 2), por ser una análisis no invasivo y fiable en población pediátrica, pues presenta una sensibilidad y especificidad alta sin efectos secundarios y sin limitaciones por necesidad de colaboración del paciente. Los estudios clínicos realizados por el fabricante en diagnóstico primario en pacientes pediátricos frente al patrón oro (diagnóstico invasivo mediante histología y cultivo) alcanzan una sensibilidad 98,6% (IC 95% 92,4 – 100%) y especificidad 99,4% (IC 95% 96,7 – 100%).

El ensayo Amplified IDEIA Hp StAR es un inmuno ensayo enzimático tipo sándwich que utiliza tecnología de amplificación para determinar la presencia de antígenos de *Helicobacter pylori* en heces.

Los pocillos de la microplaca están revestidos de anticuerpos monoclonales específicos contra antígenos de *Helicobacter pylori*. En un único paso se agregan a los pocillos el sobrenadante de una suspensión fecal y anticuerpos monoclonales marcados con peroxidasa de rábano (conjugado de anticuerpos). Durante la incubación, los antígenos de *Helicobacter pylori* en una muestra se unen a los anticuerpos presentes en la microplaca marcados con peroxidasa de rábano (HRP, por sus siglas en inglés), formando un complejo tipo sándwich.

Se lavan los pocillos a fin de eliminar el conjugado de anticuerpos que no haya quedado ligado. Se agrega un sustrato enzimático incoloro de un solo componente, la tetrametilbenzidina (TMB). La HRP que ha quedado ligada oxida la TMB, generando un

color azul. Al agregar la solución de parada, el color cambia a amarillo. La intensidad del color se determina mediante espectrofotometría (figura 3).

Figura 3. Diagrama esquemático del principio del ensayo *Amplified IDEA Hp StAR*

El análisis antigénico se realizó en el laboratorio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario de Salamanca, fuera del horario asistencial ordinario. Para ello se contó con la autorización del Jefe de Servicio de Microbiología pudiendo utilizar para el mismo el material no fungible necesario como fueron: mezcladora de vórtice, micropipetas de precisión, centrífuga de mesa, agitador para placas y espectrofotómetro. En la figura 4 se representa de manera esquemática los pasos que se siguieron en el procedimiento de determinación antigénica.

Figura 4. Procedimiento del ensayo Amplified Ideia Hp StAR

1.4. RESUMEN DEL PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO AMPLIFIED IDEIA Hp StAR

Asegúrese de que todos los reactivos alcancen la temperatura ambiente (15-30°C) antes de su uso

Figura 5. Kit de determinación Oxoid

4. Variables

La variable principal es la determinación de la presencia o no de infección por *Helicobacter pylori*.

Variables independientes: factores epidemiológicos a estudio

Edad

- Edad: la edad se registró en valor absoluto con dos decimales y estratificada en los 4 grupos previamente determinados (12 meses, 3 años, 6 años y 12 años).

Género

- Género: Varón/mujer

Etnia

- Etnia: etnia categorizada en caucásica, gitana, norteafricana, subsahariana, india-hispana y asiática

Factores socioeconómicos

- Lugar de nacimiento: si el nacimiento se había producido en España, especificando la provincia en la que se había producido, o en otro país, especificando el país.
- Lugar de domicilio: municipio de domicilio dentro de la provincia de Salamanca.
- Centro de salud: Centro de Salud de la provincia de Salamanca al que pertenece el niño y donde se ha realizado la captación para el estudio.
- Número de convivientes totales: el número total de personas que conviven en el domicilio del paciente de estudio.

- Número de convivientes menores: el número de personas menores de edad, incluyendo el sujeto de estudio que conviven en el domicilio.
- Número de convivientes mayores: el número de personas mayores de edad que conviven en el domicilio.
- Número de dormitorios: número de habitaciones destinadas al sueño y descanso que hay en el domicilio.
- Comparte dormitorio: Se establecieron 4 categorías. No comparte dormitorio, comparte con menores, comparte con adultos y comparte con menores y adultos.
- Humedad en domicilio: presencia en el domicilio de humedades, condensaciones o mal aislamiento.
- Limpieza en domicilio: Se determinó quién realizaba habitualmente la limpieza en el domicilio en las siguientes categorías: madre, padre, ambos madre y padre, abuelas/os, empleada/o domestica/o, otros.
- Nivel de estudios del padre y de la madre: El nivel de estudios se ha clasificado en las siguientes categorías:
 - Sin estudios
 - Graduado escolar (EGB/ESO)
 - Formación profesional medio
 - Bachillerato
 - Formación profesional superior
 - Universitario
- Empleo del padre y de la madre: empleado/a o desempleado/a

- Nivel del trabajo del padre y de la madre: el tipo de empleo se ha clasificado en las siguientes categorías:

Directivos, administradores, licenciados

Otros directivos técnicos medios, diplomados

Cuadros intermedios, administrativos

Trabajadores manuales cualificados

Trabajadores manuales semicualificados

Trabajadores no cualificados

Asistencia a guardería

- Guardería el primer año: Se recogió información sobre si había acudido o no a la guardería en los primeros 12 meses de vida

Higiene dental (niños mayores de 12 meses)

- Cepillado dental: número de veces que el niño se lava los dientes al día.
- Caries: presencia o no de caries.

Agua de consumo

- Tipo de agua de consumo: se recogió información sobre si el agua de ingesta habitual era agua corriente, agua de fuentes/manantiales o agua mineral embotellada

Lactancia materna

- Lactancia materna exclusiva: Se recogió información sobre si el individuo de estudio había recibido lactancia materna, si esta fue exclusiva o mixta junto con fórmula artificial y el número de meses que la recibió.

Desarrollo ponderoestatural

- Peso: peso recogido en kilogramos con dos decimales. Se ajustaron los valores a los percentiles determinados en las gráficas peso de la Organización Mundial de la Salud.
- Talla: talla en centímetros con un decimal. Se ajustaron los valores a los percentiles determinados en las gráficas talla de la Organización Mundial de la Salud.
- Índice de masa corporal (IMC): Índice de masa corporal calculado según la fórmula de Quetelet = $\text{Peso (kg)}/\text{estatura}^2 \text{ (m)}$. Se ajustaron los valores a los percentiles determinados en las gráficas IMC de la Organización Mundial de la Salud. Se categorizó en función de la presencia de bajo peso (menor de -2 desviaciones estándar -ds-), normopeso (-2 a 1 ds) sobrepeso (1ds a 2ds) y obesidad (mayor de 2 ds).

Antecedentes neonatales

- Antropometría al nacimiento: peso al nacimiento en gramos, talla en centímetros con un decimal.
- Edad gestacional especificando si fue a término o pre-término (< 38 semanas de edad gestacional).
- Tipo de parto: el tipo de parto registrado como vaginal, fuera o no instrumental, o cesárea.

Convivencia con animales

- Animales en el domicilio: presencia o no de animales y tipo de especie de animal que convive en el domicilio: perro, gato, roedor, conejo, tortuga, peces...

Tabaquismo paterno

- Padre/madre fumador/a: Si o No

Atopia

- Síntomas atópicos del niño: se ha recogido información sobre la presencia o no de síntomas atópicos en el niño. Especificándose en las siguientes variables la presencia o no de enfermedades concretas de la esfera atópica diagnosticadas por un facultativo médico:

Dermatitis atópica en el niño

Alergia a inhalantes en el niño (mayor o igual a 3 años)

Alergia a alimentos en el niño

Rino-conjuntivitis alérgica en el niño (mayor o igual a 3 años)

Bronquitis de repetición en el niño

Asma en el niño

- Síntomas atópicos en ambos padres: se ha recogido información sobre la presencia o no de síntomas atópicos en el padre y en la madre. Especificándose en las siguientes variables la presencia o no de enfermedades concretas de la esfera atópica, diferenciando en cada uno de los padres, y diagnosticadas por un facultativo médico:

Dermatitis atópica en padre/madre

Alergia a inhalantes en padre/madre

Alergia a alimentos-en padre/madre

Rino-conjuntivitis alérgica en padre/madre

Bronquitis de repetición en padre/madre

Asma en padre/madre

Dolor abdominal

- Dolor abdominal crónico (niños mayores de 4 años): presencia o no de dolor abdominal crónico de origen funcional según los criterios de patología gastrointestinal de origen funcional Roma III: Dolor abdominal más de 1 vez por semana desde hace más de 2 meses sin evidencia de enfermedad orgánica (inflamatoria, anatómica o neoplásica) que pudiera explicar los síntomas.

Se recogió información del tipo de dolor abdominal:

Dispepsia funcional: Dolor o molestias persistentes o recurrentes en el abdomen superior, sin evidencia de que la dispepsia (el dolor) sea aliviada al hacer deposición o asociada con inicio de cambio en frecuencia o forma de las heces

Síndrome intestino irritable: Molestia o dolor abdominal asociado a dos o más de las siguientes características: mejora con la defecación y/o comienza asociado con cambio de la frecuencia y/o forma de las heces.

Dolor abdominal funcional y otros: Dolor abdominal continuo o episódico que no cumple las características de los apartados anteriores.

5. Base de datos y análisis

La información obtenida de los cuestionarios y el resultado del procesamiento de las heces se almacenaron en una base de datos informatizada en el programa SPSS de IBM. El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS de IBM versión 22 y el programa R.

Para el estudio descriptivo de las variables cualitativas se han obtenido frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas, media y error estándar.

En el estudio analítico la prueba chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher se utilizaron para evaluar la asociación entre las diferentes características individuales y diagnósticos clínicos con la infección por *Helicobacter pylori*. Las diferencias significativas son marcadas con uno, dos o tres asteriscos dependiendo del nivel de significancia con el que se logra identificar la asociación (un asterisco para un valor $p < 0.05$, dos asteriscos para $p < 0.01$ y tres asteriscos para $p < 0.001$). También se realizaron comparaciones para los parámetros de localización de algunas variables cuantitativas con la prueba U de Mann-Whitney. Finalmente, se ajustó un modelo de regresión logística usando como factores la edad, lugar de domicilio, diagnósticos clínicos, entre otros. Los resultados de la regresión logística se expresaron como razones de posibilidades (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%, considerando un valor como estadísticamente significativo cuando el valor p resultó menor que 0,05. También se incluye un análisis basado en árboles de clasificación usando un algoritmo CHAID (*CHi-squared Automatic Interaction Detector*) que permite identificar las características que aumentan o reducen la prevalencia de *Helicobacter pylori*.

6. Financiación del estudio

Este proyecto ha contado con financiación a través de dos becas de investigación de convocatoria competitiva.

2016

II Convocatoria de Ayudas a la Investigación en Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria de la Fundación Prandi-Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

2015

XIX Convocatoria Ayuda a la Investigación Clínica y Epidemiológica – Sociedad de Pediatría de Asturias Cantabria y Castilla y León.

Ambas becas han sido gestionadas a través del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).

La financiación obtenida a través de sendas becas fue destinada para la obtención de los kits de determinación de anticuerpos monoclonales (*Immuno Análisis Amplified IDEIA Hp StAR*) del laboratorio *Oxoid*®. Así como para sufragar los gastos del material fungible: puntas de micropipeta, botes de heces y material de papelería.

V~RESVLTADOS

RESULTADOS

1. Participación

El número de niños menores de 14 años que participaron en el estudio fue de 533. En todos se obtuvo de manera adecuada la encuesta epidemiológica, el consentimiento informado firmado por padres/tutores y la muestra de heces necesaria en el proceso de determinación del antígeno de *Helicobacter* en heces.

2. Estudio descriptivo: Características de la muestra

Edad y género

La muestra está compuesta por 533 niños de 12 meses a 12 años. Edad media de $6,02 \pm 4,18$ años.

En las siguientes tablas y figuras se expresan los datos descriptivos de la muestra.

Figura 6. Distribución de la muestra por grupos de edad.

Tabla 2. Género de los niños incluidos en el estudio

Género (533)	Total % (n)	12 meses	3 años	6 años	12 años
Varón	52,2% (278)	54,7% (64)	53,6% (60)	49,0% (75)	52,3% (79)
Mujer	47,8% (255)	45,3% (53)	46,4% (52)	51,0% (78)	47,7% (72)

Etnia

Tabla 3. Etnia de los niños de la muestra

Etnia (533)	Blanca	India hispana	Norteafricana	Asiática	Subsahariana	Gitana
	96,2 % (513)	1,5% (8)	1,1% (6)	0,8% (4)	0,2% (1)	0,2% (1)

Factores socioeconómicos (533)

Tabla 4. Lugar de nacimiento

Lugar de nacimiento: España	98,9% (527)
Provincia de nacimiento: Salamanca	95,9% (511)
Lugar de domicilio: Salamanca capital	81,6% (435)
Tamaño del municipio: Mayores de 10000 habitantes	86,7% (462)

Tabla 5. Centros de Salud participantes en el estudio

Centro de Salud Garrido Sur. Salamanca	19,1% (102)
Centro de Salud Alfonso Sánchez (Pizarrales). Salamanca	29,3% (156)
Centro de Salud Alamedilla. Salamanca	6,8% (36)
Centro de Salud Sisinio de Castro (Garrido N). Salamanca	8,4% (45)
Centro de Salud Miguel Armijo (San Bernardo). Salamanca	7,7% (41)
Centro de Salud San Juan. Salamanca	2,1% (11)
Centro de Salud Capuchinos. Salamanca	5,8% (31)
Centro de Salud Elena Ginel Díez (Tejares). Salamanca	1,5% (8)
Centro de Salud Santa Marta	3,9% (21)
Centro de Salud Villoria. Área	7,2% (40)
Centro de Salud Peñaranda	1,5% (8)
Centro de Salud Ciudad Rodrigo	5,1% (27)
Centro de Salud Ledesma	0,4% (2)
Centro de Salud Fuentes de Oñoro. Área	0,9% (5)

Tabla 6. Centros de Salud urbanos/rural y clase social de los barrios a nivel urbano

Centros de Salud	Urbano/periurbano	Urbano/periurbano	Urbano/periurbano	Rural
	Clase social Alta	Clase social media	Clase social baja	
	28% (149)	31% (165)	30,8% (164)	10,3% (55)

Características del domicilio

En el 57,0% de los hogares de la muestra conviven 4 personas, siendo la media de 3,84 $\pm 0,72$ personas, 1,79 $\pm 0,64$ menores y 2,05 $\pm 0,35$ adultos. En cuanto al número de dormitorios, los domicilios de los niños de la muestra presentaban una media de 3,01 $\pm 0,62$ habitaciones dedicadas al sueño y descanso, teniendo en el 66,2% de las ocasiones 3 dormitorios.

Tabla 7. Características y limpieza de los domicilios.

Comparte dormitorio (531)	Total % (n)	12 meses	3 años	6 años	12 años
Si	36% (191)	69% (69)	30,4% (34)	36,8% (56)	21,3% (32)
Comparte con niños	20,9% (111)	7,7 % (9)	18,8 % (21)	34,2 % (52)	19,3% (29)
Comparte con adultos	13% (69)	55,3% (53)	8 % (9)	2,6 % (4)	2% (3)
Comparte con niños y adultos	2,1% (11)	6% (7)	3,6% (4)		
Limpieza (429)	Total % (n)	12 meses	3 años	6 años	12 años
Padres	89,2% (472)	91,3% (105)	88,4% (99)	87,5% (133)	90% (135)
Otros	10,8% (55)	8,7% (10)	11,6% (13)	12,5% (19)	10% (15)

Solamente el 8% de los pacientes de la muestra tenían en sus domicilios 2 o más convivientes por cada dormitorio.

El 11,9% presentaban en su domicilio problemas de humedad y/o condensación.

Patología familiar relacionada con *Helicobacter pylori*

El 11,8% (62) de los niños de la muestra presentaban padres o hermanos con patología relacionada con *Helicobacter pylori*.

Tabla 8. Antecedentes de patología relacionada con *H. pylori* en padres y hermanos

Patología familiar <i>H. pylori</i> (527)	Total	Gastritis sintomática	Úlcera	Cáncer
Padre	4,9% (25)	2,9% (15)	1,9% (10)	
Madre	5,2% (27)	3,3% (17)	1,7% (9)	0,2% (1)
Hermano	0,2% (1)	0,2% (1)		

Nivel de estudios y trabajo de los padres

Tabla 9. Nivel de estudios de los padres en 6 categorías

	Sin estudios	Graduado escolar	Formación profesional Media	Bachillerato	Formación profesional Superior	Universitario
Padre (522)	2,1% (11)	28,7% (150)	10,9 % (57)	13,2% (69)	12,5% (65)	32,6% (170)
Madre (527)	2,1% (11)	13,9% (73)	10,8% (57)	9,9% (52)	14,4% (76)	49,0% (258)

Tabla 10. Nivel de empleo de los padres

	No	Manual no cualif.	Manual semicualif.	Manual cualificado	Intermedios administrativo	Diplomado equivalente	Licenciado equivalente
Padre (522)	5,9% (31)	8,4% (44)	12,6% (66)	29,3% (153)	16,9% (88)	7,9% (41)	19% (99)
Madre (527)	31,9%(168)	6,3% (33)	6,5% (34)	9,7% (51)	17,1% (90)	10,6% (56)	18% (95)

Se establecieron 4 niveles socioeconómicos en base al nivel de estudios y trabajo de los progenitores.

Tabla 11. Categoría social por estudios/trabajo de padres

Categoría social (522)	Nivel I Bajo	Nivel II Medio-bajo	Nivel III Medio-Alto	Nivel IV Alto
	22,4% (117)	30,7%(160)	27,6% (144)	19,7% (101)

Asistencia a guardería

Tabla 12. Asistencia a guardería antes de los 12 meses de vida

Guardería (525)	Total % (n)	12 meses	3 años	6 años	12 años
Si	32,6% (171)	33,9% (39)	30,6% (34)	35,5% (54)	29,9% (44)

Higiene dental

En los hábitos de higiene dental se tuvo en cuenta los niños mayores de 12 meses. La media de veces que cepillaban los dientes al día fue de 2,04 (veces al día)

Tabla 13. Cepillado dental y caries en los niños mayores de 12 meses

Higiene dental (398)	Total	3 años	6 años	12 años
No cepillado dental	4,5% (18)	7,5% (8)	3,4% (5)	3,4% (5)
Caries	16,8% (66)	1,9% (2)	20,7% (30)	23,6% (34)

Agua de consumo

Tabla 14. Origen del agua de consumo habitual

Agua de consumo (528)	Total % (n)	12 meses	3 años	6 años	12 años
Grifo	37,7% (197)	7,8% (9)	30,4% (34)	42,4% (64)	60,4% (90)
Mineral	58,5% (309)	92,2% (107)	64,3% (72)	55,0% (83)	31,% (47)
Fuentes y manantiales	4,2% (22)	0,0% (0)	5,4% (6)	2,6% (4)	8,1% (12)

Lactancia materna

El 62% de la muestra recibieron un mínimo de 3 meses de lactancia materna exclusiva, el 55,5% de 4 meses y el 49,2% de la muestra recibió lactancia materna exclusiva 5 meses o más.

Tabla 15. Tipo de alimentación de inicio

Lactancia materna (528)	Total % (n)	12 meses	3 años	6 años	12 años
Si	82,2% (434)	83,8% (98)	80,4% (90)	85,5% (130)	78,9% (116)
Exclusiva	69,9% (369)	72,6% (85)	67,9% (76)	69,7% (106)	69,4% (102)
Mixta	12,3% (65)	11,1% (13)	12,5% (14)	15,8% (24)	9,5% (14)

Desarrollo ponderoestatural

El peso y la talla de los pacientes se ajustó a las gráficas de normalidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2006/2007. Media de peso (en ds) = $0,0607 \pm 1,060$. Media de talla (en ds) = $-0,0393 \pm 1,0756$

Tabla 16. Índice de masa corporal en categorías (OMS 2006/2007)

Antropometría (IMC) (533)	Total % (n)	12 meses	3 años	6 años	12 años
Bajo peso	2,3% (12)	2,6% (3)	2,7% (3)	2,0% (3)	2,0% (3)
Normopeso	73,4% (391)	79,5% (93)	74,1% (83)	71,9% (110)	69,5% (105)
Sobrepeso	18% (96)	15,4% (18)	18,8% (21)	19% (29)	18,5% (28)
Obesidad	6,4 % (34)	2,6 % (3)	4,5 % (5)	7,2 % (11)	9,9 % (15)

Tabaquismo en los padres

En nuestra muestra fuma el 24% de los padres y el 14,7% de las madres. Fuman ambos progenitores en el 7,4% de los casos.

Antecedentes neonatales

El 2,3% (11) de la muestra presentaba bajo peso al nacimiento.

Tabla 17. Tipos de parto y antecedentes de prematuridad en los niños de estudio

Tipo de parto (489)	Total % (n)	12 meses	3 años	6 años	12 años
Vaginal	67,1% (328)	73,7% (84)	61,8% (68)	62,8% (91)	70,8% (85)
Cesárea	32,9% (161)	26,3% (30)	38,2% (42)	37,2% (54)	29,2% (35)
Prematuridad (511)					
Término	94,3% (482)	96,6% (113)	95,4% (103)	90,4% (132)	95,7% (134)
Prematuro	5,7% (29)	3,4% (4)	4,6% (5)	9,6% (14)	4,3% (6)

Animales en el domicilio

Tabla 18. Convivencia con animales dentro del domicilio.

Animales en domicilio (532)	Total % (n)	12 meses	3 años	6 años	12 años
Si	28,9% (154)	23,9% (28)	19,6% (22)	27,5% (42)	41,3% (62)
Perro	12,8% (68)	16,2% (19)	12,5% (14)	5,9% (9)	17,3% (26)
Gato	4,1% (22)	2,6% (3)	1,8% (2)	3,3% (5)	8% (12)

Atopia en niños y padres

Tabla 19. Presencia de atopia y tipo de patología atópica en los niños de estudio

Atopia (531)	Total % (n)	12 meses	3 años	6 años	12 años
Si	34,1% (181)	20,5%(24)	34,2%(38)	35,3%(54)	43,3%(65)
Dermatitis atópica	24,5%(130)	13,7% (16)	28,8% (32)	24,8% (38)	29,3% (44)
Alergia a inhalantes	12,8% (53)		2,7% (3)	9,2% (14)	24,0% (36)
Alergia a alimentos	3,4% (18)	1,7% (2)	3,6% (4)	2,6% (4)	5,3% (8)
Rinoconjuntivitis alérgica	11,6% (48)		2,7%(3)	8,5% (13)	21,3% (32)
Bronquitis repetición / asma	10% (53)	7,7% (9)	9,9% (11)	11,8% (18)	10% (15)

Tabla 20. Antecedentes paternos de atopia y tipo patología de la esfera atópica

Atopia padres	Padre atopia (521)	Madre atopia (526)
Si	29,8% (155)	33,5 % (176)
Dermatitis atópica	5,4% (28)	9,5% (50)
Alergia a inhalantes	23% (120)	23,4% (123)
Alergia a alimentos	1,9 % (10)	4,8 % (25)
Rinoconjuntivitis alérgica	19,8% (103)	20,3% (107)
Bronquitis repetición / asma	7,9% (41)	11,4% (60)

Dolor abdominal

Se tuvo en cuenta la muestra de pacientes mayores de 4 años por estar así reflejado en los Criterios Roma III de dolor abdominal crónico.

