

## Expertos Invitados

### ● IMPLICACIONES DIGESTIVAS DE LA ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED



**Enric Carreras Pons**  
Columnista Experto de SIIC

Institucion:  
Institut Clínic de Malalties Hemato-Oncològiques. Hospital Clínic, Barcelona, España

#### Introducción

La realización de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) conlleva riesgo importante de complicaciones de diferente tipo, entre las que se cuentan el compromiso del tracto gastrointestinal.

<sup>1</sup> El tratamiento quimiorradioterápico administrado al paciente para lograr la erradicación de la población celular causante de la enfermedad de base y a la vez lograr la inmunodepresión necesaria para evitar el rechazo del injerto afecta, indefectiblemente, a otros órganos y tejidos del organismo, principalmente aquellos con menor tiempo de duplicación celular tales como la médula ósea, la mucosa intestinal y los folículos pilosos.<sup>2</sup> La toxicidad sobre la mucosa intestinal se manifiesta en forma de náuseas, vómitos, diarreas y mucositis de intensidad variable. Además, la alteración de las barreras mucosas, la neutropenia y la inmunodeficiencia del postTPH inmediato favorecen el desarrollo de infecciones que pueden afectar al tracto digestivo. Finalmente, la liberación de citocinas en forma masiva por los linfocitos T del donante, al reconocer como extraños determinados antígenos de histocompatibilidad del receptor, son responsables de la agresión de diversos órganos diana, originando lo que se ha dado en denominar «enfermedad del injerto contra el huésped» (EICH).<sup>3,4</sup> En esta revisión se analizan las implicaciones digestivas de esta complicación del TPH.

#### Generalidades

La EICH es el resultado de la respuesta fisiológica de un injerto inmunocompetente (los progenitores hematopoyéticos del donante) al ser implantado en un órgano extraño (el huésped).<sup>5</sup> Tal y como escribió Billingham<sup>6</sup> en 1996, esta respuesta puede aparecer siempre que:

- i. el injerto contenga células inmunocompetentes;
- ii. el huésped tenga aloantígenos distintos a los del donante, y
- iii. el huésped esté suficientemente inmunodeprimido para no poder reaccionar contra el injerto.

La EICH ha sido observada en el TPH con progenitores de médula ósea, sangre periférica, sangre de cordón umbilical, hígado o timo fetal,<sup>3,7,8</sup> en el trasplante de órganos sólidos,<sup>9</sup> y tras la transfusión de sangre, plaquetas, granulocitos o plasma fresco en pacientes inmunodeprimidos<sup>3,10</sup> o, más excepcionalmente, en individuos inmunocompetentes.<sup>3,11</sup>

## Fisiopatogenia

Se han descrito tres fases en el desarrollo de la EICH aguda:<sup>4,12</sup>

1. Fase de reconocimiento antigénico.
2. Fase de activación de las células T del donante (inducción y expansión).
3. Fase efectora.

La secuencia de eventos que darán lugar a una EICH aguda se inicia antes del TPH, cuando se administra la quimiorradioterapia de acondicionamiento.<sup>3,5,13,14</sup> Este tratamiento lesiona y activa diversos tejidos del receptor, como el hígado o la mucosa intestinal, que atraen y retienen leucocitos circulantes. Las células activadas de estos tejidos liberan, entre otras, citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) o la interleucina 1 (IL-1).