Tabla 21. Presencia de dolor abdominal crónico y tipo de dolor en los niños de estudio

Dolor abdominal crónico (303)	Total	6 años	12 años
Si	11,6% (35)	13,7% (21)	9,3% (14)
Dispepsia funcional	4,6% (14)	5,9% (9)	3,3% (5)
Colon irritable	4% (12)	4,6% (7)	3,3% (5)
Dolor abdominal inespecífico	3% (9)	3,3% (5)	2,7% (4)

3. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*

En la muestra de 533 niños analizada, la prevalencia general de infección por *Helicobacter pylori* detectada mediante la determinación antigénica de tipo monoclonal en heces es del 14,6% (78).

La prevalencia por grupos de edad es de 0,9% a los 12 meses (1), 8,9% (10) en el grupo de 3 años, 14,4% (22) en el grupo de 6 años y 29,8 % (45) en el grupo de 12 años.

4. Estudio analítico

4.1 Análisis univariante

En las siguientes tablas y figuras se recogen los resultados del estudio analítico de las variables recogidas.

***Helicobacter pylori* y edad**

Se presentan diferencias de prevalencia de infección estadísticamente significativas en función de la edad de los niños de la muestra.

La media de edad de los niños con infección ($9,10 \pm 3,67$) es significativamente superior que la de los niños sin infección ($5,50 \pm 4,03$) ($p < 0,001^{***}$).

Tabla 22. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en mayores/menores de 6 años.

<i>Helicobacter pylori</i> * GRUPOS DE EDAD	≥ 6 AÑOS	< 6 AÑOS	P valor	OR	IC 95%
PREVALENCIA	22,0% (67/304)	4,8% (11/229)	<0,001***	5,603	2,885-10,879

***Helicobacter pylori* y género**

En el total la muestra el 52,2% son varones y el 47,8% son mujeres. Mientras que del total de resultados positivos al test de *Helicobacter* el 48,7% eran varones y el 51,3% mujeres. Como se presenta en la tabla 23 la prevalencia de infección en varones fue del 13,7% y en mujeres 15,7%. No se encontró evidencia estadística de asociación entre la infección y el género en el total de la muestra ($p = 0,541$) ni por grupos de edad.

Tabla 23. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y género

<i>Helicobacter pylori</i> * GÉNERO	HOMBRE	MUJER	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	13,7% (38/278)	15,7% (40/255)	0,541	0,851	0,526-1,376
12 MESES	1,6% (1/64)	0,0% (0/53)	1,000	N.D.	N.D.
3 AÑOS	6,7% (4/60)	11,5% (6/52)	0,509	0,548	0,146-2,058
6 AÑOS	12,0% (9/75)	16,7% (13/78)	0,492	0,682	0,273-1,705
12 AÑOS	30,4% (24/79)	29,2% (21/72)	1,000	1,060	0,527-2,131

¹ Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

***Helicobacter pylori* y etnia**

No se encontró evidencia estadística de asociación entre el resultado de la prueba y la etnia de los niños de la muestra ($p = 0,194$). Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas para ningún rango de edad.

Tabla 24. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* por grupo étnico

<i>Helicobacter pylori</i> * ÉTNIA	BLANCA	OTRAS	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	14,2% (73/513)	25,0% (5/20)	0,194	0,498	0,176-1,412
12 MESES	0,9% (1/113)	0,0% (0/4)	1,000	N.D.	N.D.
3 AÑOS	8,5% (9/106)	16,7% (1/6)	0,437	0,464	0,49-4,416
6 AÑOS	14,7% (22/150)	0,0% (0/3)	1,000	N.D.	N.D.
12 AÑOS	28,5% (41/144)	57,1% (4/7)	0,197	0,299	0,064-1,395

¹ Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

***Helicobacter pylori* y factores socioeconómicos**

Lugar de nacimiento

El análisis a partir de una prueba exacta de Fisher revela una asociación entre el resultado de la prueba y el lugar de nacimiento ($p < 0,01^{**}$) y se encuentra una diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de positivos para los nacidos en España y los nacidos en el extranjero ($p < 0,05^{*}$). En la tabla 25 se observa que no existen datos para menores de 12 años en el subgrupo de extranjeros y dado que hasta ahora se ha revelado que a mayor edad existe un mayor riesgo relativo a presentar resultados

positivos, entonces es posible que las diferencias por país de nacimiento estén afectadas por esta razón.

Tabla 25. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y lugar de nacimiento

<i>Helicobacter pylori</i> * LUGAR DE NACIMIENTO	EXTRANJERO	ESPAÑA	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	66,7% (4/6)	14,0% (74/527)	0,005**	12,243	2,203-68,037
12 AÑOS	66,7 % (4/6)	28,3% (41/145)	0,065	5,073	0,895-28,772

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

Lugar de domicilio

La prueba exacta de Fisher no detecta asociación entre el resultado de la prueba y el lugar de domicilio ($p = 0,753$). La prevalencia dentro de Salamanca Capital es del 14,9% y en el resto de la provincia es del 13,3% sin que se presente una diferencia significativa. Sin embargo, dentro del subgrupo de 6 años se encuentra una diferencia estadísticamente significativa mostrando una mayor prevalencia de infección en Salamanca Capital en comparación con las personas que viven en otros municipios de la provincia ($p = 0,004**$).

Tabla 26. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y domicilio en Salamanca capital.

<i>Helicobacter pylori</i> * LUGAR DE DOMICILIO	SALAMANCA CAPITAL	PROVINCIA	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	14,9% (65/435)	13,3% (13/98)	0,753	1,149	0,605-2,179
12 MESES	0,9% (1/108)	0,0% (0/9)	1,000	N.D.	N.D.
3 AÑOS	7,6% (7/92)	15,0% (3/20)	0,38	0,467	0,110-1,99
6 AÑOS	18,3% (22/120)	0,0% (0/33)	0,004**	N.D.	N.D.
12 AÑOS	30,4% (35/115)	27,8% (10/36)	0,837	1,138	0,496-2,611

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

Al segmentar la muestra en localidades con más y menos de 10.000 habitantes, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia, salvo en el segmento de los 6 años, donde el porcentaje de niños con infección es mayor en municipios con más de 10.000 habitantes ($p = 0,045*$).

Tabla 27. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y domicilio mayor/menor

10000 habitantes

<i>Helicobacter pylori</i> * LUGAR DE DOMICILIO	LOCALIDADES MAS DE 10000 HABITANTES	LOCALIDADES MENOS DE 10000 HABITANTES	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	14,3% (66/462)	16,9% (12/71)	0,588	0,819	0,418-1,606
12 MESES	0,9% (1/111)	0,0% (0/6)	1,000	N.D.	N.D.
3 AÑOS	7% (7/100)	25,0% (3/12)	0,074	0,226	0,050-1,029
6 AÑOS	16,8% (22/131)	0,0%(0/22)	0,045*	N.D.	N.D.
12 AÑOS	30% (36/120)	29% (9/31)	1,000	1,048	0,440-2,497

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

La tabla 28 presenta el análisis según la clase social del barrio donde está ubicado el Centro de Salud, donde para el grupo de 6 años la prevalencia de infección en niños pertenecientes a Centros de Salud ubicados en barrios urbanos de clase social media-baja fue del 21,4% y en los de clase social alta del 7,8% ($p = 0,053$).

Tabla 28. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y clase social del barrio donde está ubicado el Centro de Salud a nivel urbano.

<i>Helicobacter pylori</i> * CENTRO DE SALUD URBANO	BARRIOS DE CLASE SOCIAL MEDIABAJA	BARRIOS DE CLASE SOCIAL ALTA	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	14,9% (49/329)	13,4% (20/149)	0,779	1,129	0,645-1,977
12 MESES	0,0% (0/76)	2,8% (1/36)	0,321	N.D.	N.D.
3 AÑOS	8,6% (7/81)	4,2% (1/24)	0,679	2,176	0,254-18,624
6 AÑOS	21,4% (18/84)	7,8% (4/51)	0,053	3,205	1,019-10,084
12 AÑOS	27,3% (24/88)	36,8% (14/38)	0,297	0,643	0,286-1,444

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

Helicobacter pylori y convivientes

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en función del número de convivientes totales del domicilio ni en la muestra en general ($p = 0,130$) ni para ningún grupo de edad, ni tampoco

en el estudio de convivientes mayores de edad ($p = 0,138$), pero si en relación al número de convivientes menores ($p = 0,047^*$).

Tabla 29. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y número de convivientes menores

<i>Helicobacter pylori</i> * NÚMERO DE CONVIVIENTES MENORES	Más de 2 convivientes menores	Hasta 2 convivientes menores	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	24,1% (14/58)	13,5% (64/474)	0,047*	2,038	1,057-3,930
12 MESES	0% (0/10)	0,9% (1/107)	1,000	N.D.	N.D.
3 AÑOS	12,5% (1/8)	8,7% (9/104)	0,539	1,508	0,166-13,663
6 AÑOS	25% (6/24)	12,4% (16/129)	0,118	2,354	0,814-6,808
12 AÑOS	43,8% (7/16)	28,4% (38/134)	0,250	1,965	0,683-5,653

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

Compartir dormitorio

Aunque en términos generales se aprecia que no hay evidencia suficiente que permita demostrar una asociación entre la infección y el hecho de compartir el dormitorio si se puede afirmar que en el subgrupo de los 3 años aquellos que comparten dormitorio, en concreto con otros adultos, tienen una prevalencia mayor de infección que los que no lo hacen ($p = 0,016^*$).

Tabla 30. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y compartir dormitorio con adultos.

<i>Helicobacter pylori</i> * COMPARTIR DORMITORIO CON ADULTOS	Comparte dormitorio con adultos	No comparte dormitorio con adultos	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	10,0% (8/80)	15,5% (70/451)	0,233	0,605	0,279-1,311
12 MESES	1,7% (1/60)	0,0% (0/57)	1,000	N.D.	N.D.
3 AÑOS	30,8% (4/13)	6,1% (6/99)	0,016*	6,889	1,635-29,027
6 AÑOS	25,0% (1/4)	14,2% (21/148)	0,469	2,016	0,200-20,304
12 AÑOS	66,7% (2/3)	29,3% (43/147)	0,214	4,837	0,427-54,760

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

Índice de hacinamiento

Índice de hacinamiento: número de personas/número de habitaciones. Los pacientes con test de *Helicobacter pylori* positivo presentan una media de 1,32 con una desviación estándar de 0,40 personas/habitación y los negativos tienen una media de 1,33 con una desviación estándar de 0,36; a partir de una prueba de Shapiro-Wilk se concluye que los datos no se ajustan a una distribución normal ($p < 0,01$), por lo que se usa una prueba U de Mann-Whitney y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,576$), de igual forma se realizó la comparación para los diferentes grupos etarios sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Antecedentes de patología sintomática por *Helicobacter pylori* en familiares

Se analizó la prevalencia de infección en los pacientes de la muestra en función de si declaraban o no patología sintomática por *Helicobacter* en padre, madre o hermanos. Se estudió la prevalencia de forma general, en cada grupo de edad y por distintas patologías relacionadas con *Helicobacter pylori* siendo las diferencias de prevalencia no estadísticamente significativas.

Tabla 31. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y patología familiar relacionada con *Helicobacter pylori*

<i>Helicobacter pylori</i> * PATOLOGIA FAMILIAR	SI	NO	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	11,3% (6/62)	14,8% (69/465)	0,565	0,73	0,319-1,669
12 MESES	0,0% (0/13)	1,0% (1/102)	1,000	N.D.	N.D.
3 AÑOS	0,0% (0/11)	10% (10/100)	0,594	N.D.	N.D.
6 AÑOS	10,0% (2/20)	14,4% (19/132)	1,000	0,661	0,142-3,082
12 AÑOS	27,8% (5/18)	29,8% (39/131)	1,000	0,907	0,303-2,717

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

Humedad en el domicilio

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de la infección por *Helicobacter* en función de la presencia o no de humedades en el domicilio ($p = 0,849$).

Limpieza en domicilio

La tabla 32 presenta el análisis dependiendo del responsable de realizar la limpieza en el domicilio. A nivel general no se presenta evidencia de asociación entre la infección y si el responsable de la limpieza son los padres o no, aunque en el subgrupo de los 6 años la prevalencia de infección es del 31,6% cuando los que limpian son personas diferentes a los padres frente a una prevalencia del 11,3% cuando los responsables de la limpieza son los padres ($p = 0,028^*$).

Tabla 32. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y limpieza en el domicilio

<i>Helicobacter pylori</i> * LIMPIEZA EN DOMICILIO	OTROS	PADRES	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	19,3% (11/57)	14,0% (66/472)	0,318	1,471	0,725-2,984
12 MESES	0,0% (0/10)	1,0% (1/105)	1,000	N.D.	N.D.
3 AÑOS	0,0% (0/13)	10,1% (10/99)	0,602	N.D.	N.D.
6 AÑOS	31,6% (6/19)	11,3% (15/133)	0,028*	3,631	1,201-10,979
12 AÑOS	33,3% (5/15)	29,6% (40/135)	0,771	1,188	0,382-3,696

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

Nivel de estudios y trabajo de padre y madre

No se encuentran diferencias de prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* estadísticamente significativas entre el nivel de estudios de los padres ni asociado a el empleo ni cualificación del mismo. Tampoco se encontró asociación con la clase social dependiente del nivel de estudios y trabajo de los padres.

Tabla 33. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y nivel de estudio del padre

<i>Helicobacter pylori</i> * NIVEL DE ESTUDIOS PADRE	INFERIORES	SUPERIORES	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	13,6% (39/287)	15,3% (36/235)	0,617	0,869	0,532-1,418
12 MESES	0,0% (0/54)	1,7% (1/60)	1,000	N.D.	N.D.
3 AÑOS	12,5% (7/56)	5,6% (3/54)	0,321	2,429	0,594-9,931
6 AÑOS	9,3% (8/86)	18,8% (12/64)	0,144	0,444	0,17-1,161
12 AÑOS	26,4% (24/91)	35,1% (20/57)	0,273	0,663	0,324-1,357

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

Tabla 34. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y nivel de estudio de la madre

<i>Helicobacter pylori</i> * NIVEL DE ESTUDIOS DE LA MADRE	INFERIORES	SUPERIORES	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	14,0% (27/193)	14,7% (49/334)	0,898	0,946	0,57-1,571
12 MESES	0,0% (0/35)	1,3% (1/80)	1,000	N.D.	N.D.
3 AÑOS	12,2% (5/41)	7,1% (5/70)	0,494	1,806	0,49-6,659
6 AÑOS	7,5% (4/53)	17,2% (17/99)	0,139	0,394	0,125-1,238
12 AÑOS	28,1% (18/64)	30,6% (26/85)	0,856	0,888	0,435-1,813

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

Tabla 35. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y empleo del padre

<i>Helicobacter pylori</i> * TRABAJO PADRE MANUAL O NO	NO TRABAJO/ TRABAJO MANUAL	TRABAJO NO MANUAL	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	12,6% (37/294)	16,7% (38/228)	0,209	0,720	0,441-1,175
12 MESES	0,0% (0/61)	1,9% (1/53)	0,465	N.D.	N.D.
3 AÑOS	8,8% (5/57)	9,4% (5/53)	1,000	0,923	0,252-3,388
6 AÑOS	11,0% (10/91)	16,9% (10/59)	0,331	0,605	0,235-1,557
12 AÑOS	25,9% (22/85)	34,9% (22/63)	0,277	0,651	0,320-1,324

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

Tabla 36. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y empleo de la madre

<i>Helicobacter pylori</i> * TRABAJO MADRE MANUAL O NO	NO TRABAJO/ TRABAJO MANUAL	TRABAJO NO MANUAL	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	13,6% (39/286)	15,4% (37/241)	0,619	0,871	0,535-1,416
12 MESES	0,0% (0/50)	1,5% (1/65)	1,000	N.D.	N.D.
3 AÑOS	9,1% (5/55)	8,9% (5/56)	1,000	1,020	0,278-3,741
6 AÑOS	10,7% (9/84)	17,6% (12/68)	0,244	0,560	0,221-1,421
12 AÑOS	25,8% (25/97)	36,5% (19/52)	0,190	0,603	0,292-1,245

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

Tabla 37. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y niveles de clase social por estudios y trabajo de los padres

<i>Helicobacter pylori</i> * CLASE SOCIAL	BAJA	ALTA	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	14,1% (39/277)	14,7% (36/245)	0,901	0,951	0,583-1,552
12 MESES	0,0% (0/49)	1,5% (1/65)	1,000	N.D.	N.D.
3 AÑOS	10,3% (6/58)	7,7% (4/52)	0,746	1,385	0,368-5,207
6 AÑOS	9,9% (8/81)	17,4% (12/69)	0,23	0,521	0,199-1,359
12 AÑOS	28,1% (25/89)	32,2% (19/59)	0,714	0,822	0,402-1,681

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

***Helicobacter pylori* y asistencia a guardería el primero año**

Al realizar el análisis de acuerdo con la asistencia a guardería durante el primer año, la tabla 38 contiene los resultados de las prevalencias, donde se observa que no existe evidencia de asociación entre la infección y haber asistido a guardería, aunque en el subgrupo de niños de 12 años si se encuentra una diferencia cercana a la significación ($p = 0,076$).

Tabla 38. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y asistencia a guardería antes del primer año

<i>Helicobacter pylori</i> * GUARDERÍA PRIMER AÑO	SI	NO	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	16,4% (28/171)	13,6% (48/354)	0,428	1,248	0,752-2,072
12 MESES	0,0% (0/39)	1,3% (1/76)	1,000	N.D.	N.D.
3 AÑOS	5,9% (2/39)	10,4% (8/77)	0,721	0,539	0,108-2,684
6 AÑOS	14,8% (8/54)	13,3% (13/98)	0,809	1,137	0,439-2,943
12 AÑOS	40,9% (18/44)	25,2% (26/103)	0,076	2,050	0,971-4,330

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

Helicobacter pylori e higiene dental (>12 meses)

No se encuentra asociación estadísticamente significativa entre la prevalencia de infección y la presencia o no de caries ($p = 0,859$).

Según los resultados del estudio presentados en la tabla 39, en el grupo de 12 años los niños que no se lavaban los dientes obtuvieron una prevalencia del 80% de infección por *Helicobacter pylori* y en los que se lavaban los dientes la prevalencia descendía al 27,9% siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,027^*$).

Tabla 39. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y lavado de dientes en niños mayores de 12 meses

<i>Helicobacter pylori</i> * LAVADO DE DIENTES	NO	SI	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	27,8% (5/18)	18,2% (69/380)	0,349	1,734	0,598-5,023
3 AÑOS	12,5% (1/8)	9,2% (9/98)	0,560	1,413	0,156-12,808
6 AÑOS	0,0% (0/5)	14,8% (21/142)	1,000	N.D.	N.D.
12 AÑOS	80,0% (4/5)	27,9% (39/140)	0,027*	10,359	1,123-95,593

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

***Helicobacter pylori* y tipo de agua de consumo habitual**

La prevalencia de infección en niños que ingieren agua del grifo de manera habitual es del 21,3%, siendo mayor que la prevalencia de infección de los que beben agua embotellada 10,6% ($p = 0,001^{***}$). Al realizar un análisis que segmente por la edad, en la tabla 40 se observa que en los niños menores de 6 años la prevalencia de infección para los que toman agua del grifo de manera habitual es del 11,6% y de los que beben agua de manantial y fuentes o embotellada del 3,2%, lo que representa una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,036$). Cuando los niños son mayores de 6 años, ya no se encuentran una asociación entre la infección y el tipo de agua de consumo.

Tabla 40. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y tipo de agua de consumo habitual

<i>Helicobacter pylori</i> * TIPO DE AGUA DE CONSUMO	AGUA DEL GRIFO	AGUA DE FUENTES O EMBOTELLADA	P valor	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	21,3% (42/197)	10,6% (35/331)	0,001***	2,292	1,406-3,736
MENORES DE 6 AÑOS	11,6% (5/43)	3,2% (6/185)	0,036*	3,925	1,139-13,529
MAYOR O IGUAL A 6 AÑOS	24% (37/157)	19,9% (29/146)	0,406	1,276	0,736-2,210

***Helicobacter pylori* y lactancia materna**

La tabla 41 presenta los resultados de acuerdo con el tipo de lactancia al inicio. Se encuentra evidencia estadística para afirmar que existe una asociación entre la prevalencia de la infección y haber recibido lactancia materna; se destaca que la prevalencia en el grupo de los que recibieron lactancia materna es de 16,6%, mientras que la prevalencia de la infección cuando no se recibe lactancia materna disminuye al 5,3% ($p = 0,003^{**}$). Esta evidencia se encuentra en el subgrupo de los niños de 12 años, donde la prevalencia

de infección es del 35,3% en los que recibieron lactancia materna y del 9,7% dentro de los que no recibieron lactancia materna ($p = 0,007^{**}$).

Tabla 41. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y lactancia materna.

<i>Helicobacter pylori</i> * LACTANCIA MATERNA	SI	NO	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	16,6% (72/434)	5,3% (5/94)	0,003**	3,540	1,389-9,023
12 MESES	1,0% (1/98)	0,0% (0/19)	1,000	N.D.	N.D.
3 AÑOS	10,0% (9/90)	4,5% (1/22)	0,684	2,333	0,280-19,457
6 AÑOS	16,2% (21/130)	4,5% (1/22)	0,202	4,046	0,516-31,7368
12 AÑOS	35,3% (41/116)	9,7% (3/31)	0,007**	5,102	1,462-17,809

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

No se encontraron diferencias entre el número de meses que recibieron lactancia materna ($p = 0,154$) ni si la lactancia materna fue de forma exclusiva o junto con fórmula artificial (mixta).

***Helicobacter pylori* y antropometría**

La tabla 42 presenta los resultados clasificando a los niños según si tienen o no tienen exceso de peso, encontrando una asociación entre la infección y el sobrepeso/obesidad ($p = 0,015^*$). Asimismo, dentro del subgrupo de niños de 12 años se encuentra evidencia de asociación, donde la prevalencia de infección es del 44,2% dentro de los niños con exceso de peso y del 24,1% dentro de los que no tienen exceso de peso ($p = 0,018^*$).

Tabla 42. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y exceso de peso.

<i>Helicobacter pylori</i> * EXCESO DE PESO	SI	NO	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	21,5% (28/130)	12,4% (50/403)	0,015*	1,938	1,161-3,235
12 MESES	0,0% (0/21)	1,0% (1/96)	1,000	N.D.	N.D.
3 AÑOS	7,7% (2/26)	9,3% (8/86)	1,000	0,813	0,161-4,088
6 AÑOS	17,5% (7/40)	13,3% (15/113)	0,601	1,386	0,520-3,693
12 AÑOS	44,2% (19/43)	24,1% (28/108)	0,018*	2,497	1,184-5,266

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

***Helicobacter pylori* y antecedentes neonatales**

No se han encontrado diferencias en la prevalencia de infección según el tipo de parto en el total de la muestra ($p = 0,789$) ni por grupos de edad, así como en relación a la presencia o no de bajo peso al nacimiento ($p = 1,000$).

En el estudio de la prevalencia de infección en relación a la presencia de antecedentes de prematuridad, en el subgrupo de los 3 años se encuentra una asociación cercana a la significación, donde la prevalencia de la infección de los niños que tuvieron una edad gestacional pretérmino es del 40%, mientras que en los que nacieron a término la prevalencia fue del 7,8% ($p = 0,067$).

Tabla 43. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* antecedentes de prematuridad

<i>Helicobacter pylori</i> * EDAD GESTACIONAL	PRETÉRMINO	A TÉRMINO	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	17,2% (5/29)	14,4% (71/482)	0,787	1,206	0,445-3,265
12 MESES	0,0% (0/4)	0,9% (1/113)	1,000	N.D.	N.D.
3 AÑOS	40,0% (2/5)	7,8% (8/103)	0,067	7,917	1,150-54,499
6 AÑOS	21,4% (3/14)	12,9% (17/132)	0,41	1,845	0,467-7,293
12 AÑOS	0,0% (0/6)	33,6% (45/134)	0,177	1,067	1,013-1,125

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

***Helicobacter pylori* y animales en domicilio**

Se estudió la presencia de animales dentro de domicilio. Únicamente la presencia de perros dentro del hogar se asoció con aumento de prevalencia de infección ($p = 0,030^*$).

Tabla 44. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y presencia de perro en el domicilio (niños >12 meses)

<i>Helicobacter pylori</i> * PERRO	SI	NO	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	30,6% (15/49)	16,9% (62/366)	0,030*	2,163	1,111-4,211
3 AÑOS	14,3% (2/14)	8,2% (8/98)	0,611	1,875	0,356-9,885
6 AÑOS	22,2% (2/9)	13,9% (20/144)	0,618	1,771	0,343-9,140
12 AÑOS	42,3% (11/26)	27,4% (34/124)	0,159	1,941	0,811-4,644

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

***Helicobacter pylori* y tabaquismo paterno**

No se encuentran diferencias de prevalencia de infección estadísticamente significativas en caso de tabaquismo paterno ($p = 0,773$) ni materno ($p = 0,489$).

***Helicobacter pylori* y patología atópica**

Se estudió la influencia de la infección por *Helicobacter pylori* en la presencia o no de síntomas atópicos. La ausencia de infección se relacionó significativamente con la presencia de patología de espectro atópico en niños entre 3 y 6 años (ambos incluidos).

Tabla 45. Prevalencia de atopia e infección por *Helicobacter pylori*

ATOPIA * <i>Helicobacter pylori</i>	NO INFECCIÓN POR HELICOBACTER	INFECCIÓN POR HELICOBACTER	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA DE ATOPIA	34,1% (155/454)	33,8% (26/77)	1,000	1,017	0,610-1,694
12 MESES	19,8% (23/116)	100% (1/1)	0,205	0,958	0,882-1,042
3-6 AÑOS	37,1% (86/232)	18,2% (6/32)	0,048*	2,553	1,010-6,449
12 AÑOS	43,4% (46/106)	43,2% (19/44)	1,000	1,009	0,496-2,051

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

En el estudio por separado de cada una de las patologías que forman parte del espectro atópico, únicamente en el caso de la dermatitis atópica se encontraron diferencias significativas en el grupo de edad de niños entre 3 y 6 años.

Tabla 46. Prevalencia de dermatitis atópica en los niños de la muestra e infección por

Helicobacter pylori

DERMATITIS ATÓPICA * <i>Helicobacter pylori</i>	NO INFECCIÓN POR HELICOBACTER	INFECCIÓN POR HELICOBACTER	P valor ¹	OR	IC 95%
PREVALENCIA TOTAL	24,9% (113/454)	22,1% (17/77)	0,669	1,170	0,665-2,087
12 MESES	12,9% (15/116)	100,0% (1/1)	0,137	0,938	0,826-1,064
3 A 6 AÑOS	28,9% (67/232)	9,4% (3/32)	0,018*	3,925	1,156-13,324
12 AÑOS	29,2% (31/106)	29,5% (13/44)	1,000	0,986	0,456-2,131

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

En el estudio, la presencia o no de infección por *Helicobacter pylori* no se relacionó significativamente con la prevalencia de alergia a inhalantes, alimentos y medicamentos, así como tampoco de rinoconjuntivitis atópica o bronquitis de repetición/asma en los niños.

Se recogió información sobre la prevalencia de dichas patologías de la esfera atópica en los progenitores de los niños de la muestra sin encontrar, de igual manera, relación significativa con la presencia o no de infección por *Helicobacter pylori*.

***Helicobacter pylori* y dolor abdominal crónico**

No se encuentran diferencias significativas de prevalencia de *Helicobacter pylori* entre niños diagnosticados o no de dolor abdominal crónico según criterios Roma III ($p = 0,518$).

Se ha estudiado por separado la presencia de dispepsia funcional, colon irritable y dolor abdominal crónico inespecífico encontrándose únicamente en este último caso asociación con la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* ($p = 0,004^{**}$).

Tabla 47. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y presencia de dolor abdominal crónico inespecífico.

<i>Helicobacter pylori</i> *	SI	NO	P valor ¹	OR	IC 95%
DOLOR ABDOMINAL CRÓNICO INESPECÍFICO					
PREVALENCIA TOTAL	66,7% (6/9)	20,4% (60/294)	0,004**	7,800	1,896-32,097
6 AÑOS	100,0% (5/5)	11,5% (17/148)	0,000***	N.D.	N.D.
12 AÑOS	25,0% (1/4)	29,5% (43/146)	1,000	0,798	0,081-7,892

¹Se usa la prueba exacta de Fisher debido a que algunas celdas presentan frecuencias menores que 5

En las siguientes 3 tablas se realiza una recopilación de las asociaciones entre los factores analizados en el estudio en las que se ha hallado significación estadística tanto para el conjunto de la muestra como para grupos concretos de edad.

Tabla 48. Resumen relaciones significativas en el conjunto de la muestra de estudio

VARIABLE	p-valor	OR	IC 95%
Edad $\geq$ 6 años	<0,001	5,603	2,885-10,879
Consumo agua del grifo	0,001	2,292	1,406-3,736
Lactancia materna	0,003	3,540	1,389-9,023
Dolor abdominal crónico inespecífico	0,004	7,800	1,896-32,097
Nacimiento en extranjero	0,005	12,243	2,203-68,037
Exceso de peso	0,015	1,938	1,161-3,235
Más de 2 convivientes menores	0,047	2,038	1,057-3,930

Tabla 49. Resumen relaciones significativas en los distintos grupos de edad

VARIABLE	EDAD	p-valor	OR	IC 95%
Dolor abdominal crónico inespecífico	6 AÑOS	0,000	N.D.	N.D.
Domicilio en Salamanca capital	6 AÑOS	0,004	N.D.	N.D.
Lactancia materna	12 AÑOS	0,007	5,102	1,462-17,809
Compartir dormitorio adultos	3 AÑOS	0,016	6,889	1,635-29,027
Exceso de peso	12 AÑOS	0,018	2,497	1,184-5,266
Lavado de dientes	12 AÑOS	0,027	10,359	1,123-95,593
No limpieza padres	6 AÑOS	0,028	3,631	1,201-10,979
Perro en domicilio	>12 MESES	0,030	2,163	1,111-4,211
Consumo de agua del grifo	<6 AÑOS	0,036	3,925	1,139-13,529
Domicilio municipio de >10000 h.	6 AÑOS	0,045	N.D.	N.D.
Barrio urbano clase media-baja	6 AÑOS	0,053	3,205	1,019-10,084
Nacimiento en extranjero	12 AÑOS	0,065	5,073	0,895-28,772
Prematuridad	3 AÑOS	0,067	7,917	1,150-54,499
Guardería antes del primer año	12 AÑOS	0,076	2,050	0,971-4,330

Tabla 50. Resumen de factores relacionados con la ausencia de infección

VARIABLE	EDAD	p-valor	OR	IC 95% OR
Atopia	3 A 6 AÑOS	0,048	2,553	1,010-6,449
Dermatitis atópica	3 A 6 AÑOS	0,018	3,925	1,156-13,324

4.2 Análisis multivariante

La tabla 51 presenta el resumen de los valores de p significativos y no significativos obtenidos a nivel general para las diferentes variables, las cuales están ordenadas de menor a mayor. Se observa que la variable que presentó la asociación más significativa fue la edad.

Tabla 51. Tabla resumen de variables relacionadas significativamente o no con la infección por *Helicobacter pylori* en el conjunto de la muestra.

VARIABLE	p-valor	OR	IC 95%	
Edad ≥ 6 años	<0,001	5,603	2,885	10,879
Agua consumo	0,001	2,292	1,406	3,737
Lactancia Materna	0,003	3,54	1,389	9,023
Abdominal crónico inespecífico	0,004	7,867	1,912	32,372
Nacimiento en extranjero	0,005	12,243	2,203	68,038
Exceso de peso	0,015	1,938	1,161	3,235
Más de 2 convivientes menores	0,047	2,038	1,057	3,93
Perro en el domicilio	0,069	1,801	0,957	3,388
Etnia	0,194	0,498	0,176	1,412
Comparte dormitorio adultos	0,233	0,605	0,279	1,311
Limpieza en el domicilio	0,318	1,471	0,725	2,984
Comparte dormitorio	0,371	0,761	0,454	1,277
Guardería antes del primer año	0,428	1,248	0,752	2,071
Domicilio en municipio >5000 h.	0,43	0,765	0,368	1,588
Dolor abdominal crónico tipo colon irritable	0,473	0,319	0,04	2,517
Tabaquismo materno	0,489	0,728	0,347	1,526
Dolor abdominal crónico	0,518	1,294	0,574	2,916
Genero	0,541	0,851	0,526	1,376
Patología familiar por <i>Helicobacter pylori</i>	0,565	0,73	0,319	1,669
Domicilio en municipio >5000 h.	0,588	0,819	0,418	1,606
Estudios del padre	0,617	0,869	0,532	1,418
Dolor abdominal crónico dispepsia Funcional	0,742	0,591	0,129	2,709
Domicilio en Salamanca capital	0,753	1,149	0,606	2,18
Tabaquismo paterno	0,773	0,881	0,493	1,574
Clase social según barrio de domicilio	0,779	1,129	0,645	1,977
Edad gestacional	0,787	1,206	0,445	3,265
Tipo de parto	0,789	1,072	0,634	1,812
Humedad en el domicilio	0,849	0,827	0,378	1,811
Caries	0,859	0,859	0,416	1,773
Estudios de la madre	0,898	0,946	0,57	1,571
Clase social por estudios	0,901	0,951	0,583	1,552
Lavado de dientes	1,000	0,945	0,348	2,564

Análisis por árboles de clasificación

Los árboles de clasificación como CHAID o CART tienen como objetivo encontrar un conjunto de reglas de división que permitan la predicción o clasificación de casos. En el caso del árbol tipo CART, el algoritmo realiza una búsqueda exhaustiva a través de todos los valores de las variables predictoras para encontrar la variable que proporcione la mejor división sobre el nodo raíz o el nodo con todos los casos. Luego, el nodo raíz se divide en dos ramas generando dos nuevos nodos.

En el caso del árbol CHAID, los nodos no necesariamente se dividen en dos ramas, sino que el modelo de árbol de clasificación utiliza múltiples pruebas de chi-cuadrado para encontrar la variable independiente que más se asocia con la variable de objetivo. Una vez que esto se ha identificado, el modelo divide a los sujetos en grupos en función de esta variable y se lleva a cabo nuevamente el análisis en cada uno de los nuevos grupos. El modelo continuará dividiendo grupos basados en variables independientes hasta que no haya una diferencia significativa basada en las variables independientes restantes.

Una ventaja que tienen estas técnicas es que las variables independientes se comparan una por una frente a la variable de objetivo, de esta forma cada comparación se realiza utilizando todos los datos disponibles y por lo tanto durante el proceso de estimación no hay problema de que existan datos faltantes.

La figura 7 presenta el árbol obtenido con la metodología de CHAID, vemos que la prevalencia de la infección al inicio del árbol es del 14,6%. En el nodo 0, se observa que la variable que más discrimina es la edad, generando tres nodos, vemos que la prevalencia de la infección es de 0,9% en 12 meses, 12,1% en el grupo de 3 y 6 años y, es del 29,8% en el grupo de 12 años, mostrando que a mayor edad se tiene una mayor prevalencia de la infección. El nodo 1 y el nodo 3 vuelven a generar nuevas particiones, encontramos

que el nodo 1 correspondiente a los niños de 12 meses, incrementan su prevalencia de infección al 10% cuando hay presencia de humedad en el hogar y disminuyéndola al 0% cuando no hay humedad. Sobre el nodo 3, se observa que en los niños de 12 años, la prevalencia de infección se incrementó cuando la edad gestacional fue a término, pasando de 29,8% a 33,6% y si le agregamos que haya un exceso de peso entonces la prevalencia de infección se incrementa a 48,7% (nodo 8); ahora bien, por el nodo 9 encontramos que los niños de 12 años que tuvieron una edad gestacional a término, que no cuentan con exceso de peso pero que durante su primer año estuvieron en guardería tienen una prevalencia de infección del 44,8% (nodo 11); mientras que bajo las mismas condiciones pero no haber estado en guardería la prevalencia de infección es del 19,7% (nodo 10).

En el caso del árbol CART, en la figura 8 se observa que la partición binaria de cada nodo generó una profundidad máxima de 2. El nodo 0, divide a los niños con edad de 12 años de los demás, encontrando una prevalencia de *Helicobacter pylori* del 29,8% en los de 12 años frente a una prevalencia del 8,6% en los demás. Si el niño tiene 12 años y tuvo lactancia materna entonces la prevalencia se incrementa a 35% (nodo3).

Figura 7. Árbol de clasificación obtenido con el método CHAID

Figura 8. Árbol de clasificación obtenido con el método CART

Análisis de regresión logística

Para encontrar los factores de riesgo y de protección asociados con la infección de *Helicobacter pylori*, se ajustó un modelo de regresión logística. Las variables que se usaron como entrada corresponden a todas aquellas que durante el primer análisis resultaron significativas a nivel general o para alguna edad, además del género.

La figura 9 muestra el análisis de datos faltantes, el dolor abdominal inespecífico presentó una asociación con la infección que se observó en la tabla 47, esta presenta un porcentaje de datos faltantes de más del 40%; en el caso de la variable que se refiere al lavado de dientes, la tabla 39 permitió observar asociación con la infección en el grupo de edad de

12 años, pero presenta más de un 20% de datos faltantes. Teniendo en cuenta lo anterior y con el fin de no sesgar los resultados, estas variables fueron retiradas del análisis.

Figura 9. Análisis de datos faltantes

La figura 10 presenta el análisis de datos faltantes al retirar las dos variables, se observa en la gráfica de la izquierda que la clase social presenta un porcentaje de datos faltantes cercano al 10%, mientras que en la gráfica de la derecha vemos que no hay casos donde todas las variables tengan datos faltantes y en menos del 2% de los casos se presenta valores faltantes de forma simultánea en 10 variables o más. De modo que se puede realizar un procedimiento de imputación que nos permita ajustar el modelo de regresión logística, para ello se implementó un método de imputación para datos categóricos usando el algoritmo EM.

Figura 10. Análisis de datos faltantes ajustado

Para ajustar el modelo de regresión logística se realizó el proceso de eliminación de variables usando un procedimiento *stepwise* (hacia adelante y hacia atrás), el cual permite llegar al mejor modelo basado en las variables independientes de entrada. Las variables que resultaron del ajuste del modelo se presentan en la tabla 52, las variables que resultaron significativas fueron la edad, lactancia materna, lugar de domicilio, exceso de peso y compartir dormitorio con adultos.

Tabla 52. Variables con relación estadísticamente significativa con la infección por *Helicobacter pylori* en el modelo de regresión logística

Characteristic	OR [†]	95% CI [†]	p-value
Edad			
12 meses	—	—	
3 años	33.8	5.38, 669	0.002
6 años	77.4	12.1, 1563	<0.001
12 años	223	35.0, 4496	<0.001
Lactancia materna			
si lactancia materna	—	—	
no lactancia materna	0.18	0.05, 0.45	0.001
Domicilio			
Salamanca capital	—	—	
Provincia	0.14	0.01, 0.76	0.067
Exceso de peso			
no exceso de peso	—	—	
exceso de peso	1.87	1.05, 3.27	0.030
Comparte dormitorio con adultos			
no comparte con adultos	—	—	
comparte con adultos	8.01	2.61, 24.9	<0.001
Domicilio con			
mas de 10000 habitantes	—	—	
menos de 10000 habitantes	5.97	0.94, 120	0.11

[†]OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

Modelo logit para los datos de Helicobacter

Tener 12 años genera un riesgo de infección 223 veces mayor comparado con los niños de 12 meses, mientras que tener 6 años presenta un riesgo de 77,4 veces mayor comparado con el mismo subgrupo; también se encuentra que es un 87% más probable encontrar la infección en niños con sobrepeso; el modelo también permite concluir que los niños que

comparten la habitación con adultos son 8 veces más propensos a desarrollar la infección comparado con lo que no comparten la habitación con adultos. En cuanto a los factores de protección, no haber tenido lactancia materna reduce en un 82% el riesgo de encontrar la infección, además tener domicilio en la provincia reduce el riesgo de desarrollar la infección en un 86%.

En cuanto a la bondad del ajuste del modelo, una prueba chi-cuadrado para probar la hipótesis nula de que el modelo ajusta bien globalmente obtuvo un valor $p = 0,991$. De igual forma, la prueba de Hosmer-Lemeshow tuvo un valor $p = 0,9435$. Concluyendo entonces que el modelo presenta un buen ajuste global.

Finalmente, se realizó la curva ROC (figura 11) con el fin de calcular la medida de rendimiento del modelo, al trazar la tasa de verdaderos positivos frente a la tasa de falsos positivos. El AUC se define como el área bajo la curva ROC y un valor cercano a 1 es un indicador de una buena capacidad predictiva, en nuestro caso resultó de 0,81 por lo que concluimos que el modelo cumple con esta propiedad.

Figura 11. Curva ROC para la regresión logística

VI~DISCVSIÓN

DISCUSIÓN

1. Participación y proceso de selección

El sistema sanitario de Castilla y León (Sacyl) en la provincia de Salamanca cuenta en la asistencia en Atención Primaria con médicos especialistas en Pediatría para toda la población infantil de la provincia. Este es un hecho diferencial con otras comunidades autónomas de nuestro país, en las que, ante la escasez de Facultativos Especialistas en Pediatría, las consultas de Atención Primaria están atendidas por especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria, por lo que los datos obtenidos en el trabajo están específicamente recogidos por especialistas en pediatría que atienden habitualmente a los niños y conocen a sus familias.

2. Método de detección de *Helicobacter pylori*

Una gran parte de los trabajos epidemiológicos a nivel mundial han sido realizados mediante técnicas serológicas. El estudio serológico de la infección por *Helicobacter pylori* tiene un coste bajo, habitualmente se realiza en sangre y en muchas ocasiones se han utilizado muestras sanguíneas obtenidas para otros fines o estudios. La principal limitación que presenta es que no permite la diferenciación entre infección activa o pasada. Las técnicas serológicas requieren validación local, siendo su sensibilidad y especificidad media en torno al 85% y 79% respectivamente, aunque en niños puede ser menor puesto que tras la primoinfección, la producción de anticuerpos a nivel local y posterior paso a sangre puede tardar varias semanas (97). Actualmente la técnica de elección en el diagnóstico no invasivo de la infección en población general es el test de aliento con urea marcada con C13 siendo la detección antigénica monoclonal en heces la principal alternativa diagnóstica. Las directrices de la Sociedad Europea y

Norteamericana de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica consideran que en edad pediátrica la precisión de la prueba de antígeno monoclonal en heces es comparable al test de aliento con urea marcada C13 (35). Este último requiere colaboración del paciente siendo este hecho una limitación en su uso en niños de corta edad, principalmente en menores de 6 años. Como ventaja adicional, las técnicas antigénicas de tipo monoclonal en heces, presentan un coste más bajo y el manejo de las muestras es sencillo, pudiéndose conservar por un largo periodo de tiempo a temperatura de -20 grados. El procesamiento de la muestra se puede realizar en cualquier laboratorio de microbiología, a diferencia de lo que ocurre con la determinación de urea marcada con carbono 13 de la prueba de aliento. Los estudios epidemiológicos en población infantil más recientes a nivel mundial, al igual que este nuestro trabajo, utilizan mayoritariamente la determinación de antígeno de tipo monoclonal en heces como método diagnóstico para la determinación de la prevalencia de infección.

3. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*

Como se ha expuesto previamente el presente trabajo es el primer estudio de prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en población infantil de ámbito provincial realizado en España. La gran mayoría de los estudios epidemiológicos efectuados en nuestro país han sido realizados en población adulta (tabla 53), incluyendo en alguno de ellos una pequeña muestra de población en edad pediátrica (tabla 54).

Los resultados de nuestra investigación establecen que la prevalencia de infección para el total de la muestra de 533 niños con edad media de $6,02 \pm 4,18$ años fue del 14,6%.

Por grupos de edad, el correspondiente a 12 meses estaba formado por 117 niños (22% de la muestra total) con edad media de $1,05 \pm 0,10$ años y prevalencia de infección del 0.9% (1). El grupo de 3 años estaba formado por 112 niños (21,0%) con edad media de

3,11 $\pm$ 0,18 años y prevalencia del 8,9% (10). El grupo de 6 años, formado por 153 niños (28,7%) con edad media de 6,09 $\pm$ 0,43 años, presentó una prevalencia del 14,4% (22) y por último el grupo de 12 años, formado por 151 niños (28,3%) con edad media de 11,97 $\pm$ 0,63 años, la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* fue del 29,8%

Si establecemos dos franjas de edad, la prevalencia en niños menores de 6 años fue del 4,8% y en niños de 6 a 12 años del 22%.

Tabla 53. Cuadro resumen de estudios de prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en población adulta realizados en España.