<sup>15</sup> Estas citocinas producen sobreexpresión de las moléculas de adhesión y de los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad, favoreciendo su posterior reconocimiento por los linfocitos T maduros del donante.<sup>16,17</sup> La segunda fase en la patogenia de la EICH aguda consiste en la activación de los linfocitos T del donante al reconocer como extrañas a moléculas del sistema HLA o péptidos, por lo general antígenos de histocompatibilidad menor, no comunes entre donante y receptor.<sup>18</sup> Al entrar al torrente sanguíneo, el endotelio vascular se comporta como el primer lugar de contacto con los nuevos aloantígenos para los linfocitos T del donante, y es allí donde se han estudiado algunos antígenos menores de histocompatibilidad.<sup>19</sup> Las células dendríticas cumplen un papel importante en esta segunda fase, estimulando los linfocitos T a través de la IL-1, coestimulando señales para producción de IL-2 y expresando su receptor. La IL-2 hace que los linfocitos T se expandan de forma clonal y se tornen efectores. Dicha expansión clonal se presenta a las 24 horas de este reconocimiento antigénico acompañándose de la diferenciación de linfocitos T citotóxicos y células *natural killer*, que será máxima 3-5 días después.<sup>3</sup> La tercera fase, en la que se produce la lesión de los órganos diana, es la menos conocida en la patogenia de la EICH. Inicialmente se pensó que era producida por la acción citolítica directa de determinadas poblaciones de linfocitos T.<sup>20</sup> En la actualidad se cree que es la consecuencia de la acción sinérgica entre diversas citocinas y los linfocitos T del donante. De forma resumida, algunos de los mecanismos que parecen intervenir en esta fase son:

- masiva liberación de IL-1 y TNF- $\alpha$  por parte del sistema mononuclear-fagocítico (como consecuencia de su estímulo por parte de la IL-2 y el IFN- $\alpha$  producido por los linfocitos Th1) y por parte de endotoxinas (lipopolisacáridos) procedentes de la luz intestinal dañada por el tratamiento de acondicionamiento;<sup>17,21</sup>
- lesión tisular directa o la activación de apoptosis celular por parte del TNF- $\alpha$ ;<sup>22</sup>
- toxicidad tisular directa por parte del óxido nítrico liberado por los macrófagos;<sup>23</sup> y
- acción citolítica directa de los linfocitos T citotóxicos y las células *natural killer*.<sup>24</sup>

Tampoco se conoce el mecanismo por el cual la EICH aguda se limita a tres órganos diana (piel, hígado e intestino). Se sabe que los lipopolisacáridos antes mencionados estimulan los linfocitos intestinales y los queratinocitos, fibroblastos y macrófagos de la piel, y que ello puede favorecer la atracción y activación de los linfocitos T autorreactivos del donante. De igual modo, la liberación de citocinas puede favorecer la expresión de neoantígenos a este nivel y con ello la activación linfocitaria.<sup>3</sup> La EICH crónica parece ser la consecuencia del desarrollo de una población de linfocitos T autorreactivos y de la existencia de un timo atrofiado por la edad o afectado por la EICH aguda o el tratamiento de acondicionamiento, haciéndolo incapaz de destruir esa población autorreactiva y de inducir tolerancia.<sup>3</sup> El efecto principal de la EICH crónica se ve en la alteración de la función inmune, conllevando a infecciones y en el aumento en los depósitos de colágeno por acción de los linfocitos T autorreactivos y el interferón gamma.<sup>25</sup>

## Manifestaciones clínicas

Se reconocen dos formas clínicas de EICH: *aguda* y *crónica*.<sup>3</sup> La EICH aguda se caracteriza por aparecer durante los 100 primeros días del TPH y ser la principal causa de muerte en más del 20% de los pacientes.<sup>3,26</sup> Sus órganos diana son la piel, el hígado y el

intestino. La afección cutánea suele manifestarse por un exantema maculopapular predominante en las palmas de las manos, las plantas de los pies, la región retroauricular, la cara interna de los muslos y la zona del escote. En casos graves puede aparecer una eritrodermia generalizada e incluso epidermólisis. La EICH hepática se manifiesta clínicamente por ictericia a consecuencia de una colestasis intrahepática, y la EICH intestinal por un cuadro diarreico de intensidad variable. En la tabla 1 se exponen los criterios utilizados internacionalmente para cuantificar la EICH aguda en cada órgano diana y para valorar el grado de afección de un paciente.<sup>27</sup>