AUTOR	AÑO	LUGAR	DIAGNÓSTICO	POBLACIÓN	PREV.	NIÑOS	REF.
Reina	1989	Mallorca	Serología	Asintomáticos	21,1%	No	(98)
García Cano	1995	Cuenca	Test de ureasa	Sintomáticos	63.3%	No	(99)
Carballo	1995	Guadalajara	Serología	Asintomáticos	84%	No	(100)
Martín de Argila	1996	Madrid	Serología	Asintomáticos	53%	No	(101)
Cilla	1997	Guipúzcoa	Serología	Asintomáticos	54%	Si	(102)
Rodrigo	1997	Asturias	Serología	Asintomáticos	49,2%	Si	(103)
Navarro	1999	Cataluña	Serología	Asintomáticos	38,7%	Si	(104)
Caballero	2000	Granada	Serología	Asintomáticos	52%	No	(105)
Rafols	2000	Girona	Aliento 13C-urea	Asintomáticos	56,1%	No	(106)
Castellot	2001	Canarias	Serología	Asintomáticos	65,6%	No	(107)
Baena	2002	Barcelona	Serología	Asintomático	52,4%	Si	(108)
González	2003	Cuenca	Serología	Asintomáticos	68%	No	(109)
Macenlle	2007	Ourense	Aliento 13C-urea	Asintomáticos	69,1%	No	(110)
Sánchez-Ceballos	2007	Madrid	Aliento 13C-urea	Asintomáticos	80%	Si	(111)
MCC-Spain	2017	España	Serología	Asintomáticos	87,2%	No	(112) (113)

Prev.: prevalencia. Ref.: Referencia

Tabla 54. Cuadro resumen de estudios de prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en población adulta que incluyen población en edad infantil en España

AUTOR	AÑO	LUGAR	DIAGNÓS.	N MUESTRAL	POBLACIÓN	PREV.	REF.
Cilla	1997	Guipúzcoa	Serología	188 (2-9a) 89 (2-15a)	Asintomáticos Clase Media-Alta Clase Baja	6-9a:18,7 % 51,7%	(102)
Rodrigo	1997	Asturias	Serología	51 (0-9) 67 (10-19)	Asintomáticos	13,7% 25,4%	(103)
Navarro	1999	Cataluña	Serología	40 (0-9a) 28(10-20a)	Asintomáticos	2,5% 14,2%	(104)
Baena	2002	Barcelona	Serología	26 (0-9a) 33(10-19a)	Asintomáticos	11,5% 12,1%	(108)
Sánchez-Ceballos	2007	Madrid	aliento 13C-urea	¿? 4-10 años	Asintomáticos	25%	(114)

Diagnós.: diagnóstico Prev.: prevalencia. Ref.: Referencia. a: años.

Tabla 55. Cuadro resumen de estudios de prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en población exclusivamente infantil en España.

AUTOR	AÑO	LUGAR	DIAGNÓSTICO	N MUESTRAL	POBLACIÓN	PREV.	REF.
Sanz	2000	Madrid	Serología	890	Asintomáticos		(113)
				18m-4años		15,9%	
				5-9 años		22,6%	
				10-19 años		32,7%	
Leandro	2005	Navarra (Tudela)	Ag monoclonal heces	287	Asintomáticos		(115)
				1-14 años		15,8%	
				Edad media			
				6,89±4,25			

Prev.: prevalencia. Ref.: Referencia

Entre los primeros estudios publicados en España incluyendo población pediátrica destacan el estudio serológico realizado en la provincia de Guipúzcoa en el año 1997 en el que se incluyó población pediátrica y adulta y el publicado en Madrid por Sanz en el año 2000 (tabla 55) con población exclusivamente pediátrica (102,113).

El estudio de Cilla en Guipúzcoa contaba con 2 muestras de pacientes pediátricos de orígenes distintos. La primera formaba parte de un grupo de estudio serológico de hepatitis C. Al obtener únicamente 15 muestras de personas menores de 10 años, posteriormente seleccionaron 188 niños de 2 a 9 años de edad de entre los que habían acudido a Servicios de Salud de la zona, principalmente pacientes con estudios analíticos preoperatorios. En este grupo los resultados de prevalencia se presentaron por franjas de edad: menores de 6 años 3,1 %, entre 6 y 9 años 18,7 % y por décadas de vida, en los niños menores de 10 años fue del 11,3% y de 10 a 19 años del 33,3 %. El segundo grupo estaba formado por 89 niños de 2 a 15 años de barrios marginales, en ellos la prevalencia global fue del 51,7% siendo en mayores de 6 años del 55,5%. Esta investigación pese a

no contar con un elevado tamaño de muestral, refleja una interesante diferencia de prevalencia en función del origen de los niños de sendos grupos de estudio, según el tipo de localidad o barrio en el que residían dentro de la misma provincia, como sucede en los resultados de nuestro trabajo.

El estudio de Sanz fue realizado en población infantil de la Comunidad de Madrid con edades comprendidas entre los 18 meses a 19 años. En este caso la muestra fue obtenida de un proyecto de investigación sobre inmunogenicidad previo a la campaña de vacunación frente a *Neisseria meningitidis* C, y aportó datos de seroprevalencia del 15,9% en el grupo de 18 meses a 4 años, del 22,6% entre 5 y 9 años y del 32,7% en el grupo de 10 a 19 años (113).

Tanto este trabajo como el anterior son estudios donde el diagnóstico se ha realizado por técnicas serológicas, por tanto, las cifras obtenidas no informan sobre prevalencia real sino sobre contacto con la bacteria a lo largo de la vida de los menores, sin determinar si la infección estaba activa o pasada en el momento de la realización del estudio. Al utilizar una muestra destinada a otra investigación, no se recogieron datos epidemiológicos relacionados con la infección. Aun así, en este último estudio, la muestra fue considerablemente amplia, 890 niños, y las cifras de seroprevalencia fueron en aumento en función de la edad, siendo ya moderadamente elevadas en los primeros años de vida (18 meses a 4 años: 15,9%). Estos resultados no serían directamente comparables con el estudio que se ha realizado en la provincia de Salamanca puesto que el método de detección es la determinación de antígeno monoclonal en heces y ha sido específicamente diseñado para detectar la prevalencia por edades con valoración de distintos factores de riesgo o protectores.

En 2005 se publicó en la revista *Anales de Pediatría* un estudio epidemiológico realizado en la Zona Básica de Salud de Tudela en población exclusivamente pediátrica. Este

trabajo incluye una muestra de 284 niños de 1-14 años (edad media $6,89 \pm 4,25$) representativa de la población infantil de la zona. La prevalencia obtenida fue 15,8% y la determinación de la infección se hizo mediante antígeno de tipo monoclonal en muestra de heces (115), este resultado refleja una cifra ligeramente superior a la obtenida con metodología similar a la de nuestro estudio (14,6%) más de 10 años después.

Los resultados de metanálisis recientemente publicados a nivel mundial estiman que la prevalencia global de infección en niños sanos se encontraría en torno al 33% (IC 95%: 27%-38%) (50), siendo la prevalencia en niños de 5 años o menores de entre el 20 al 50% y del 38% al 79% en niños mayores de esa edad. El análisis de estos datos se ha realizado sobre trabajos basados en población infantil asintomática, con técnica de detección indirecta agrupando test de aliento y antígeno en heces. Es importante tener en cuenta que existirían importantes diferencias entre las cifras de prevalencia obtenidas en función de la renta de los distintos países.

Los estudios de determinación de *Helicobacter pylori* infantil más recientes a nivel europeo ofrecen dos realidades alejadas en prevalencia y geografía. El estudio de Sykora realizado en República Checa y publicado en 2009 es el trabajo epidemiológico de prevalencia más amplio realizado en población pediátrica en Europa en los últimos años. Cuenta con una muestra de 1545 niños asintomáticos de 0 a 15 años de la región de Pilsen con una población de 551528, de ellos 78032 en edad pediátrica. La selección se realizó mediante técnica de muestreo sistemática en varias etapas desde el año 2003 al 2005. La recogida de información epidemiológica se hizo mediante una encuesta cumplimentada por padres o tutores legales y posterior entrega de muestra de heces, para lo cual contaron con la colaboración de los pediatras del área de captación. La detección de la infección por *Helicobacter pylori* se realizó mediante determinación antigénica de tipo monoclonal en heces utilizando *IDEA TM HpStAR TM ELISA kit*. Consiguieron una alta tasa de

participación, de los 1650 niños seleccionados para el estudio 1545 (95,3%) entregaron muestra de heces y encuesta epidemiológica.

La prevalencia de infección obtenida fue del 7,1%, pero si descartamos un pequeño grupo de 26 niños institucionalizados que presentaron un porcentaje de infección del 80,8%, la prevalencia en niños no institucionalizados desciende al 5,8%. La prevalencia en menores de 6 años fue del 6,7% que, sin tener en cuenta los niños institucionalizados, descendía al 3,2% (51).

El trabajo de Oleastro publicado en 2011 estudia la prevalencia de infección en población pediátrica de 0-15 años en la región de Lisboa. En esta ocasión el diagnóstico se realizó mediante determinación de antígeno policlonal en heces, que presenta peores datos de sensibilidad y especificidad. El reclutamiento de la muestra tuvo lugar en los Centros de Salud de Atención Primaria, en las consultas de vacunación. En el momento de la entrega de las heces personal de enfermería recogía un cuestionario epidemiológico completado por los padres. La muestra fue estratificada en tres grupos de edad: 403 (47,7%) de 0 a 5 años, 276 (32,7%) de 6 a 10 años y 165 (19,5%) niños de 11 a 15 años. Los resultados de prevalencia global en la muestra fueron 31,6%. Por grupos de edad la prevalencia de infección fue del 19,9%, 37%, y 51,5% respectivamente. No se establece la edad media en cada grupo de edad. Tampoco aporta datos sobre del tamaño de la población estudiada ni si su muestra es representa estadísticamente a dicha población. Para el análisis del resultado de prevalencia global (31,6%) hay que tener en cuenta que casi la mitad de los niños tenían una edad inferior a 6 años, donde la prevalencia es más baja, y el grupo mayor de 10 años solo suponían el 19,5% del total de la muestra, en los que la prevalencia superaba el 50% (54).

Nuestros resultados de prevalencia, comparados con los obtenidos en los trabajos realizados de Portugal y República Checa, quedarían en una situación intermedia, más

cercana a la prevalencia de República Checa principalmente en los primeros años de vida. Hay que tener en cuenta que este último trabajo también fue realizado mediante detección de antígeno monoclonal en heces como el estudio salmantino.

4. Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori*

4.1 Edad

Los resultados de nuestro trabajo demuestran un aumento de prevalencia relacionado con la edad ($p < 0,001$) siendo 57,7% de los niños infectados por *Helicobacter pylori* pertenecientes al grupo de 12 años, el 28,2% de 6 años, el 12,2% de los positivos tienen 3 años y únicamente el 1,3% de los casos positivos se presentaron en niños de 12 meses. Como en la mayoría de los estudios realizados en países desarrollados con metodología similar a la nuestra (51,52), la prevalencia aumenta progresivamente en los primeros años de vida, siendo baja en niños menores de 6 años (4,8%). Si comparamos estos datos con los obtenidos en niños de 6 o más años, esta aumenta al 22,0% con una razón de probabilidad de 5,60 IC 95% 2,89-10,78 ($p < 0,001$). Este hecho se explicaría por la adquisición progresiva de la infección a lo largo de la vida. No en vano hay que destacar que la edad media de los pacientes infectados en nuestro estudio es de $9,10 \pm 3,67$; significativamente superior a la de los niños sin infección, que se encuentra en $5,50 \pm 4,03$ ($p < 0,001$).

Uno de los primeros estudios realizados con el objetivo de definir la prevalencia de infección en distintos tramos de edad fue el del grupo Eurogast en el año 1993. Como la mayoría de las investigaciones realizadas en la década de los 90, el diagnóstico se estableció por técnicas serológicas. En este trabajo se incluyeron más de 3000 individuos de dos franjas de edad, de 25 a 34 años y de 55 a 64 años. La cohorte de estudio incluía

ciudadanos de países europeos principalmente, pero también de Japón, Estados Unidos y Argelia. En todos ellos la prevalencia de infección era significativamente superior en el grupo de más edad (55).

Algunos investigadores atribuyen la prevalencia creciente de infección a un doble efecto que se ha denominado de edad y de cohorte. El primero está basado en que a mayor edad mayor número de oportunidades de adquirir la infección, puesto que existe un riesgo continuado de adquirirla a lo largo de toda la vida. Diversos estudios, como el realizado en Portugal, con población infantil y adolescente en seguimiento durante varios años confirman un aumento progresivo de la prevalencia de infección (54).

El efecto cohorte estaría basado en que a mayor edad de la población estudiada mayor probabilidad de que las condiciones socioeconómicas vividas durante su infancia fuesen peores, con el consiguiente aumento de riesgo de infección por *Helicobacter pylori* en las primeras décadas de la vida. Distintos estudios con muestras serológicas almacenadas y preservada indican una mayor prevalencia de infección en cohortes de estudio de mayor edad frente a población nacida en épocas más recientes de la historia (116–118). Trabajos actuales, como el publicado en 2019 en población infantil japonesa apoyan esta teoría (119).

En los estudios realizados en países en desarrollo también se aprecia un aumento significativo de la prevalencia con la edad aunque en muchos de los trabajos publicados, con altas prevalencias desde la infancia y adolescencia, se alcanzan cifras cercanas al 100% en adultos jóvenes (120,121). En países desarrollados en cambio, ese efecto asociado a la edad es frecuente que se detenga en forma de meseta en edades comprendidas entre los 50 y 70 años de edad en los que la prevalencia de infección se estabiliza e incluso desciende (111).

En nuestro trabajo no se han obtenido datos que confirmen ni descarten la posibilidad de la existencia de un efecto cohorte, relacionaba con aumento de prevalencia de infección en población de más edad debido a peores condiciones socioeconómicas durante los primeros años de vida, puesto que la diferencia de años entre los distintos grupos etarios del estudio es reducida y no contamos con datos de incidencia, ni estudios previos en nuestra población. Únicamente podrían ser comparados con el estudio realizado en la Zona Básica de Salud de Tudela (73) y publicado en 2005 donde la prevalencia de infección en niños menores de 4 años fue del 8,4%, superior a la encontrada una década después en nuestro estudio.

4.2 Género

Aunque en los primeros estudios publicados en población general ofrecían datos contradictorios sobre la influencia del género en la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* e incluso algunas revisiones que incluyen población en edad infantil encontraron ligeras diferencias de prevalencia, superior en varones (OR 1,06, IC 95%: 1,01-1,12) (57), en nuestro trabajo, como en la amplia mayoría de los metanálisis más recientes realizados en población infantil y adulta (48,59,60), no se han encontrado diferencias en función del género ni para el total de la muestra ($p = 0,541$), ni en los distintos grupos de edad.

4.3 Etnia

En relación al origen racial de la muestra de estudio, mayoritariamente de raza blanca (96,2%), no se encuentran diferencias estadísticas según el origen étnico de los niños ($p = 0,194$). La mayoría de los estudios sugieren que las diferencias de prevalencia en relación a los distintos grupos raciales y población inmigrante estaría influida principalmente por cuestiones de tipo socioeconómico y cultural (61–63) más que

determinantes genéticos relacionadas intrínsecamente con la raza de origen, si bien es cierto que algunos estudios han encontrado prevalencias más altas de factores de virulencia como CagA en las cepas que infectan a poblaciones concretas como son las de origen africano (64).

4.4 Factores socioeconómicos

Para definir las características socioeconómicas de la población se han utilizado distintos parámetros. Las principales variables estudiadas han sido el lugar de domicilio, el nivel de ingresos, el nivel de estudios y trabajo, así como las condiciones de la vivienda y el número de ocupantes de la misma entre otros.

Dentro de los estudios realizados en distintos países de manera individualizada se encuentran notables diferencias de prevalencia en función de las características socioeconómicas de la muestra independientemente si los estudios han sido realizados en países con rentas altas o bajas (122,123).

Desde principios de los años 90 las investigaciones sugerían que los factores epidemiológicos relacionados con *Helicobacter pylori* influyen de manera más intensa en las primeras etapas de la vida. Parecen ser más relevantes en la prevalencia de infección en población adulta las características socioeconómicas que presentaron en su infancia que las vividas posteriormente (124,125). Esta condición se relaciona directamente con el hecho de que la infección se adquiera mayoritariamente en los primeros años de vida, principalmente en los países en vías de desarrollo y ha sido confirmado en estudios más recientes (126,127).

Lugar de nacimiento

La provincia de Salamanca, por sus características socioeconómicas, cuenta con un índice bajo de población de origen extranjero. En la muestra de estudio el 98,9% de los participantes habían nacido en España (95,9% en la provincia de Salamanca). Pese al reducido número de niños nacido fuera de nuestras fronteras se encontraron diferencias significativas en los niveles de infección por *Helicobacter pylori* con una prevalencia del 66,7% en los niños nacidos fuera de España, siendo esta cifra del 14% en niños nacidos en nuestro país ($p = 0,005$) obteniéndose una elevada razón de prevalencia (odds ratio) de 12,243 (IC 95% 2,203-68,037). El origen principal de estos niños es América Latina y norte de África (83,3%), donde las cifras de prevalencia poblacionales son muy superiores a las europeas (45,48), por tanto, el riesgo de contagio tanto en su país de origen como en su medio intrafamiliar sería mayor que el de los niños nacidos en nuestro país.

Lugar de domicilio

En el estudio de los factores socioeconómicos que podrían influir sobre la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* se encuentran los parámetros relacionados con el lugar de domicilio, en este caso, dentro de la provincia de Salamanca. Para ello se ha tenido en cuenta el tamaño de la población del municipio de domicilio, clasificando a la muestra en función de si residían en un entorno rural o urbano.

El lugar de residencia de los niños del estudio, al igual que la población general de la provincia de Salamanca está mayoritariamente en la ciudad de Salamanca (81,6%). Únicamente el 13,3% de los niños residen en municipios de menos de 10000 habitantes (10,5% menos de 5000 habitantes). En los estudios en países en vías de desarrollo es frecuente que las zonas rurales presenten condiciones socioeconómicas más deficientes,

peores saneamientos y acceso a los servicios sanitarios encontrándose, de manera general, una frecuencia de infección mayor en población adulta e infantil (128–131). Del mismo modo algunos estudios que relacionan la infección con el contacto directo con animales y el ejercicio profesional del sector agrario encontraban prevalencias más altas en población adulta y niños relacionados con estas actividades (87,132). En cambio, en países industrializados de nuestro entorno (República Checa o Alemania) estas diferencias de prevalencia no se objetivan (51,133). En el trabajo de Macenlle en Ourense no se encontraron diferencias entre el lugar de domicilio en edad adulta, pero si fue más frecuente la prevalencia de infección en los que habían nacido y vivido en zonas rurales durante la infancia. Tenemos que tener en cuenta que la edad media de la muestra del estudio de Macenlle es de 53,3 años, por lo tanto refleja las características de la población rural infantil hace más de 4-5 décadas, en donde la situación económica y social de nuestro país, en los años finales de la dictadura, no es comparable a la actual (134).

En términos generales en el estudio no encontramos diferencias de prevalencia en función del origen rural o urbano de nuestra muestra salvo para el grupo de niños de 6 años, dónde el total de los niños con test positivo para infección por *Helicobacter pylori* vivían en la ciudad de Salamanca, y por tanto en población urbana mayor de 10000 habitantes. En este grupo de edad la prevalencia de infección en niños que vivían en localidades de más de 10000 habitantes fue del 16,8% ($p = 0,045$). Por otra parte, en el grupo de niños de 3 años se presenta una tendencia inversa, con diferencias cercanas a la significación y una prevalencia de infección del 7% en poblaciones de más de 10000 habitantes frente al 25% en localidades de menor tamaño ($p = 0,074$, OR 0,226 IC 95% 0,050-1,029). El riesgo de pobreza infantil en Salamanca es inferior a la media española y como se ha analizado previamente se encuentra asociado a zonas geográficas, barrios principalmente de la

capital de Salamanca y su área metropolitana, sin que se presenten grandes diferencias en relación al tamaño de las localidades de domicilio.

Si analizamos las cifras de prevalencia en función del Centro de Salud donde proceden las muestras, es decir en relación al barrio donde viven los niños del estudio y tenemos en cuenta que según los últimos informes sobre riesgo de pobreza infantil desarrollados en nuestra provincia (Cáritas 2010) se establece una clara diferencia territorial de la pobreza extrema en zonas concretas del área metropolitana, se observa que se presentan diferencias estadísticamente cercanas a la significación ($p = 0,053$) en el grupo de estudio de 6 años de edad en la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* cuando pertenecen a Centros de Salud ubicados en barrios de rentas medias-bajas (21,4%) con respecto a rentas altas (7,8%), con una OR de 3,205 (IC 95% 1,019-10,084), pudiendo ser este aspecto más determinante en la influencia de la prevalencia de infección en este grupo de edad que en sí el tamaño del municipio de domicilio.

Helicobacter pylori y convivientes

El hecho de que en múltiples publicaciones se proponga la transmisión persona a persona como ruta principal de la infección en las primeras etapas de la vida justificaría que el número de convivientes en el domicilio y número de hermanos/niños sean factores epidemiológicos destacados en la prevalencia de infección en la infancia como señalan algunas investigaciones (51,135,136).

Las características del domicilio, principalmente el número de convivientes que habitan en él, se han relacionado clásicamente con prevalencias superiores de infección especialmente en países en vías de desarrollo. Los estudios realizados por Goodman en Colombia y Cervantes en México ponían de manifiesto la importancia del número de menores convivientes en un hogar en la prevalencia de infección en la infancia, con un

efecto destacado del papel del hermano mayor en el riesgo de contagio de los hermanos menores (137,138). En los países con prevalencia menor, como es el caso de investigaciones realizadas en Alemania, el papel de los hermanos se minimiza y únicamente adquiere relevancia en la infección el estado de infección de los progenitores, principalmente de la madre (139).

Algunas investigaciones ponen de manifiesto la relevancia de compartir cama/dormitorio en la infancia con otros niños y/o adultos con resultados variables, siendo el factor más asociado con aumento de riesgo de infección compartir cama en la infancia con adultos (140–142).

En nuestro estudio encontramos una media de $3,84 \pm 0,72$ convivientes ($1,79 \pm 0,64$ menores y $2,05 \pm 0,35$ adultos) por domicilio. Es decir, las familias principalmente están formadas por dos adultos con 1-2 hijos menores. En relación al número de dormitorios que presentaban los hogares, dos tercios de los mismos contaban (66,2%) con tres dormitorios (media de $3,01 \pm 0,62$ dormitorios por hogar). Por tanto, lo más frecuente era que los menores no compartieran dormitorio (64% de los niños de la muestra no comparten su dormitorio) siendo únicamente el 20,9% los que lo compartían con otros niños, el 13% con adultos y el 2,1% con niños y adultos. En la prevalencia de infección en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en función del número de convivientes totales, pero si con el número de convivientes menores, siendo más frecuente la infección cuando los niños presentaban 2 o más hermanos con una cifra prevalencia de infección del 24,1% frente al 13,5% cuando el número de hermanos era inferior ($p = 0,047$ OR 2,038 IC 95% 1,057-3,930). Al analizar las cifras de prevalencia en función de si los menores compartían o no dormitorio, no había diferencias si la persona con la que compartían era otro menor, pero en niños de tres años la prevalencia de infección si compartían dormitorio/habitación con adultos ascendía al 30,8% cuando en el caso de no

hacerlo era del 6,1% ($p = 0,016$ OR 6,889 IC 95% 1,635-29,027). Es decir, en este grupo de edad, donde aún el número de contagiados es escaso (8,9%) el riesgo de infección se asocia con contacto estrecho con adultos/progenitores donde se asume una prevalencia alta de infección según los últimos estudios realizados en nuestro país (110).

Antecedentes de patología sintomática por *Helicobacter pylori* en familiares

En nuestro estudio se recogió información sobre patología relacionada con *Helicobacter pylori* diagnosticada a progenitores y hermanos de los niños de la muestra.

El papel de los padres, principalmente el de la madre como cuidador principal de los hijos en la mayoría de las culturas, se ha considerado como elemento fundamental en la transmisión de la infección en muchos de estudios epidemiológicos, siendo su estado de infección por *Helicobacter pylori* y nivel de educación factores de riesgo destacados en la prevalencia de infección en la infancia (143–146).

No encontramos asociación estadística entre presencia de sintomatología en los padres y prevalencia en los niños de nuestro estudio. Hay que tener en cuenta que, de igual modo que en población adulta, la mayoría de los pacientes que presentan infección por *Helicobacter pylori* no muestran sintomatología por lo que para poder estudiar la relación entre la prevalencia de infección de los padres/hermanos y los niños de la muestra deberíamos haber realizado pruebas diagnósticas encaminadas a saber el estado de infección y no exclusivamente identificar a los familiares con clínica asociada a la infección.

Humedad en el domicilio

Otras características del domicilio valoradas en nuestro estudio fue la presencia de humedad. Se consultó sobre este parámetro con el objetivo de encontrar información sobre las características de la vivienda y su aislamiento y valorar si este dato podría

reflejar una peor condición socioeconómica en las familias de los niños estudiados. Se determinó que el 11,9% de los niños de la muestra vivían en domicilios con deficiencias en el aislamiento, pero no se han encontrado diferencias en la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en función de esta característica ($p = 0,849$).

Limpieza en domicilio

En la encuesta epidemiológica también se consultó información sobre quién realizaba las tareas de limpieza dentro del hogar. Como se recoge en los resultados de este estudio esta actividad era realizada principalmente por los progenitores (51% de los casos por la madre en exclusiva y 38,2% por madre y padre de forma colaborativa), un 10% contaban con una empleada de hogar y el 0,8% de los casos eran los abuelos los encargados de las tareas domésticas. Aunque en el global de la muestra no se encuentran diferencias significativas en los valores de prevalencia de infección, en el grupo de 6 años cuando estas tareas eran realizadas por personas diferentes a los progenitores los niveles de infección eran del 31,6% y cuando eran realizadas por los padres del 11,3% ($p = 0,028$ OR 3,631 IC 95% 1,201-10,979). Como se explicará más adelante pese al alto nivel de estudios que presentan las mujeres de la muestra persisten los roles de género en relación al trabajo fuera y dentro del domicilio, tenemos que tener en cuenta que ningún padre realizaba tareas de limpieza del domicilio de forma exclusiva frente al 51% de las madres y es posible que el nivel de limpieza del hogar sea mayor si quien limpia son los progenitores, principalmente la madre, aunque este aspecto no ha sido estudiado previamente.

Nivel de estudios y trabajo de los progenitores

En el estudio del nivel socioeconómico de la población se han tenido en cuenta datos de nivel educativo y profesional de los padres. Según datos de Instituto Nacional de Estadística el 33% de las mujeres que fueron madres en 2012 tenían estudios

universitarios en España. En cambio, en nuestro trabajo esta cifra asciende al 49%. Otros trabajos epidemiológicos realizados en nuestra provincia en población pediátrica obtuvieron resultados muy similares a los nuestros (147). Por tanto, podemos considerar que el nivel educativo de las madres de nuestra provincia que han participado en el estudio, como se refleja en estos resultados, es superior al de la media española.

Según la encuesta de población activa la tasa de paro en el primer trimestre del año 2015 en España fue del 23,78%, siendo en la provincia de Salamanca marcadamente inferior a la media (18,26%). Aunque si esta cifra se desdobra por géneros podemos observar que el porcentaje es realmente bajo para la población masculina de nuestra provincia (12,9%), pero es superior en mujeres (24,51%). Estos datos están en consonancia con los resultados que se presentan en este trabajo. Según nuestra encuesta epidemiológica solo el 5,9% de los padres respondió que no tenían trabajo en el momento del estudio. En cambio, las madres que respondieron que no trabajaban fuera del domicilio fueron el 31,9% del total, cifra muy superior a la media española.

Si analizamos el paro en función del nivel de estudios, tanto en el padre como en la madre existe una diferencia significativa con un aumento del desempleo a menor nivel educativo, si bien en el caso de los padres sólo el 1,8% de los universitarios no tenían trabajo, frente a las madres cuya cifra alcanzaba el 20,9%. Si comparamos la ocupación cuando los progenitores no tenían estudios, en el caso de los padres el 18,2% estaban en paro siendo este valor del 90,9% en las madres. En nuestra población pese al alto nivel de estudios que presentan las mujeres persisten los roles de género en relación al trabajo fuera y dentro del domicilio.

La clasificación del nivel de trabajo se ha realizado según el consenso del grupo de trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (148) publicada en el año 2000 y la metodología de Hollingshead adaptada.

Pese a encontrar diferencias significativas en los niveles de prevalencia en relación al Centro de Salud al que pertenecían, siendo más bajas las cifras de infección en niños de 6 años pertenecientes a Centros de Salud de la capital de barrios con altos ingresos, no se han encontrado diferencias de prevalencia en relación al nivel de estudios ni trabajo de los padres.

Aunque de manera mayoritaria, principalmente en países en vías de desarrollo, la infección por *Helicobacter pylori* ha sido más prevalente en poblaciones con menor nivel socioeconómico (48), algunos estudios recientes publicados a nivel europeo en población infantil no encuentran diferencias de prevalencia en función del nivel de estudios de los padres, este es el caso del trabajo publicado por Oleastro (2011) en Lisboa (54). En nuestro país Sánchez Ceballos (Madrid 2007) tampoco apreció diferencias significativas en función del nivel educativo de los participantes en la investigación (68) al igual que sucede en nuestro trabajo.

Teniendo en cuenta las características de la población de Salamanca y nuestra muestra de estudio, este resultado podría estar condicionado por la homogeneidad de la muestra con respecto al nivel de vida y recursos sanitarios accesibles a la población independientemente del nivel económico de las familias. Es importante tener en cuenta que, pese a las diferencias en el riesgo de pobreza infantil, la provincia cuenta con sistema de Asistencia Social que asegura los servicios y recursos básicos a toda la población infantil de la provincia y médicos especialistas en Pediatría para la atención sanitaria de todos los menores de 14 años.

4.5 Asistencia a guardería

Algunos estudios sugieren que el hecho de asistir a guardería o centros escolares en los primeros años de vida, antes de empezar la escolarización reglada (3 años) u obligatoria

(6 años), podría ser un factor de riesgo para adquirir la infección por *Helicobacter pylori*, principalmente si dicha guardería está masificada (68). La transmisión persona-persona fuera del ámbito intrafamiliar, en este caso, jugaría un papel importante como origen de la infección. En nuestro estudio el 32,2% de los niños habían acudido a guardería en los primeros meses de vida, antes del año. Este hecho no influyó en la prevalencia de infección general de nuestra muestra, pero en el grupo de más edad, a los 12 años, se encontraron diferencias cercanas al nivel de significación ($p = 0,076$) con cifras de prevalencia de infección del 40,9% en los niños que fueron a guardería antes del año de edad y del 25,2% los que no fueron o acudieron después de esa edad. En este sentido, al ser una infección con una alta tasa de cronicidad, las condiciones socio sanitarias que se presentan en los primeros años de vida se han visto determinantes para las tasas de infección posteriores, afectando incluso en la edad adulta, como sucedía en el trabajo de Mancelle en la provincia de Orense (134) dónde influían el lugar de domicilio rural o urbano en la infancia y no en la edad adulta. De similar manera el trabajo realizado en población infantil del área de Lisboa determinó que la asistencia a guardería en la etapa preescolar se relacionaba de manera estadísticamente significativa con el aumento de prevalencia de infección, influyendo de manera principal en los niños de mayor edad (54).

4.6 Higiene dental

Como se ha descrito la bacteria *Helicobacter pylori* es capaz de colonizar la cavidad oral y su presencia puede ser demostrada mediante técnicas moleculares. La placa dental, la enfermedad periodontal y las caries se han relacionado en diversos trabajos con un aumento de prevalencia de infección (69–72,149). Aunque no se ha podido demostrar que una adecuada higiene dental actúe como factor protector en la adquisición de la infección por *Helicobacter pylori* (150). En nuestra muestra se han tenido en cuenta en el estudio de la higiene dental los niños mayores de 12 meses, puesto que es a partir de los 12-18

meses donde se establecen dichos hábitos. El 4,5% de los niños no se lavaban los dientes de manera habitual y únicamente el 33,7% de la muestra se lavaban los dientes 3 veces al día. El 16,8% de los niños tenían caries. La prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en los niños de 12 años que no se lavaban los dientes de manera habitual fue del 80% siendo esta del 27,9% en los que si se lavaban los dientes ($p = 0,027$). Aunque es preciso señalar que es un grupo muy pequeño de solo 5 niños. Si bien no se ha encontrado asociación con la presencia de caries en ningún grupo de edad.

4.7 Agua y alimentos

El estudio de los mecanismos de transmisión de la infección por *Helicobacter pylori* es determinante para el control de los factores de riesgo implicados en la infección. Está establecido que la transmisión de la bacteria en el ser humano sigue diversas rutas, fecal-oral, oral-oral y gastro-oral, siendo hasta ahora la principal fuente de transmisión de la infección el propio ser humano. Sin embargo, el descubrimiento de las formas *cocoides* de *Helicobacter pylori* que hacen a la bacteria viable, aunque por el momento no cultivable han reabierto el estudio de la transmisión de la infección mediante fuentes ambientales, principalmente el agua y los alimentos regados con ella.

La presencia de *Helicobacter pylori* en las heces, como producto final de la digestión, es un hecho contrastado desde el inicio de las investigaciones sobre esta bacteria. En un primer momento se dudó de la supervivencia del *Helicobacter pylori* fuera del organismo, pero los estudios de Klein en Perú y Goodman en Colombia en los años 90, demostraron que la prevalencia de infección era más elevada, e independiente del estado socioeconómico de la población, si consumían agua de origen municipal o si realizaban actividades acuáticas y consumo de agua de arroyos, así como de vegetales regados con dicha agua (151,152). Investigaciones en otros países de Latinoamérica como Argentina y Brasil (153,154) encontraron resultados similares, con conclusiones que determinaban

la especial importancia del origen del agua de consumo en la infancia frente a la edad adulta como factor de riesgo de infección. Como hemos podido comprobar en otros factores asociados a la colonización por *Helicobacter pylori*, al tratarse de una infección con alta tendencia a la cronicidad y con adquisición principalmente en los primeros años de vida, las características y factores de riesgo relacionados con ella, cobran mayor importancia en los primeros años de vida.

La forma viable no cultivable es uno de los tres estados en los que podría presentarse *Helicobacter pylori*. En este estado, ante situaciones de estrés ambiental, la bacteria adquiere forma *cocoide* y modifica sus características metabólicas para adaptarse a las nuevas condiciones (155). El papel de la forma viable no cultivable, desde su descripción, ha adquirido una gran importancia, pues en este estado la bacteria sería capaz de aumentar su resistencia al medio, pudiendo ser fundamental en la transmisión de la infección, así como en la resistencia a los tratamientos farmacológicos habituales al no ser detectada por los procesos diagnósticos de rutina. Algunos estudios sugieren que *Helicobacter pylori* en la forma viable y cultivable podría sobrevivir varios días en agua dulce, mientras que la forma viable no cultivable podría permanecer hasta un año (156). Numerosos estudios han intentado demostrar la posibilidad de que la bacteria en estado *cocoide* retorne a la forma espiral cuando las condiciones ambientales fueran favorables, sin que por el momento haya resultados concluyentes. Las formas viables no cultivables de *Helicobacter pylori* forman *biofilms* que favorecen su supervivencia. Se ha demostrado la presencia de *biofilms* de *Helicobacter pylori* en tuberías en agua potable, en incluso adheridas a materiales de fontanería como el cobre o el acero inoxidable (157).

En la última década se ha intentado poner de manifiesto la importancia del consumo de agua corriente/potable en la prevalencia de la infección comparado con la ingesta habitual de agua mineral embotellada.

En un estudio en población general de Emiratos Árabes comparando consumo de agua embotellada (más del 80% consumían agua embotellada) y agua potable corriente se encontraron diferencias estadísticamente significativas con aumento en la prevalencia de infección en la población que bebía agua potable ($p = 0,001$) (158).

A principios del año 2019 se ha publicado en la revista *Helicobacter* un trabajo de prevalencia en población adolescente de Polonia. En él han participado 3067 niños de 13 a 17 años. La determinación de la presencia de infección se ha realizado mediante test de aliento con una prevalencia global del 23,6 %. El aumento de prevalencia se relacionó significativamente con el consumo de vegetales crudos ($p = 0,002$) y agua sin embotellar ($p = 0,001$) (159).

Resulta muy interesante el modelo planteado por Bellack en la transmisión de *Helicobacter pylori* a través de aguas residuales y agua potable de uso común donde su presencia sería resistente a los métodos de depuración habituales (160).

En nuestro trabajo el 37,3% de los niños bebían agua del grifo de forma habitual y el 58,5% agua mineral embotellada. Solamente el 4,2% consumían agua de fuentes o manantiales. Encontramos diferencias significativas en la prevalencia de infección según el origen de agua de consumo habitual en los niños. De modo que en el 21,3% de los niños que beben agua corriente se detectó la presencia de antígeno en heces para *Helicobacter pylori* y en los que consumían agua embotellada o de manantiales y fuentes esta prevalencia se redujo al 10,6% ($p = 0,001$). Nuestros resultados estarían en consonancia también con el estudio mencionado realizado en Polonia en población adolescente (159) y también el publicado en Emiratos árabes (158) donde encontraban un aumento significativo de prevalencia de infección en agua corriente y vegetales crudos de regadío.

En el análisis de este factor por grupos de edad, fue en niños de 3 años o menores donde se encontraron diferencias significativas de prevalencia siendo del 11,6% en los niños que bebían agua corriente y únicamente un 3,2% de prevalencia de infección en los que no la consumían ($p = 0,036$ OR 3,925 IC 95% 1,139-13,529).

Se ha determinado la presencia de material genético de *Helicobacter pylori* en agua en investigaciones de diversos países del mundo (161–163), pero cobra especial relevancia las realizadas en la zona este de nuestro país (Comunidad Valenciana) por de la Dra. Moreno y la Dra. Santiago (24,74) al demostrar que *Helicobacter pylori* es capaz de sobrevivir al tratamiento de depuración del agua residual lo que supondría un riesgo el uso para el riego del agua tratada en las estaciones depuradoras de agua residual y detectando, por primera vez, la presencia de células viables de *Helicobacter pylori* en agua potable para consumo, evidenciando así que el agua potable podría actuar como vehículo de transmisión a los humanos. Estas investigaciones podrían explicar las diferencias de prevalencia de infección obtenidas según el origen del agua de consumo de nuestro trabajo. Es necesario realizar nuevos estudios sobre la presencia de *Helicobacter pylori* en agua potable de uso doméstico y para el riego en nuestro medio, así como determinar el papel que tendrían en la infección en el ser humano las formas viables no cultivables para poder establecer así estrategias encaminadas al control de la posible transmisión ambiental de la infección mediante agua potable y vegetales regados con ella.

4.8 Lactancia materna

Recientemente se han publicado dos revisiones sistemáticas sobre la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en población infantil y la influencia de la lactancia materna. La primera de ellas, con estudios realizados desde el año 1984 hasta 2007, incluía 14 trabajos de distintos países y los resultados se estratificaron según los ingresos

del país. En este metanálisis se encontró un discreto efecto protector de la lactancia materna pero solo en países de rentas más bajas (164). El segundo trabajo incluyó los estudios que se habían publicado hasta el año 2013 en un total de 27 países divididos según el nivel económico de los mismos. Los resultados de este trabajo, de igual manera que el anterior, demostraban un discreto factor protector de la lactancia materna solamente en países con rentas medias y bajas (165).

En la muestra de nuestro estudio se encontraron diferencias estadísticamente significativas, con aumento de prevalencia de infección en los niños que habían recibido lactancia materna ($p=0,003$, OR 3,540 IC 95% 1,389-9,023), frente a los que no habían sido amamantados. Estos resultados eran independientes del tipo de lactancia de inicio, no presentando diferencias si la lactancia materna era exclusiva o junto a fórmula artificial. En el análisis por grupos de edad se ha determinado que eran dependientes del grupo de mayor edad (12 años), al igual que sucedía en otros parámetros que afectan a los primeros años de vida como la asistencia a guardería. En los niños de 12 años la prevalencia de infección en caso de haber recibido lactancia materna fue del 35,3% y en los que no la habían recibido del 9,7% ($p=0,007$) con una odds ratio de 5,102 (IC 95% 1,462-17,809).

Estos resultados están en consonancia con el trabajo de Rothenbacher en Alemania, donde se establece una relación estadística directa entre la prevalencia de infección y la lactancia. La investigación de Rothenbacher contaba con una muestra de más de 900 niños estableciéndose un aumento de prevalencia tanto en estudio univariante como multivariado estadísticamente significativo si habían recibido lactancia materna con una OR 1,56 (IC 95%: 0,79-3,11) aumentando más la prevalencia de infección si habían recibido lactancia materna más tiempo (OR de 2,57 IC 95% 1,19-5,55 si la habían recibido un mínimo de 6 meses) (166). La edad media de la muestra es de 5,9 años,

comparable con nuestro estudio, aunque sus resultados de prevalencia de infección fueron inferiores a los de nuestro trabajo (9,8%). En nuestro caso no se encontraron diferencias en las cifras de prevalencia de infección en función del tiempo que habían recibido lactancia materna.

Teniendo en cuenta que el mecanismo de transmisión en los primeros años de vida se asocia al contacto directo persona-persona en el ámbito intrafamiliar, el estado de infección de los progenitores podría ser un factor determinante en la adquisición de la infección en países desarrollados. Aunque las cifras de prevalencia de infección en población infantil encontradas en el estudio se sitúan en niveles intermedio-bajo con respecto a los publicados en las revisiones más recientes a nivel europeo, la prevalencia en población adulta en nuestro país es considerablemente alta, superior al 50% en población de 18 a 44 años según el estudio de Macenlle realizado mediante test de aliento en la provincia de Ourense (110). El contacto más cercano que supone la lactancia materna en los primeros años de vida podría ser la causa del origen de nuestros resultados.

4.9 Desarrollo ponderoestatural

Para el estudio del desarrollo ponderoestatural de nuestra muestra se ha utilizado las gráficas de peso, talla e IMC de la Organización Mundial de la Salud por ser el parámetro que mejor homogeniza la antropometría a nivel mundial.

Las medias de peso y talla de la muestra en su conjunto y en cada grupo de edad se aproximaron a la media, es decir, 0 desviaciones estándar, para las gráficas de la OMS del año 2006/2007.

El índice de masa corporal calculado por la fórmula de Quetelet, se ajustó de igual manera a los estándares marcados en las gráficas de población de la OMS. Se categorizaron los

resultados en función de si presentaban bajo peso (<-2 ds), normopeso (-2 a 1 ds) sobrepeso (1 ds a 2 ds) u obesidad (> 2 ds).

La media de peso para la muestra ajustado a los estándares de la OMS fue de $0,0607 \pm 1,06$ ds y talla $-0.0393 \pm 1,075$ ds, es decir nuestra muestra sigue una distribución de peso y talla muy homogénea y similar a la normal según las gráficas de la OMS.

El exceso de peso, ajustado también según los parámetros de la OMS, y que incluyen el sobrepeso y la obesidad, aumentan según lo hace la edad de la muestra, siendo del 16,2% a los 12 meses, 20% a los 3 años, 30,8% a los 6 años y 33,1% a los 12 años.

Aunque en países en vías de desarrollo se ha propuesto que la infección por *Helicobacter pylori* podría presentar un efecto negativo en el desarrollo ponderoestatural en población infantil, las Sociedades de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Infantil de Europa y Norteamérica (ESPGHAN/NASPGHAN) no recomiendan iniciar el estudio de esta infección en caso de talla baja pues consideran que no se puede demostrar una relación causal ya que los estudios que se han realizado, observacionales y de casos y control en su mayoría, no han sido diseñados de manera adecuada y no es posible descartar la interferencia de factores tan importantes como el bajo nivel socioeconómico (35). Tampoco parecen estar claros los mecanismos por los que se produciría un fallo en el crecimiento y desarrollo, atribuyéndose en la mayoría de los casos a coinfecciones entéricas y malabsorción secundaria. En nuestro estudio no se observa un descenso ponderoestatural en relación con la infección por *Helicobacter pylori*. Por el contrario, como sugieren las últimas revisiones, en el grupo de mayor edad (12 años) existe una diferencia significativa ($p = 0,018$) en el índice de masa corporal, de manera que los niños que presentan exceso de peso (sobrepeso u obesidad) tienen una prevalencia de infección del 44,2% y los que no tienen exceso de peso del 24,1% con una razón de prevalencia de 2,497 (IC 95% 1,184-5,266).

En la revisión de Suki (Israel 2018), realizada en población mayor de 18 años, encontraron un aumento de riesgo de infección en el caso de sobrepeso, obesidad tipo I y tipo II, independientemente del nivel socioeconómico y otros factores con una odds ratio 1,13 (IC 95%: 1.11–1.15), 1,14 (IC 95%: 1.11–1.17) y 1,15 (IC 95%: 1.11–1.19), respectivamente, $p < 0.001$ en todos los resultados (167). En los países desarrollados el bajo nivel socioeconómico se asocia a sobrepeso y obesidad, principalmente por exceso de consumo de alimentos procesados e hipercalóricos y sedentarismo. Tanto en la revisión de Suki como en nuestro trabajo el aumento de prevalencia de infección en relación al exceso de peso es independiente del nivel socioeconómico. En el momento actual se está investigando sobre una el origen etiológico de esta asociación sugiriéndose la interacción de mediadores del apetito como la Grelina y la Leptina. Otros estudios relacionan la infección por *Helicobacter pylori* con la resistencia a la insulina, diabetes y síndrome metabólico en el adulto (168,169).

4.10 Tabaquismo

En nuestro trabajo no podemos valorar una posible asociación del consumo de tabaco con la infección por *Helicobacter pylori* pues el estudio se realiza sobre población infantil y es a los padres a los que se les consultó por el hábito tabáquico. Únicamente podemos valorar si el consumo de tabaco en los progenitores tiene algún efecto sobre el estado de infección en sus hijos. En nuestra muestra el 24% de los padres y el 14,7% de las madres fumaba y este hecho no se asociaba con diferencias en la prevalencia de infección en sus hijos ($p = 0,773$, $p = 0,489$ respectivamente). Aunque previamente algunos estudios habían sugerido el tabaco como factor de riesgo y otros por el contrario como factor protector las últimas revisiones publicadas (78) no encuentran asociación de ningún tipo entre el consumo tabáquico y la infección por *Helicobacter pylori*, por lo tanto como era de esperar, tampoco debería tener ningún efecto en la prevalencia de infección en los

hijos. Los metanálisis más recientes si lo relacionan con el fracaso en la terapia erradicadora de la infección (79).

4.11 Antecedentes prenatales y neonatales

El estado de infección en las mujeres gestantes podría tener efectos a nivel obstétrico incluyendo mayor riesgo de patología materna (hiperémesis gravídica, déficit de micronutrientes y preeclampsia) y fetal (menor crecimiento fetal y riesgo de aborto) (80).

Algunos estudios han publicado que la presencia de anticuerpos frente a *Helicobacter pylori* en las madres gestantes se asocia a un aumento significativo de partos prematuros espontáneos, principalmente si la cepa de la bacteria presentaba la citotoxina Cag A y Vac A (81). Este hecho también se describe en un modelo de inteligencia artificial desarrollado para valorar los principales determinantes del parto prematuro donde se incluye en otras muchas variables la presencia de infección por *Helicobacter pylori* en la mujer gestante (170). Otros estudios en cambio asociaron la colonización por *Helicobacter pylori* en la madre a la presencia de preeclampsia (OR 1,51 IC 95% 1,03-2,25) y peso bajo para edad gestacional (OR 1,34 IC 95% 1,04-1,70), sin observar asociación a la presencia de parto prematuro (171). En esta misma línea el trabajo de Grooten (2017) informaba de la asociación entre la infección materna con aumento de vómitos durante la gestación y ligera reducción del peso al nacimiento en las mujeres con vómitos diarios, aumentando el riesgo de presentar bajo peso para edad gestacional (OR 1,49, IC 95% 1,04-2,14), sin que se encontrara una afectación significativa en la tasa de prematuridad (172). En nuestro estudio no tenemos datos sobre el estado de infección materno durante la gestación, únicamente se ha estudiado la presencia o no de infección en los niños. En el grupo de niños de 3 años, la prevalencia de infección en niños pretérmino fue del 40% frente al 7,8% de los niños nacidos a término ($p = 0,067$ OR 7,917-1,150-54,499). Si consideramos que el estado de infección materno puede ser

determinante en la adquisición de la infección en los primeros años de vida podría ser probable este fuera mayor en los niños que nacieron de forma prematura y presentan tasas más altas de infección por *Helicobacter pylori*, aunque para poder estudiar esta relación sería necesario realizar nuevos estudios prospectivos en los que se tenga en cuenta la presencia o no de infección en las madres gestantes.

4.12 Animales de compañía

El 28,9% de los niños de nuestra muestra respondieron que tenían animales en su domicilio. El animal más frecuente era el perro, que estaba presente en el 12,8% de los hogares, y en segundo lugar del gato (4,1%). Diversas investigaciones han podido comprobar que algunos animales son capaces de ser infectados por distintas especies de *Helicobacter*, incluyendo *Helicobacter pylori*, principalmente perros, gatos y ovejas (83–87). En el análisis de nuestros datos, la presencia de perros en el domicilio se relacionó significativamente con un aumento de prevalencia de infección siendo, en niños mayores de 12 meses, del 30,6% cuando tenían perros en su domicilio y del 16,9% cuando no los había ($p = 0,030$, OR 2,163 IC 95% 1,111-4,211). Aunque no todos los estudios publicados muestran unanimidad en este aspecto, investigaciones como la de Dore (Italia 2002) también encuentran un aumento de prevalencia de infección en niños que convivían con perros (OR 1,8; IC 95% 1,3–2,6) (173). En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con la presencia de ningún otro tipo de animal. En los trabajos realizados en Lisboa y República Checa no encontraron asociación de la infección con la convivencia en domicilio con ningún tipo de animal doméstico (51,54).

4.13 Enfermedades de esfera atópica

La atopía y las enfermedades de origen inmune y autoinmune son un fenómeno cada vez más prevalente en las sociedades occidentales. Han aumentado su frecuencia en las

últimas décadas de modo paralelo a la industrialización, a las mejoras en las características socioeconómicas, sanitarias e higiénicas de la sociedad y con ello el descenso de las infecciones, principalmente en la edad infantil.

Helicobacter pylori ha sido desde tiempos remotos huésped habitual de la mucosa gástrica del ser humano y aunque son bien conocidos sus efectos patógenos como causante de enfermedad ulcerosa y cáncer de estómago, este efecto solo se presenta en un porcentaje de infectados por la bacteria, comportándose en la mayoría de los casos como una infección asintomática.

En los últimos años se han iniciado investigaciones con el objeto de estudiar la posible relación entre el aumento de enfermedades de la esfera atópica con el descenso de la infección por *Helicobacter pylori*, entre otras infecciones. En el momento actual el patrón de respuesta inmunitaria linfocitaria Th1 a las infecciones ha disminuido, ante la ausencia de las mismas, y este hecho podría haber derivado en un aumento de respuesta inmunitaria Th2 implicado en las enfermedades de origen alérgico.

La palabra atopia proviene del griego a+topos, que significaría “fuera de lugar”. El diccionario de la Real Academia de la Lengua Española la define como “Reacción anormal de hipersensibilidad frente a diversos alérgenos”. En palabras de la Organización Mundial de la Alergia la atopia es la tendencia personal y/o familiar, generalmente en la niñez o adolescencia, a sensibilizarse y producir anticuerpos IgE en respuesta a alérgenos comunes, generalmente proteínas. Como consecuencia estos sujetos pueden desarrollar síntomas típicos como asma, rinoconjuntivitis o eccema.

Los dos principales metanálisis que estudian la relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la patología atópica fueron publicados en 2014 y 2015 respectivamente. El primero de ellos por Lionetti en la revista *World Journal of*

Gastroenterology y lleva por título *Helicobacter pylori* infection and atopic diseases: Is there a relationship? A systematic review and meta-analysis (88). En él se incluyeron todos los trabajos publicados hasta la fecha en base a una búsqueda sistemática que incluía los conceptos atopia definida por pruebas cutáneas y/o IgE total y específica y alergia diagnosticada clínicamente incluyendo asma, rinitis alérgica, rino-conjuntivitis, dermatitis atópica y alergia a alimentos. El diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* se había realizado en los estudios seleccionados de forma mayoritaria mediante serología. La publicación incluyó trabajos realizados en niños y adultos principalmente en países desarrollados. Este primer metanálisis establece que existe alguna evidencia de asociación inversa entre la atopia/enfermedades alérgicas y la infección por *Helicobacter pylori* puesto que los resultados combinados de los estudios de casos y controles mostraron una asociación inversa significativa de la infección por *Helicobacter pylori* con atopia/enfermedad alérgica o exclusivamente con atopia, pero no con la enfermedad alérgica, mientras que los resultados combinados de estudios transversales mostraron solo una asociación significativa entre la enfermedad alérgica y la infección por *Helicobacter pylori*. Recomienda por tanto nuevas investigaciones para poder definir la implicación entre sí de estos dos procesos patológicos.

El segundo metanálisis, publicado en 2015, lleva por título: “Is *Helicobacter pylori* infection inversely associated with atopy? A systematic review and meta-analysis”. En él Taye y colaboradores incluyeron estudios observacionales (corte transversal, cohorte y caso-control). En este caso, en los trabajos incluidos, la atopia estaba definida por pruebas cutáneas o aumento de niveles de IgE específica. Se incluyeron 16 estudios realizados en población infantil y adulta. La infección por *Helicobacter pylori* se asoció con una reducción significativa de las probabilidades de atopia (OR de 0,82; IC 95% 0,73-0,91; $p < 0,01$) (89).

La relación entre la patología asmática, de forma exclusiva, con la infección por *Helicobacter pylori* fue revisada por dos metanálisis publicados en 2013. En el primero Wang y colaboradores (174) sugieren una débil asociación inversa entre ambas patologías siendo el OR agrupado para todos los estudios incluidos en niños del 0,81 (IC 95%: 0,72-0,91) y de 0,88 (IC 95%: 0,71-1,08) en adulto. En esta misma línea encontramos el metanálisis de Zhou publicado en la revista *European Journal Gastroenterology and Hepatology* para adultos (OR 0,84 IC 95%: 0,73-0,96, p 0,013) (175). En 2017 se publicó un tercer metanálisis en el que confirmaba una asociación inversa entre ambos fenómenos principalmente en la infección por cepas Cag A+ (176).

Algunas investigaciones han intentado demostrar el papel protector de la infección por *Helicobacter pylori*, cuando se adquiere en las primeras etapas de la vida, frente a patologías atópicas como el eccema (177). Los trabajos desarrollados en el campo de la inmunología asocian esta reducción del riesgo al efecto de la infección en la inducción de tolerancia mediada por células dendríticas e interleucina-18 (178).

La exposición perinatal a extracto purificado de *Helicobacter pylori* en modelos animales podría tener efectos supresores sobre la gravedad de la inflamación alérgica de las vías respiratorias en edad adulta (179,180). Una publicación reciente realizada sobre una cohorte poblacional en Noruega informó de un menor riesgo de asma y alergia únicamente en pacientes con obesidad abdominal, introduciendo como intermediarios en esta ecuación otros factores de riesgo inflamatorio (181). La verdadera naturaleza de esta posible relación protectora de la infección por *Helicobacter pylori* es muy cuestionada por una parte de la comunidad científica, incluido el Grupo Español de Estudio del Tracto Gastrointestinal Superior de la Asociación Española de Gastroenterología (182,183). Es preciso realizar investigaciones más extensas con estudios prospectivos para estudiar la

posible relación inversa entre ambas patologías y si este hecho podría suponer un avance terapéutico en el manejo de las enfermedades de origen atópico/autoinmune.

En nuestro trabajo, estudiamos la presencia de dermatitis atópica, rinoconjuntivitis de origen alérgico, sensibilización a neumo-alérgenos, alergia alimentaria y bronquitis/asma de repetición. Era necesario que estos diagnósticos clínicos hubieran sido realizados por un médico y para facilitar la recogida de datos en los niños además de la información referida por los padres en las encuestas, que eran realizadas por su Pediatra de Atención Primaria, se completaban con la ayuda de la Historia Clínica Electrónica del paciente. Se recogió de igual manera, información sobre antecedentes familiares de este tipo de enfermedades en padre y madre del menor.

El 34,1% de los niños de la muestra presentaban algún diagnóstico de patología de esfera atópica. Como se ha mencionado previamente las revisiones sistemáticas y metanálisis más recientes que intentan aclarar la posible relación entre la patología atópica y la infección por *Helicobacter pylori* únicamente encuentran una asociación inversa débil y no para todas las patologías. Hay que tener en cuenta que las propias publicaciones hacen hincapié en lo heterogéneo de la metodología que se sigue en los estudios incluidos, en los que se utilizan como marcadores de enfermedad: diagnóstico clínico, IgE total, IgE específica y/o pruebas cutáneas de sensibilización. Por otro lado, la mayoría de los trabajos el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* se realiza mediante serología, que presenta una sensibilidad moderada y no informa sobre el estado actual de la enfermedad al permanecer los anticuerpos presentes aún en el caso de erradicación de la infección. En nuestro trabajo encontramos asociación inversa entre infección y patología de esfera atópica únicamente en los grupos de edad intermedia de 3 a 6 años. El 18,2% de los niños infectados por *Helicobacter pylori* presenta patología atópica, frente al 37,1% cuando no tenían infección por esta bacteria ($p = 0,048$). En el estudio de las patologías

de forma individualizada se observa que esta relación es dependiente de la dermatitis atópica, siendo en estos grupos de edad más frecuente (28,9% vs 9,4%) en pacientes no contagiados por *Helicobacter pylori* ($p = 0,018$ OR 3,925 IC 95% 1,156-13,324).

Se precisa, por tanto, la realización de nuevos estudios prospectivos y con metodología apropiada para poder establecer realmente si la ausencia de la infección crónica por *Helicobacter pylori* en países industrializados puede suponer una modificación en respuesta del sistema inmune que favorezca y justifique el aumento presencia de patología de origen inmune/autoinmune y su papel con respecto al resto de modificaciones en el ambiente y estilo de vida que ha supuesto la industrialización de nuestra sociedad.

4.14 Dolor abdominal crónico

Uno de los aspectos más controvertidos en el manejo clínico en la infancia de la infección por *Helicobacter pylori* es su relación con el dolor abdominal crónico. El dolor abdominal crónico supone entre el 2-4% de las consultas en Pediatría de Atención Primaria y más del 50% de los motivos de consulta en Gastroenterología Infantil (184). Es un síntoma frecuente en la infancia y responde a etiologías diversas que se clasifican en dos grandes grupos: orgánicas (30%) y funcionales (70%) (185). En nuestro estudio hablamos de población asintomática o población general puesto que los niños han sido seleccionados a través del Programa de Salud del Niño Sano y a la hora de participar en el estudio no se ha tenido en cuenta la presencia o no de sintomatología digestiva. Los únicos criterios de exclusión, como se ha especificado, han sido la ingesta en las semanas previas de antibióticos y/o inhibidores de la bomba de protones pues interfieren en el crecimiento de *Helicobacter pylori* pudiendo ocasionar un resultado falso negativo. En cambio, en el cuestionario epidemiológico, sí se incluyó datos sobre la presencia o no de dolor abdominal crónico de características funcionales, pues se quería estudiar si la prevalencia de infección se asociaba a la presencia de dicha sintomatología. Aunque en la práctica

clínica habitual era frecuente el estudio de la presencia de infección por *Helicobacter pylori* en niños con dolor abdominal crónico de características funcionales, la últimas Guías de Manejo de Infección por *Helicobacter pylori* de la ESPGHAN y NAPSHAN (2011 y 2016) no recomiendan llevar a cabo medidas orientadas al diagnóstico de esta infección en estos casos (35,186).

Estas guías recomiendan que el objetivo principal de la investigación clínica de los síntomas gastrointestinales sea determinar la causa subyacente y no solo la presencia de infección por *Helicobacter pylori*. En el caso de la infección por *Helicobacter pylori* en niños donde, excluyendo la enfermedad ulcerosa, cursa mayoritariamente de modo asintomático se recomiendan no realizar pruebas de detección (invasivas/no invasivas) de *Helicobacter pylori* si presentan dolor abdominal recurrente sin síntomas de alarma cuando la sospecha sea de origen funcional según Criterios Roma III (recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta y acuerdo del 100%). Esta recomendación se fundamenta en que no se espera que el tratamiento para eliminar la infección por *Helicobacter pylori* mejore estos síntomas en niños excepto en casos de enfermedad ulcerosa péptica (35).

Es importante tener en cuenta que en la población infantil la infección por *Helicobacter pylori* cursa de manera mayoritariamente asintomática y la principal lesión asociada es la gastritis crónica. Podemos encontrar clínica de dispepsia en caso de úlcera gastroduodenal, pero en edad infantil afecta de manera residual con un ligero aumento de incidencia en adolescentes. Es por esto que, ante sintomatología de dolor abdominal crónico, la presencia o no de infección por *Helicobacter pylori* no nos informará sobre el origen del dolor, puesto que principalmente dependerá de la prevalencia de colonización en la población de la que provenga el paciente. El objetivo de la investigación clínica de los síntomas gastrointestinales tiene que ir orientado a determinar la causa subyacente y

no solo la presencia de infección por *Helicobacter pylori*. Para el estudio de la presencia de dolor abdominal crónico funcional se tuvieron en cuenta los Criterios Roma III sobre Trastornos Funcionales Gastrointestinales en niños mayores de 4 años, por ser los vigentes al inicio del estudio. Recientemente se ha publicado la IV versión de los mismos. En nuestro trabajo el 11,6% de la muestra de niños mayores de 4 años presentaban clínica compatible con dolor abdominal crónico de características funcionales (4,6% tipo dispepsia funcional, 4% tipo colon irritable y 3% tipo inespecífico) sin que encontrásemos asociación ($p = 0,549$) de este tipo de dolor con la infección por *Helicobacter pylori* salvo en el grupo de 6 años en los que la prevalencia de infección en niños sin dolor abdominal crónico de características inespecíficas obtuvo una prevalencia de infección del 11,5%, en cambio, la totalidad de los niños de 6 años (5/5) diagnosticados de dolor abdominal crónico inespecífico fueron positivos en el estudio de infección por *Helicobacter pylori* ($p < 0,001$), aunque el pequeño número de casos podría cuestionar este resultado.

Las guías internacionales desarrolladas en población pediátrica aportan una calidad de evidencia alta con respecto al manejo de la infección en caso de dolor abdominal crónico de características funcionales, pero algunos estudios de manera individualizada han encontrado un aumento de prevalencia de infección en este tipo de pacientes. Sykora, autor del mayor estudio de prevalencia de infección en población infantil publicado en Europa (República Checa 2009) (51) publicó en 2016 una investigación basada en un estudio caso-control en pacientes con dolor abdominal crónico que cumplieran criterios Roma III donde se apreció un aumento de prevalencia de infección en los niños diagnosticados de dolor abdominal, en particular de dispepsia funcional (187). También el trabajo realizado en la Zona Básica de Salud de Tudela apreciaba una mayor prevalencia de infección en niños con dolor abdominal recurrente de duración superior a 3 meses sin especificar los criterios utilizados para definirlo (73). Es importante destacar

que los resultados que aportan estos estudios no supondrían un cambio de criterio a la hora del manejo del dolor abdominal crónico de características funcionales con respecto a la evidencia reflejada en las guías internacionales.

5. Análisis multivariante

El análisis multivariante que se ha realizado incluye los distintos factores estudiados en relación a la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en el conjunto de la muestra recogida en la población infantil de la provincia de Salamanca. De este análisis se determina que el principal factor implicado en el aumento de prevalencia de infección es la edad de los pacientes estudiados. Siguiendo la metodología CHAID se han determinado 3 nodos en los cuales la prevalencia de la infección varía del 0,9% en el grupo de 12 meses, pasando al 12,1% en el grupo de 3 y 6 años y alcanza el 29,8% en el grupo de 12 años. Aunque en el análisis univariante no se encontró una diferencia significativa en relación a la humedad dentro del domicilio se destaca que en el grupo de 12 meses la prevalencia de infección es del 10% cuando hay presencia de humedad en el hogar y se reduce al 0% cuando no es así, pero hay que tener en cuenta que en dicho grupo de edad únicamente hubo un resultado positivo y este tuvo lugar en un niño cuyo domicilio presentaba problemas de humedad. En el grupo de 12 años, los factores que producían un mayor incremento de la prevalencia fueron el exceso de peso y la asistencia a guardería en los primeros meses de vida. El estudio de regresión logística realizado, evidencia que el riesgo asociado a la edad es de 223 y 77,4 veces superior si se compara el grupo de 12 años con el de 12 meses y 6 años respectivamente, siendo este factor, como ya se ha reflejado previamente, el que presenta una implicación mayor en la adquisición de la infección. También se destaca que es un 87% más probable encontrar la infección en niños con sobrepeso, así como 8 veces más propensos a contagiarse si comparten

habitación con adultos. En nuestro estudio, como sucedía en otros países desarrollados, la prevalencia de infección no aumenta en zonas rurales (51,133), si no que en el estudio se asoció a zonas urbanas (mayor de 10000 habitantes) con una reducción del riesgo de infección en los niños cuyo domicilio estaba en localidades de menor tamaño. Como hemos analizado previamente eran barrios de clase media-baja de las zonas urbanas, principalmente en el área metropolitana donde mayor prevalencia de infección se presentaba en el grupo de edad de 6 años. El dolor abdominal crónico inespecífico fue sacado del modelo multivariante al encontrarse una pérdida de datos superior al 40% asociados al hecho de que según los Criterios Roma III el diagnóstico no puede realizarse en niños menores de 4 años, de manera similar la higiene dental no incluye el cepillado en niños de 12 meses por lo que suponía una pérdida de datos en el modelo global superior al 20%. Aunque el estudio multivariante determina que no recibir lactancia materna reduce el riesgo de infección en un 82% es importante destacar que este hecho, que estaría ligado a un contacto más estrecho con la madre en los primeros meses de vida teniendo en cuenta que se asume una prevalencia de infección moderada-alta en la población adulta según los últimos estudios realizados en nuestro país (110), no estaría asociado en ningún caso a medidas orientadas a la evitación de la lactancia materna puesto que la evidencia científica refleja de forma inequívoca las ventajas que supone la lactancia materna para recién nacido y madre lactante (188). En resumen, los factores que en el estudio multivariante presentan asociación con la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* son, por un lado, la edad y por otra parte factores de tipo socioeconómico como el lugar de domicilio, así como presentar exceso de peso, y factores relacionados con un mayor contacto interpersonal con adultos como recibir lactancia materna o compartir dormitorio con ellos.

VII~CONCLVSIONES

CONCLUSIONES

1. El presente trabajo es el primer estudio epidemiológico de infección por *Helicobacter pylori* de ámbito provincial realizado en edad pediátrica en nuestro país. Sus resultados sirven como referencia para el conocimiento de los niveles de prevalencia de infección de la población infantil de nuestro medio.
2. La prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en niños menores de 14 años de la provincia de Salamanca es del 14,6%, siendo en menores de 6 años del 4,8% y en niños de 6 o más años del 22%.
3. La prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en población infantil en la provincia de Salamanca se sitúa en un nivel intermedio entre los estudios publicados en Europa en los últimos años, siendo similar a la encontrada en los países de Centro Europa principalmente en los primeros años de vida.
4. El principal factor epidemiológico relacionado con la prevalencia de infección en nuestro medio es la edad, siendo superior el porcentaje de niños infectados cuanto mayor es la edad que presentan.
5. El nacimiento en el extranjero, el número elevado de menores convivientes en el domicilio, el consumo de agua del grifo, la lactancia materna y el exceso de peso se presentan en el estudio como factores de riesgo para la adquisición de infección por *Helicobacter pylori* en la infancia.

6. En los primeros años de la vida (≤ 3 años) actúan como factores de riesgo de infección situaciones que aumentan la exposición a las fuentes de infección ambientales, como el consumo habitual de agua del grifo, e interpersonales como compartir dormitorio/cama con los progenitores.
7. En las edades intermedias (3-6 años) los principales factores relacionados con la infección son de tipo socioeconómico, como el lugar de domicilio en barrios urbanos de clase social media-baja y la limpieza en el domicilio.
8. En niños de más edad (12 años) los principales factores de riesgo de adquisición de la infección por *Helicobacter Pylori* se relacionan con un contacto interpersonal mayor, como sucede en el caso de recibir lactancia materna o acudir a guardería desde los primeros meses de vida, y socioeconómico, como el exceso de peso relacionado principalmente con hábitos de vida menos saludables.
9. Es necesario la realización de estudios prospectivos más amplios para valorar si la presencia de infección por *Helicobacter pylori* favorece un descenso de patología de la esfera atópica, principalmente la dermatitis atópica, en niños de edades intermedias (3-6 años), como se objetiva en los resultados de esta investigación.
10. La modificación de los factores de riesgo determinados en este estudio, principalmente de tipo socioeconómico, favorecería el descenso de la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en la población infantil de nuestro entorno.

VIII~BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Pajares-García JM, Gisbert JP. *Helicobacter pylori*: Su descubrimiento e importancia en la medicina. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2006;98(10):770–85.
2. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet (London, England).* 1983;1(8336):1273–5.
3. Marshall, Warren J, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet (London, England).* 1983 Jun 4;1(8336):1273–5.
4. Hall P, Lemoine N. Koch's postulated revisited. *J Pathol.* 1991;164:283–4.
5. Maixner F, Krause-Kyora B, Turaev D, Herbig A, Hoopmann MR, Hallows JL, et al. The 5300-year-old *Helicobacter pylori* genome of the Iceman. *Science* (80-). 2016 Jan 8;351(6269):162–5.
6. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, David M, Harper WES, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to. 1989;39(4):397–405.
7. Cavalier-Smith T. The neomuran origin of archaeobacteria, the negibacterial root of the universal tree and bacterial megaclassification. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2002;52(1):7–76.
8. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pri.ylo*. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993 Mar;22(1):5–19.
9. Chauhan N, Tay ACY, Marshall BJ, Jain U. *Helicobacter pylori* VacA, a distinct

- toxin exerts diverse functionalities in numerous cells: An overview. *Helicobacter*. 2019 Feb 1;24(1):e12544.
10. Chauhan N, Tay ACY, Marshall BJ, Jain U. *Helicobacter pylori* VacA, a distinct toxin exerts diverse functionalities in numerous cells: An overview. *Helicobacter*. 2019;24(1):1–9.
 11. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou PH, et al. Infection with *Helicobacter pylori* Strains Possessing *cagA* Is Associated with an Increased Risk of Developing Adenocarcinoma of the Stomach. *Cancer Res*. 1995 May 15;55(10):2111–5.
 12. Sozzi M, Valentini M, Figura N, De Paoli P, Tedeschi RM, Gloghini A, et al. Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia in *Helicobacter pylori* Infection: The role of CagA status. *Am J Gastroenterol*. 1998 Mar;93(3):375–9.
 13. Brandt S, Kwok T, Hartig R, König W, Backert S. NF- κ B activation and potentiation of proinflammatory responses by the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(26):9300–5.
 14. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-Analysis of the Relationship between *cagA* Seropositivity and Gastric Cancer. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1636–44.
 15. Link A, Langner C, Schirrmeister W, Habendorf W, Weigt J, Venerito M, et al. *Helicobacter pylori* vacA genotype is a predominant determinant of immune response to *Helicobacter pylori* CagA. *World J Gastroenterol*. 2017 Jul 14;23(26):4712–23.
 16. Šterbenc A, Jarc E, Poljak M, Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes.

World J Gastroenterol. 2019;25(33):4870–84.

17. Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: What should be the gold standard? World J Gastroenterol. 2014;20(36):12847–59.
18. Monés J, Gisbert JP, Borda F, Domínguez-Muñoz E. Indicaciones, métodos diagnósticos y tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso. Rev Esp Enfermedades Dig. 2005;97(5):348–74.
19. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Rev. 2007;20(2):280–322.
20. Bénéjat L, Ducournau A, Lehours P, Mégraud F. Real-time PCR for *Helicobacter pylori* diagnosis. The best tools available. Helicobacter. 2018;23(5):2–4.
21. Sarem M. Gastroenterología y Hepatología. 2016;39(1):28–35.
22. Percival SL, Suleman L. Biofilms and *Helicobacter pylori*: Dissemination and persistence within the environment and host. World J Gastrointest Pathophysiol. 2014;5(3):122.
23. Cellini L. *Helicobacter pylori*: A chameleon-like approach to life. World J Gastroenterol. 2014;20(19):5575–82.
24. Santiago P, Moreno Y, Ferrús MA. Identification of Viable *Helicobacter pylori* in Drinking Water Supplies by Cultural and Molecular Techniques. Helicobacter. 2015;20(4):252–9.
25. Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: What should be the gold standard? Vol. 20, World Journal of

- Gastroenterology. WJG Press; 2014. p. 12847–59.
26. McNicholl AG, Ducons J, Barrio J, Bujanda L, Forné-Bardera M, Aparcero R, et al. Accuracy of the Ultra-Rapid Urease Test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(10):651–7.
 27. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. [III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 May;36(5):340–74.
 28. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon A, et al. Management of *helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*. 2017;66(1):6–30.
 29. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection - A critical review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(10):1001–17.
 30. Pacheco SLM, Ogata SK, Machado RS, Patrício FRDS, Pardo MLE, Kawakami E. Diagnosis of *helicobacter pylori* infection by means of reduced-dose 13C-urea breath test and early sampling of exhaled breath. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(5):607–11.
 31. Star H. Amplified IDEIA.
 32. Calvet X, Quesada M, Sanfeliu I, Montserrat A, Brullet E, Real J, et al. Evaluación de un test rápido (ImmunoCard STAT! HpSA) para la detección de *Helicobacter pylori* en heces. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26(9):531–4.
 33. Kalach N, Gosset P, Dehecq E, Decoster A, Georgel AF, Spyckerelle C, et al. A one-step immune-chromatographic *Helicobacter pylori* stool antigen test for

- children was quick, consistent, reliable and specific. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2017 Dec 1;106(12):2025–30.
34. Zhou X, Su J, Xu G, Zhang G. Accuracy of stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014 Oct 1;38(5):629–38.
 35. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranet 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(6):991–1003.
 36. Percival SL, Thomas JG. Transmission of *Helicobacter pylori* and the role of water and biofilms. *J Water Health*. 2009;7(3):469–77.
 37. Quaglia NC, Dambrosio A. *Helicobacter pylori*: A foodborne pathogen? *World J Gastroenterol*. 2018;24(31):3472–87.
 38. Song Q, Lange T, Spahr A, Adler G, Bode G. Characteristic distribution pattern of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva detected with nested PCR. *J Med Microbiol*. 2000;49(4):349–53.
 39. Buruoa C, Axon A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2017;22:1–5.
 40. Vaira D, Holton J, Ricci C, Menegatti M, Gatta L, Berardi S, et al. Review article: The transmission of *Helicobacter pylori* from stomach to stomach. *Aliment Pharmacol Ther Suppl*. 2001;15(1):33–42.
 41. Harford W V., Barnett C, Lee E, Perez-Perez G, Blaser MJ, Peterson WL. Acute gastritis with hypochlorhydria: Report of 35 cases with long term follow up. *Gut*.

2000 Oct 1;47(4):467–72.

42. Quintero E, Menacho M. *Helicobacter pylori* y enfermedades relacionadas. *GH Contin.* 2004;3(6):251–5.
43. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gené E, Dominguez-Muñoz E. *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Apr 19;(2).
44. Malfertheiner P, Chan FKL, Mccoll KEL. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 374:1449–61.
45. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(2):420–9.
46. Tveit AH, Bruce MG, Bruden DL, Morris J, Reasonover A, Hurlburt DA, et al. Alaska sentinel surveillance study of *Helicobacter pylori* isolates from Alaska native persons from 2000 to 2008. *J Clin Microbiol.* 2011 Oct;49(10):3638–43.
47. Windsor HM, Morrow SD, Marshall BJ, Abioye-Kuteyi EA, Leber JM, Bulsara MK. Prevalence of *Helicobacter pylori* in Indigenous Western Australians: comparison between urban and remote rural populations. *Med J Aust.* 2005 Mar 7;182(5):210–3.
48. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):868–76.

49. Venneman K, Huybrechts I, Gunter MJ, Vandendaele L, Herrero R, Van Herck K. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: A systematic review. *Helicobacter*. 2018;23(3):1–16.
50. Zabala Torres B, Lucero Y, Lagomarcino AJ, Orellana-Manzano A, George S, Torres JP, et al. Review: Prevalence and dynamics of *Helicobacter pylori* infection during childhood. *Helicobacter*. 2017;22(5):1–18.
51. Sýkora J, Siala K, Varvařovská J, Pazdiora P, Pomahačová R, Huml M. Epidemiology of *helicobacter pylori* infection in asymptomatic children: A prospective population-based study from the czech republic. Application of a monoclonal-based antigen-in-stool enzyme immunoassay. *Helicobacter*. 2009;14(4):286–97.
52. Bauer S, Krumbiegel P, Richter M, Richter T, Röder S, Rolle-Kampczyk U, et al. Influence of sociodemographic factors on *Helicobacter pylori* prevalence variability among schoolchildren in Leipzig, Germany. A long-term follow-up study. *Cent Eur J Public Health*. 2011;19(1):42–5.
53. Granquist, Bredberg A, Sveger T, Axelsson I. A longitudinal cohort study on the prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in Swedish children and adolescents. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2002;91(6):636–40.
54. Oleastro M, Pelerito A, Nogueira P, Benoliel J, Santos A, Cabral J, et al. Prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* infection in a healthy pediatric population in the Lisbon Area. *Helicobacter*. 2011;16(5):363–72.
55. Forman D, Coleman M, De Backer G, Elder J, Møller H, Cayolla Da Motta L, et al. Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194

- asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut*. 1993;34(12):1672–6.
56. Replogle ML, Glaser SL, Hiatt RA, Parsonnet J. Biologic sex as a risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Healthy young adults. *Am J Epidemiol*. 1995 Oct 15;142(8):856–63.
 57. Ibrahim A, Morais S, Ferro A, Lunet N, Peleteiro B. Sex-differences in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in pediatric and adult populations: Systematic review and meta-analysis of 244 studies. *Dig Liver Dis*. 2017;49(7):742–9.
 58. Ferro A, Morais S, Pelucchi C, Dierssen-Sotos T, Martín V, López-Carrillo L, et al. Sex differences in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 May 1;31(5):593–8.
 59. De Martel C, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* infection and gender: A meta-analysis of population-based prevalence surveys. *Dig Dis Sci*. 2006 Dec 7;51(12):2292–301.
 60. Curado MP. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Latin America and the Caribbean populations: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2019;60:141–8.
 61. Heuberger F, Pantoflickova D, Gassner M, Oneta C, Grehn M, Blum AL, et al. *Helicobacter pylori* infection in Swiss adolescents: Prevalence and risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Feb 1;15(2):179–83.
 62. Den Hollander WJ, Holster IL, den Hoed CM, van Deurzen F, van Vuuren AJ, Jaddoe VW, et al. Ethnicity is a strong predictor for *Helicobacter pylori* infection in young women in a multi-ethnic European city. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013

Nov;28(11):1705–11.

63. Goodman KJ, Jacobson K, van Zanten SV. *Helicobacter pylori* infection in Canadian and related Arctic Aboriginal populations. Vol. 22, Canadian Journal of Gastroenterology. 2008. p. 289–95.
64. Epplein M, Cohen SS, Sonderman JS, Zheng W, Williams SM, Blot WJ, et al. Neighborhood socio-economic characteristics, African ancestry, and *Helicobacter pylori* sero-prevalence. Cancer Causes Control. 2012;23(6):897–906.
65. Alfizah H, Rukman AH, Norazah A, Hamizah R, Ramelah M. Ethnicity association of *Helicobacter pylori* virulence genotype and metronidazole susceptibility. World J Gastroenterol. 2013;19(8):1283–91.
66. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. Vol. 19, *Helicobacter*. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 1–5.
67. Zabala Torres B, Lucero Y, Lagomarcino AJ, Orellana-Manzano A, George S, Torres JP, et al. Review: Prevalence and dynamics of *Helicobacter pylori* infection during childhood. *Helicobacter*. 2017 Oct 1;22(5):e12399.
68. Malaty HM, Logan ND, Graham DY, Ramchatesingh JE. *Helicobacter pylori* Infection in Preschool and School-Aged Minority Children: Effect of Socioeconomic Indicators and Breast-Feeding Practices. Clin Infect Dis. 2001;32(10):1387–92.
69. Adler I, Muiño A, Aguas S, Harada L, Diaz M, Lence A, et al. *Helicobacter pylori* and oral pathology: Relationship with the gastric infection. World J Gastroenterol. 2014;20(29):9922–35.
70. Andrades Ortega M. Prevalencia de la colonización de *Helicobacter pylori* en

estudiantes de Odontología. Tesis doctoral. Universidad de Granada; 2010.

71. Liu Y, Li R, Xue X, Xu T, Luo Y, Dong Q, et al. Periodontal disease and *Helicobacter pylori* infection in oral cavity: a meta-analysis of 2727 participants mainly based on Asian studies. *Clinical Oral Investigations*. Springer; 2020.
72. Ding YJ, Yan TL, Hu XL, Liu JH, Yu CH, Li YM, et al. Association of salivary *helicobacter pylori* infection with oral diseases: A cross-sectional study in a Chinese population. *Int J Med Sci*. 2015;12(9):742–7.
73. Santana M, Marrero M, Sierra A, Peña L, Santana E, Monescillo A, et al. *Helicobacter pylori*. Aspectos epidemiológicos en la población infantil de Gran Canaria. *Rev Esp Enferm Dig*. 1998;90:(supl 1): 153.
74. Moreno Y, Piqueres P, Alonso JL, Jiménez A, González A, Ferrús MA. Survival and viability of *Helicobacter pylori* after inoculation into chlorinated drinking water. *Water Res*. 2007 Aug 1;41(15):3490–6.
75. Queiroz DMM, Rocha AMC, Crabtree JE. Unintended consequences of *Helicobacter pylori* infection in children in developing countries: Iron deficiency, diarrhea and growth retardation. Vol. 4, *Gut Microbes*. Taylor & Francis; 2013.
76. Goodman KJ, Correa P, Mera R, Yepez MC, Cerón C, Campo C, et al. Effect of *helicobacter pylori* infection on growth velocity of school-age andean children. *Epidemiology*. 2011;22(1):118–26.
77. Ogihara A, Kikuchi S, Hasegawa A, Kurosawa M, Miki K, Kaneko E, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and smoking and drinking habits. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Mar 10;15(3):271–6.
78. Ferro A, Morais S, Pelucchi C, Aragonés N, Kogevinas M, López-Carrillo L, et al.

- Smoking and *Helicobacter pylori* infection: An individual participant pooled analysis (Stomach Cancer Pooling-StoP Project). *Eur J Cancer Prev.* 2019 Sep 1;28(5):390–6.
79. Suzuki T, Matsuo K, Ito H, Sawaki A, Hirose K, Wakai K, et al. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. Vol. 119, *American Journal of Medicine.* 2006. p. 217–24.
 80. Cardaropoli S, Rolfo A, Todros T. *Helicobacter pylori* and pregnancy-related disorders. *World J Gastroenterol.* 2014;20(3):654–64.
 81. Yang SW, Kwon HS, Sohn IS, Kim YJ, Hwang HS. Association of Vac A- and Cag A-specific *Helicobacter pylori* strain infection with spontaneous preterm birth. *J Matern Neonatal Med.* 2017 Apr 18;30(8):995–1000.
 82. Powers-Fletcher M V., Couturier MR. Non-helicobacter pylori helicobacter species associated with human disease: A primer for the clinical microbiology laboratory. *Clin Microbiol Newsl.* 2015;37(12):93–101.
 83. Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE, Fraser GJ, Paster BJ, Yan LL, et al. *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: Public health implications (*Infection and Immunity* 62:6 (2367-2374)). Vol. 63, *Infection and Immunity.* 1995. p. 1146.
 84. Fox JG. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. In: *Alimentary Pharmacology and Therapeutics, Supplement. Aliment Pharmacol Ther;* 1995. p. 93–103.
 85. Elhariri M, Elhelw R, Hamza D, El-Mahallawy HS. Serologic evidence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in animals and humans. *J Infect Dev Ctries.* 2017;11(5):414–9.

86. Buczolits S, Hirt R, Rosengarten R, Busse HJ. PCR-based genetic evidence for occurrence of *Helicobacter pylori* and novel *Helicobacter* species in the canine gastric mucosa. *Vet Microbiol.* 2003 Sep 24;95(4):259–70.
87. Dore MP, Sepulveda AR, El-Zimaity H, Yamaoka Y, Osato MS, Mototsugu K, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from sheep-implications for transmission to humans. *Am J Gastroenterol.* 2001 May;96(5):1396–401.
88. Lionetti E, Leonardi S, Lanzafame A, Garozzo MT, Filippelli M, Tomarchio S, et al. *Helicobacter pylori* infection and atopic diseases: Is there a relationship? A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(46):17635–47.
89. Taye B, Enquselassie F, Tsegaye A, Medhin G, Davey G, Venn A. Is *helicobacter pylori* infection inversely associated with atopy? A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(5):882–90.
90. Bode G, Rothenbacher D, Brenner H, Adler G. *Helicobacter pylori* and abdominal symptoms: A population-based study among preschool children in Southern Germany. *Pediatrics.* 1998 Apr 1;101(4 I):634–7.
91. Bode G, Brenner H, Adler G, Rothenbacher D. Recurrent abdominal pain in children: Evidence from a population-based study that social and familial factors play a major role but not *Helicobacter pylori* infection. *J Psychosom Res.* 2003 May;54(5):417–21.
92. Spee LAA, Madderom MB, Pijpers M, Van Leeuwen Y, Berger MY. Association between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms in children. Vol. 125, *Pediatrics.* *Pediatrics*; 2010.

93. Macarthur C, Saunders N, Feldman W. *Helicobacter pylori*, Gastroduodenal Disease, and Recurrent Abdominal Pain in Children. JAMA J Am Med Assoc. 1995 Mar 1;273(9):729–34.
94. Chobot A, Porębska J, Krzywicka A, Żabka A, Bąk-Drabik K, Pieniążek W, et al. No association between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal complaints in a large cohort of symptomatic children. Acta Paediatr Int J Paediatr. 2019;108(8):1535–40.
95. Jaime F, Villagrán A, Hernández C, Ortiz M, Serrano C, Harris PR. Functional gastrointestinal disorders in children from low socio-economic status and *Helicobacter pylori* infection. Child Care Health Dev. 2018;44(2):319–25.
96. INE. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. 2015 [cited 2021 Apr 25]. Available from: <https://www.ine.es>
97. Pajares García JM. *Helicobacter pylori* infection. Vol. 202, Revista Clínica Española. Ediciones Doyma, S.L.; 2002. p. 99–110.
98. Reina J, Salvá F AP. Análisis de la prevalencia de anticuerpos anti-*Campylobacter pylori* detectados en la población humana sana. Rev Esp Enferm Dig. 1989;
99. Garcia Cano J. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos en la provincia de Cuenca. Tesis Dr. 1995;1:121.
100. Carballo F, Martínez C, Aldegue M, García A, Domínguez E, Maltfertheiner P et al. Infección por *Helicobacter pylori* en Guadalajara: prevalencia y factores asociados. Rev Esp Enferm Dig. 1995;87 (Supl.
101. Martín-de-Argila C, Boixeda D, Cantón R, Mir N, De Rafael L, Gisbert J, et al. *Helicobacter pylori* infection in a healthy population in Spain. Eur J Gastroenterol

- Hepatol. 1996;8(12):1165–8.
102. Cilla G, Pérez-Trallero E, García-Bengoechea M, Marimón JM, Arenas JI. *Helicobacter pylori* infection: A seroepidemiological study in Gipuzkoa, Basque Country, Spain. Eur J Epidemiol. 1997;13(8):945–9.
 103. Rodrigo L, Riestra S, Fernández E, Fernández MR, García S L, ME. Estudio epidemiológico de la infección por *Helicobacter pylori* en la población general de Asturias. Rev Esp Enferm Dig. 1997;89 (7):511–6.
 104. Navarro M, Calvet X, Font B, Sanfeliu I, Segura F. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the Valles Occidental, Catalonia. Clin Microbiol Infect. 1999;5(11):704–6.
 105. Caballero AM, Sofos S, Valenzuela M, Martín JL, Casado FJ G, J. Epidemiología de la dispepsia en una comunidad del sur de España. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori*. Rev Esp Enferm Dig. 2000;92 (12):781–6.
 106. Ràfols Crestani, A. Solanas Saura, P. Ramió Puljolás G. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en atención primaria de salud. Aten Primaria. 2000;25(8):563–7.
 107. Castellot A, Santana E, Orengo JC, Peña L, Santana M, Sierra A E, Al. Seroprevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en las Islas Canarias. Rev Esp Enferm Dig. 2001;23 (Supl.):153.
 108. Baena Díez JM, García Lareo M, Martí Fernández J, Leon Marin I, Muniz Llama D, Teruel Gila J, et al. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en atención primaria: Estudio seroepidemiológico. Aten Primaria. 2002;29(9):553–7.
 109. González JA, Gómez C, García Cano J, Nieto J, Morillas J PJ, Al. E. Infección por

- Helicobacter pylori* en población sana en la provincia de Cuenca. Rev Esp Enferm Dig. 2003;95 (supl.:52.
110. Macenlle García RM, Gayoso Diz P, Sueiro Benavides RA, Fernández Seara J. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en la población general adulta de la provincia de Ourense. Rev Esp Enfermedades Dig. 2006;98(4):241–8.
 111. Sánchez Ceballos, F. Taxonera Samsó C, García Alonso M, Alba López C, Sainz De Los Terreros Soler L, Díaz-Rubio M, Sánchez Ceballos F. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en población sana en la Comunidad de Madrid. Rev Esp Enfermedades Dig. 2007;99(9):497–501.
 112. Fernández-de-Larrea N, Michel A, Romero B, Butt J, Pawlita M, Pérez-Gómez B, et al. Antibody reactivity against *Helicobacter pylori* proteins in a sample of the Spanish adult population in 2008-2013. *Helicobacter*. 2017 Oct 1;22(5):e12401.
 113. Sanz JC, Fernández M, Sagües MJ, Ramírez R, García-Comas L, López-Brea M. Seroprevalencia dependiente de la edad frente a *Helicobacter pylori* en niños y adolescentes de la Comunidad de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000 Mar 1;18(3):147–8.
 114. Taxonera Samsó C, García Alonso M, Alba López C, Sainz De Los Terreros Soler L, Díaz-Rubio M, Sánchez Ceballos F. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the healthy population of Madrid (Spain). Rev Esp Enferm Dig. 2007;99(9):497–501.
 115. Leandro Liberato S V., Hernández Galindo M, Torroba Álvarez L, Sánchez Miramón F, Leandro Ciriza SE, Gómez Abadía A, et al. Infección por *Helicobacter pylori* en población infantil: Prevalencia, factores asociados e influencia sobre el crecimiento. *An Pediatr*. 2005;63(6):489–94.

116. Banatvala N, Mayo K, Megraud F, Jennings R, Deeks JJ, Feldman RA. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. J Infect Dis. 1993 Jul;168(1):219–21.
117. Gause-Nilsson I, Gnarpe I J, Steen B. *Helicobacter pylori* serology in elderly people: a 21-year cohort comparison in 70-year-olds and a 20-year longitudinal population study in 70-90-year-olds. Vol. 27, Age and Ageing. 1998.
118. Kosunen TU, Aromaa A, Knekt P, Salomaa A, Rautelin H, Lohi P, et al. *Helicobacter* antibodies in 1973 and 1994 in the adult population of Vammala, Finland. Epidemiol Infect. 1997 Aug;119(1):29–34.
119. Miyamoto R, Okuda M, Lin Y, Murotani K, Okumura A, Kikuchi S. Rapidly decreasing prevalence of *Helicobacter pylori* among Japanese children and adolescents. J Infect Chemother. 2019;25(7):526–30.
120. Bakka AS, Salih BA. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic subjects in Libya. Diagn Microbiol Infect Dis. 2002;43(4):265–8.
121. Kienesberger S, Perez-Perez GI, Olivares AZ, Bardhan P, Sarker SA, Hasan KZ, et al. When is *Helicobacter pylori* acquired in populations in developing countries? A birth-cohort study in Bangladeshi children. Gut Microbes. 2018;9(3):252–63.
122. Genta RM, Turner KO, Sonnenberg A. Demographic and socioeconomic influences on *Helicobacter pylori* gastritis and its pre-neoplastic lesions amongst US residents. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Aug 1;46(3):322–30.
123. Eshraghian A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection among the healthy population in Iran and countries of the Eastern Mediterranean Region: A systematic review of prevalence and risk factors. World J Gastroenterol. 2014;20(46):17618–25.

124. Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 1994;35(6):742–5.
125. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Northfield TC, Strachan D, et al. Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *Lancet*. 1992 Apr 11;339(8798):896–7.
126. Łaszewicz W, Iwańczak F, Iwańczak B. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Polish children and adults depending on socioeconomic status and living conditions. *Adv Med Sci*. 2014 Mar 1;59(1):147–50.
127. Pearce MS, Campbell DI, Mann KD, Parker L, Thomas JE. Deprivation, timing of preschool infections and *H. pylori* seropositivity at age 49-51 years: The Newcastle thousand families birth cohort. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1).
128. Maleki I, Mohammadpour M, Zarrinpour N, Khabazi M, Mohammadpour RA. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Sari Northern Iran; a population based study. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench*. 2019;12(1):31–7.
129. Thu T, Hoang H, Bengtsson C, Phung D, Granstro M. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* Infection in Urban and Rural Vietnam. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(1):81–5.
130. Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog*. 2016;8(1).
131. Vorobjova T, Grünberg H, Oona M, Maaroos HI, Nilsson I, Wadström T, et al. Seropositivity to *Helicobacter pylori* and CagA protein in schoolchildren of different ages living in urban and rural areas in southern Estonia. *Eur J*

Gastroenterol Hepatol. 2000;12(1):97–101.

132. Plonka M, Bielanski W, Konturek SJ, Targosz A, Sliwowski Z, Dobrzanska M, et al. *Helicobacter pylori* infection and serum gastrin, ghrelin and leptin in children of Polish shepherds. *Dig Liver Dis*. 2006 Feb;38(2):91–7.
133. Herbarth O, Krumbiegel P, Fritz GJ, Richter M, Schlink U, Müller DM, et al. *Helicobacter pylori* prevalences and risk factors among school beginners in a German urban center and rural county. *Environ Health Perspect*. 2001;109(6):573–7.
134. Macenlle García R. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en la población general adulta de la provincia de Ourense y estudio de factores de riesgo asociados. Tesis doctoral. Universidade de Santiago de Compostela; 2007.
135. Woodward M, Morrison C, McColl K. An investigation into factors associated with *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(2):175–81.
136. Webb PM, Knight T, Greaves S, Wilson A, Newell DG, Elder J, et al. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: Evidence for person to person transmission in early life. *Bmj*. 1994;308(6931):750.
137. Goodman KJ, Correa P. Transmission of *helicobacter pylori* among siblings. *Lancet*. 2000;355(9201):358–62.
138. Cervantes D, Fischbach LA, Goodman KJ, Phillips C, Chen S, Broussard C. Exposure to *Helicobacter pylori*-positive Siblings and Persistence of *Helicobacter pylori* Infection in Early Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;76104(5):481–5.
139. Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Acquisition of *helicobacter pylori*

- infection in early childhood: Independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jan;104(1):182–9.
140. Farrell S, Doherty GM, Milliken I, Shield MD, McCallion WA. Risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children: An examination of the role played by intrafamilial bed sharing. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Feb;24(2):149–52.
 141. Hasosah M, Satti M, Shehzad A, Alsahafi A, Sukkar G, Alzaben A, et al. Prevalence and risk factors of *helicobacter pylori* infection in saudi children: A three-year prospective controlled study. *Helicobacter*. 2015;20(1):56–63.
 142. Nguyen B V., Nguyen KG, Phung CD, Kremp O, Kalach N, Dupont C, et al. Prevalence of and factors associated with *Helicobacter pylori* infection in children in the North of Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74(4):536–9.
 143. Ding Z, Zhao S, Gong S, Li Z, Mao M, Xu X, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic Chinese children: a prospective, cross-sectional, population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Oct 1;42(8):1019–26.
 144. Wangda S, Richter JM, Kuenzang P, Wangchuk K, Choden T, Tenzin K, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic schoolchildren in Bhutan. *Helicobacter*. 2017 Dec 1;22(6).
 145. Yokota S ichi, Konno M, Fujiwara S ichi, Toita N, Takahashi M, Yamamoto S, et al. Intrafamilial, Preferentially Mother-to-Child and Intrapousal, *Helicobacter pylori* Infection in Japan Determined by Multilocus Sequence Typing and Random Amplified Polymorphic DNA Fingerprinting. *Helicobacter*. 2015 Oct 1;20(5):334–42.

146. Bureš J, Kopáčová M, Koupil I, Voříšek V, Rejchrt S, Beránek M, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in the Czech Republic. *Helicobacter*. 2006 Feb;11(1):56–65.
147. Pellegrini-Belinchon J. Epidemiología de las sibilancias en el primer año de vida. Estudio multicéntrico. Universidad de Salamanca; 2012.
148. Domingo-Salvany A, Regidor E, Alonso J, Alvarez-Dardet C. Proposal for a social class measure. Working Group of the Spanish Society of Epidemiology and the Spanish Society of Family and Community Medicine. *Aten Primaria*. 2000;25(5):350–63.
149. Mendoza-cantú A, Urrutia-baca VH, Urbina-ríos CS, Garza-ramos MA De, García-martínez ME, Torre-martínez HHH. Gene in Dental Plaque of Asymptomatic Mexican Children. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1–10.
150. Dane A, Gurbuz T. Clinical comparative study of the effects of *Helicobacter pylori* colonization on oral health in children. *Pakistan J Med Sci*. 2016;32(4):969–73.
151. Klein PD, Opekun AR, Smith EO, Klein PD, Graham DY, Graham DY, et al. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet*. 1991 Jun 22;337(8756):1503–6.
152. Goodman KJ, Correa P, Aux HJT, Ramirez H, Delany JP, Guerrero Pepinosa O, et al. *Helicobacter pylori* Infection in the Colombian Andes: A Population-based Study of Transmission Pathways. Vol. 144. 1996.
153. Olmos JA, Ríos H, Higa R, Adami J, Barclay C, Barrena M, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Argentina: Results of a nationwide epidemiologic study. *J Clin Gastroenterol*. 2000 Jul;31(1):33–7.

154. Zaterka S, Eisig JN, Chinzon D, Rothstein W. Factors related to *Helicobacter pylori* prevalence in an adult population in Brazil. *Helicobacter*. 2007;12(1):82–8.
155. Andersen LP, Rasmussen L. *Helicobacter pylori* - Coccoid forms and biofilm formation. Vol. 56, FEMS Immunology and Medical Microbiology. FEMS Immunol Med Microbiol; 2009. p. 112–5.
156. Adams BL, Bates TC, Oliver JD. Survival of *Helicobacter pylori* in a Natural Freshwater Environment. *Appl Environ Microbiol*. 2003 Dec;69(12):7462–6.
157. Azevedo NF, Pacheco AP, Keevil CW, Vieira MJ. Adhesion of water stressed *Helicobacter pylori* to abiotic surfaces. *J Appl Microbiol*. 2006;101(3):718–24.
158. Khoder G, Muhammad JS, Mahmoud I, Soliman SSM, Burucoa C. Prevalence of *Helicobacter pylori* and Its Associated Factors among Healthy Asymptomatic Residents in the United Arab Emirates.
159. Szaflarska-Popławska A, Soroczyńska-Wrzyszcz A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among junior high school students in Grudziadz, Poland. *Helicobacter*. 2019;24(1):1–7.
160. Bellack NR, Koehoorn MW, MacNab YC, Morshed MG. A conceptual model of water's role as a reservoir in *Helicobacter pylori* transmission: A review of the evidence. Vol. 134, *Epidemiology and Infection*. 2006. p. 439–49.
161. Boehnke KF, Brewster RK, Sánchez BN, Valdivieso M, Bussalleu A, Guevara M, et al. An assessment of drinking water contamination with *Helicobacter pylori* in Lima, Peru. *Helicobacter*. 2018;23(2):1–8.
162. Vesga FJ, Moreno Y, Ferrús MA, Ledesma-Gaitan LM, Campos C, Trespalacios AA. Correlation among fecal indicator bacteria and physicochemical parameters

- with the presence of *Helicobacter pylori* DNA in raw and drinking water from Bogotá, Colombia. *Helicobacter*. 2019;24(3):1–10.
163. El-Sharouny E, El-Shazli H, Olama Z. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in Some Egyptian Water Systems and Its Incidence of Transmission to Individuals. Vol. 44, *Iran J Public Health*. 2015.
 164. Chak E, Rutherford GW, Steinmaus C. The Role of Breast-Feeding in the Prevention of *Helicobacter pylori* Infection: A Systematic Review . *Clin Infect Dis*. 2009;48(4):430–7.
 165. Carreira H, Bastos A, Peleteiro B, Lunet N. Breast-feeding and *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2015;18(3):500–20.
 166. Rothenbacher D, Bodeb G, Brenner H. History of breastfeeding and *Helicobacter pylori* infection in pre-school children: Results of a population-based study from Germany. *Int J Epidemiol*. 2002;31(3):632–7.
 167. Suki M, Leibovici Weissman Y, Boltin D, Itskoviz D, Tsadok Perets T, Comaneshter D, et al. *Helicobacter pylori* infection is positively associated with an increased BMI, irrespective of socioeconomic status and other confounders: A cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(2):143–8.
 168. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The Association Between *Helicobacter pylori* Infection and Insulin Resistance: A Systematic Review. Vol. 16, *Helicobacter*. *Helicobacter*; 2011. p. 79–88.
 169. Kountouras J, Polyzos SA, Doulberis M, Zeglinas C, Artemaki F, Vardaka E, et al. Potential impact of *Helicobacter pylori*-related metabolic syndrome on upper

and lower gastrointestinal tract oncogenesis. Vol. 87, Metabolism: Clinical and Experimental. W.B. Saunders; 2018. p. 18–24.

170. Lee KS, Ahn KH. Application of artificial intelligence in early diagnosis of spontaneous preterm labor and birth. *Diagnostics*. 2020;10(9):1–11.
171. den Hollander WJ, Schalekamp-Timmermans S, Holster IL, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA, et al. *Helicobacter pylori* colonization and pregnancies complicated by preeclampsia, spontaneous prematurity, and small for gestational age birth. *Helicobacter*. 2017;22(2).
172. Grooten IJ, Den Hollander WJ, Roseboom TJ, Kuipers EJ, Jaddoe VW, Gaillard R, et al. *Helicobacter pylori* infection: a predictor of vomiting severity in pregnancy and adverse birth outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):512.e1-512.e9.
173. Dore MP, Malaty HM, Graham DY, Fanciulli G, Delitala G, Realdi G. Risk Factors Associated with *Helicobacter pylori* Infection among Children in a Defined Geographic Area . *Clin Infect Dis*. 2002;35(3):240–5.
174. Wang Q, Yu C, Sun Y. The association between asthma and *helicobacter pylori*: A meta-analysis. *Helicobacter*. 2013;18(1):41–53.
175. Zhou X, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* and asthma: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Apr;25(4):460–8.
176. Chen C, Xun P, Tsinovoi C, He K. Accumulated evidence on *Helicobacter pylori* infection and the risk of asthma: A meta-analysis. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2017;119(2):137-145.e2.
177. Amberbir A, Medhin G, Abegaz WE, Hanlon C, Robinson K, Fogarty A, et al.

- Exposure to *Helicobacter pylori* infection in early childhood and the risk of allergic disease and atopic sensitization: A longitudinal birth cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(4):563–71.
178. Oertli M, Müller A. *Helicobacter pylori* targets dendritic cells to induce immune tolerance, promote persistence and confer protection against allergic asthma. *Gut Microbes*. 3:566–71.
 179. Kyburz A, Fallegger A, Zhang X, Altobelli A, Artola-Boran M, Borbet T, et al. Transmaternal *Helicobacter pylori* exposure reduces allergic airway inflammation in offspring through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(4):1496-1512.e11.
 180. van Wijck Y, de Kleijn S, John-Schuster G, Mertens TCJ, Hiemstra PS, Müller A, et al. Therapeutic Application of an Extract of *Helicobacter pylori* Ameliorates the Development of Allergic Airway Disease . *J Immunol*. 2018;ji1700987.
 181. Ness-Jensen E, Langhammer A, Hveem K, Lu Y. *Helicobacter pylori* in relation to asthma and allergy modified by abdominal obesity: The HUNT study in Norway. *World Allergy Organ J*. 2019;12(5):100035.
 182. Molina-Infante J, Gutierrez-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 Jul 1;113(7):972–9.
 183. Kountouras J, Polyzos SA, Doulberis M, Stergiopoulos C, Katsinelos P. Comment on “Therapeutic Application of an Extract of *Helicobacter pylori* Ameliorates the Development of Allergic Airway Disease” . *J Immunol*. 2018;200(9):3027.1-3027.

184. McFerron BA, Waseem S. Chronic recurrent abdominal pain. *Pediatr Rev.* 2012 Nov 1;33(11):509–17.
185. Pina DI. Dolor abdominal recurrente (DAR). *Pediatría Integr.* 2019;(7):339–47.
186. 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 Aug;53(2):230–43.
187. Sýkora J, Huml M, Siala K, Pomahačová R, Jehlička P, Liška J, et al. Paediatric Rome III criteria-related abdominal pain is associated with helicobacter pylori and not with calprotectin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(4):417–22.
188. Ms K, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding (Review). 2007;(4).

IX~ANEXOS

Anexo 1- Consentimiento informado

Consentimiento informado para la participación en estudio de prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en población infantil

Estimado Sr/Sra.

Nos dirigimos a usted para solicitarle su colaboración en un estudio que llevará a cabo la investigadora M^a Amparo Mateos y que tiene por nombre "Prevalencia y epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori* en la población infantil de la provincia de Salamanca". Dicho estudio es un proyecto de investigación concedido por la "Fundación Ernesto Sánchez Villares" en la XIV Convocatoria de Ayudas a la Investigación Clínica y Epidemiológica en Pediatría. El objetivo es detectar la prevalencia de la infección por la bacteria *Helicobacter pylori* en población asintomática de edad infantil. Durante la revisión pediátrica del niño sano, queremos realizar una encuesta epidemiológica con un sencillo cuestionario sobre factores que se asocian a esta infección y obtener una muestra de heces para la realización de una prueba de laboratorio que determine su presencia. Dichas muestras serán custodiadas en el Servicio de Microbiología del CAUSA por la Dra. Olaia Cores Calvo.

La participación en el estudio no conlleva ningún riesgo para el niño ni los padres. Los datos y la información obtenida son confidenciales. Se manejarán y estarán protegidos de acuerdo a la Ley 15/99 de Protección de dato. Por lo tanto, su identidad será siempre preservada. Igualmente los datos obtenidos solo podrán ser publicados de forma anónima, es decir, en forma de porcentajes o datos numéricos sin identificación del participante y nunca de manera individual. Esta ley le otorga los derechos de oposición, acceso, rectificación y cancelación de los datos si usted lo desea.

Por lo que le pedimos que si decide participar en el estudio, firme este consentimiento, conteste la información que se solicita en el cuestionario y entregue en su Centro de Salud una muestra de heces.

Si tiene alguna duda sobre este estudio o cualquier tema relacionado con la investigación, por favor póngase en contacto con la Dra. M^a Amparo Mateos Diego 923136477

CONSENTIMIENTO

Yo, D/D^a.....con DNI.....
Padre/madre o tutor de.....

Declaro que:

He leído la hoja de información que se me ha entregado
He recibido suficiente información sobre el estudio y he podido hacer preguntas
He hablado con, quien me ha aclarado dudas.
Comprendo que la participación es voluntaria.
Comprendo que puedo retirarme del estudio, cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, sin que esto repercuta en los cuidados médicos de mi hijo/hija.
Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.
Firmo por duplicado quedándome una hoja de este consentimiento.

En.....a.....de.....de 20.....

GRACIAS POR SU COLABORACIÓN

Fdo:.....
(El participante)

Anexo 2- Encuesta epidemiológica

ETIQUETA

PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN POBLACIÓN INFANTIL DE LA PROVINCIA DE SALAMANCA

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Haber recibido antibióticos o inhibidores de la bomba de protones un mes
antes de la recogida de la muestra

Nombre.....	Peso.....Kg	Talla.....Cm
Apellidos.....	Ta (si se toma en la revisión) Sistólica/Diastólica...../.....	
Etnia/raza	Sexo	
☐ Blanca	☐ Varón	
☐ Gitana	☐ Mujer	
☐ Norteafricana		
☐ Subsahariana		
☐ India hispanoamericana		
☐ Asiática		
☐ Otras.....		
Fecha de nacimiento.....	Centro de Salud.....	
Peso al nacimiento.....Kg	Lugar de nacimiento.....	
Talla al nacimiento.....Cm	Lugar de domicilio.....	
Tipo de parto	Nº de convivientes en el domicilio (incluir el niño/a)	
☐ Vaginal	Menores de 18 años.....	
☐ Cesárea	Mayores de 18 años.....	
Lactancia materna	Nº de dormitorios de la casa.....	
☐ Si ☐ Exclusiva. Meses.....	Comparte el niño/a habitación	
☐ No ☐ L mixta. Meses.....	☐ Con otro niño/a	
Asistió a guardería en el primer año de vida	☐ Con adulto/s	
☐ Si	☐ Con niños y adultos	
☐ No	☐ No comparte habitación	
Agua de consumo habitual (bebida)	Animales dentro del domicilio	
☐ Agua del grifo	☐ Si, cuál.....	
☐ Agua de fuentes, pozos, manantiales	☐ No	
☐ Agua embotellada (mineral)		
Quién realiza las tareas de limpieza en el domicilio	Hay en el hogar goteras, humedades en paredes, suelos, techos o cimientos.	
☐ Madre	☐ Si	
☐ Padre	☐ No	
☐ Compartida madre/padre		
☐ Abuelos/as		
☐ Empleado del hogar		
☐ Otros/as (especificar).....	Qué desayuna el niño/a habitualmente (marcar las que correspondan)	
Hace deporte el niño/a fuera del colegio (mayores de 4 años)	☐ Lácteos	
☐ Si	☐ Cereales/galletas/tostadas	
Cuál.....	☐ Fruta o zumo natural	
Horas/semana.....	☐ Bollería	
☐ No	☐ Embutido o fiambre	
	☐ Otros.....	
Fuma el padre	☐ No desayuna	
☐ Si		
☐ No	Fuma la madre	
	☐ Si	
	☐ No	

Nivel de estudios del **padre**

- ☐ Sin estudios
- ☐ Graduado escolar (EGB/ESO)
- ☐ F. profesional medio
- ☐ Bachillerado
- ☐ F. profesional superior
- ☐ Universitario

Trabajo del **padre**

☐ Especificar:

- ☐ Directivos, administradores, licenciados
- ☐ Otros directivos téc. medios, diplomados
- ☐ Cuadros intermedios, administrativos
- ☐ Trabajadores manuales cualificados
- ☐ Trabajadores manuales semicualificados
- ☐ Trabajadores no cualificados

☐ Actualmente no trabaja

El **niño/a** padece (marcar las que correspondan)

- ☐ Dermatitis atópica
- ☐ Alergia a pólenes (neumoalergénos)
- ☐ Alergia a alimentos
- ☐ Alergia a medicamentos
- ☐ Rinoconjuntivitis alérgica
- ☐ Bronquitis de repetición
- ☐ Asma
- ☐ Ninguno de los anteriores

El **padre** padece (marcar las que correspondan)

- ☐ Dermatitis atópica
- ☐ Alergia a pólenes (neumoalergénos)
- ☐ Alergia a alimentos
- ☐ Alergia a medicamentos
- ☐ Rinoconjuntivitis alérgica
- ☐ Bronquitis de repetición
- ☐ Asma
- ☐ Ninguno de los anteriores

Los **padres/hermanos** del niño presentan o han presentado (Marque las que correspondan y especifique el familiar)

- ☐ Infección sintomática (gastritis o test de aliento positivo) por *Helicobacter pylori*.....
- ☐ Úlcera gástrica o duodenal.....
- ☐ Cáncer gástrico.....
- ☐ Ninguno de los anteriores

Si el **niño/a** (mayores de 4 años) presenta:

Dolor abdominal más de 1 vez por semana desde hace más de 2 meses sin evidencia de enfermedad orgánica (inflamatoria, anatómica o neoplásica) que pudiera explicar los síntomas

¿Cumple las siguientes características?

- ☐ Dolor o molestias persistentes o recurrentes en el abdomen superior, sin evidencia de que la dispepsia (el dolor) sea aliviada al hacer deposición o asociada con inicio de cambio en frecuencia o forma de las heces
- ☐ Molestia o dolor abdominal asociado a dos o más de las siguientes características:
Mejora con la defecación y/o
Comienza asociado con cambio de la frecuencia y/o
Forma de las heces.
- ☐ Dolor abdominal continuo o episódico que no cumple las características de los apartados anteriores

Nivel de estudios de la **madre**

- ☐ Sin estudios
- ☐ Graduado escolar (EGB/ESO)
- ☐ F. profesional medio
- ☐ Bachillerado
- ☐ F. profesional superior
- ☐ Universitario

Trabajo de la **madre**

☐ Especificar:

- ☐ Directivos, administradores, licenciados
- ☐ Otros directivos téc. medios, diplomados
- ☐ Cuadros intermedios, administrativos
- ☐ Trabajadores manuales cualificados
- ☐ Trabajadores manuales semicualificados
- ☐ Trabajadores no cualificados

☐ Actualmente no trabaja

Cuántas veces se lava los dientes el niño/a al día (> 2 años)

- ☐ 1 vez
- ☐ 2 veces
- ☐ 3 ó más veces
- ☐ No se lava los dientes habitualmente

Tiene caries el **niño/a** (empastadas o no) (> 2 años)

- ☐ Si
- ☐ No

La **madre** padece (marcar las que correspondan)

- ☐ Dermatitis atópica
- ☐ Alergia a pólenes (neumoalergénos)
- ☐ Alergia a alimentos
- ☐ Alergia a medicamentos
- ☐ Rinoconjuntivitis alérgica
- ☐ Bronquitis de repetición
- ☐ Asma
- ☐ Ninguno de los anteriores

Anexo 3- Autorización del Comité Ético

**HOSPITAL
UNIVERSITARIO
DE SALAMANCA**
Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
Comité Ético de Investigación Clínica
Teléfono: 923 29 11 00 – Ext. 55 515

E-mail: comite.etico.husa@saludcastillayleon.es

EL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL AREA DE SALUD DE SALAMANCA,

I N F O R M A

Que el Proyecto de Investigación presentado por D.ª MARÍA AMPARO MATEOS DIEGO,

Titulado:

**“PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCIÓN POR
HELICOBACTER PYLORI EN POBLACIÓN INFANTIL DE LA PROVINCIA
DE SALAMANCA”.**

Que presenta como Investigadora responsable a la XIV Convocatoria de Ayudas a la Investigación Clínica y Epidemiológica en Pediatría de la Fundación Ernesto Sánchez Villares de la Sociedad de pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León, SE AJUSTA A LAS NORMAS ÉTICAS Y DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA, establecidas para tales estudios.

Y para que conste lo firma en Salamanca con fecha 14 de mayo de 2015.

EL SECRETARIO

Fdo.: D. Ignacio Dávila González
Secretario CEIC