**TABLA 1. Extensión y gradación de la EICH aguda.**

Estadio	Piel (eritrodermia)	Hígado (bilirrubina)	Intestino (diarrea)
1	<25% SC*	2-3 mg/dL	<500 mL/día
2	25-50% SC*	3,1-6,0 mg/dL	500-1000 mL/día
3	>50% SC*	6,1-15 mg/dL	1000-1500 mL/día
4	Bullas y descamación	> 15 mg/dL	Dolor abdominal y/o íleo
<b>Gradación</b>			
I	1-2 de piel, sin compromiso hepático o intestinal no trastorno funcional		
II	1-3 de piel, 1 de intestino o hígado, leve disminución funcional		
III	2-3 de piel, 2-3 intestino, o 2-4 hepático, leve disminución funcional		
IV	Como en III con 2-4 en compromiso de órganos y severo trastorno funcional		

**EICH**, enfermedad injerto contra huésped. **SC**, superficie corporal

La EICH crónica se manifiesta como una afección multisistémica que puede aparecer a continuación de una forma aguda (forma progresiva), después de la resolución de ésta, o bien surgir *de novo*.<sup>3,26</sup> La presentan cerca del 60% de los supervivientes a largo plazo.<sup>28</sup> Se han descrito algunos factores de riesgo para desarrollarla, como son la edad mayor en donante y/o receptor, donante no relacionado, infección viral, esplenectomía, infusión de linfocitos del donante, el uso de busulfán durante el acondicionamiento, el trasplante de progenitores de sangre periférica, la presencia de EICH aguda previa, segundos trasplantes y la positividad de las biopsias de piel o mucosa oral como tamizaje tomadas entre los días 80 a 100 del trasplante.<sup>28</sup> Su clínica y alteraciones anatomopatológicas se asemejan a diversas enfermedades autoinmunes, como la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico, la cirrosis biliar primaria, el esprúe, la miastenia o el síndrome de Sjögren. Las zonas más frecuentemente afectadas son: piel, boca, hígado, ojos, esófago y aparato respiratorio, siendo excepcional la afección del tracto gastrointestinal.<sup>29</sup> Recientemente se ha propuesto una forma de determinar el pronóstico en los pacientes con EICH crónica, basado en tres variables a saber:

- a. compromiso de piel mayor del 50%;
- b. recuento de plaquetas menor a 100.000/ $\mu$ l y
- c. EICH de aparición de tipo progresivo.<sup>30</sup>

A partir de allí se generan tres grupos de riesgo con supervivencias a 5 años claramente diferenciadas: bajo riesgo (0 factores) 80%, riesgo intermedio (1-2 factores) 52% y alto riesgo (3 factores) 0%. También se dispone, como en la forma aguda, de un sistema de estadiaje basado en el compromiso de piel, hepático y de otros órganos, pero no ha demostrado gran utilidad clínica y pronóstica.<sup>28</sup>

#### **Incidencia**

La probabilidad de desarrollar una EICH aguda de grado II-IV tras el TPH oscila entre el 5% y el 80%.<sup>3</sup> Esta amplia variabilidad es atribuible a la influencia de diversos factores de riesgo para dicha complicación, entre los que se destacan: grado de compatibilidad entre donante y receptor, edad del paciente, sexo del donante y receptor y tipo de profilaxis empleada para la prevención de esta complicación. Así, cuando el TPH se efectúa en un niño, empleando progenitores de un hermano HLA- idéntico en los que se haya efectuado eliminación completa de los linfocitos T para la profilaxis de esta complicación, la incidencia esperable de EICH aguda es cercana al 0%, mientras que aumenta hasta el 80% en un adulto que recibe un TPH de donante no emparentado con

alguna diferencia en el HLA. Se estima que más del 50% de los pacientes con EICH de grado II-IV presentarán afección gastrointestinal<sup>3,31</sup> y que el 50% de los episodios de diarrea<sup>32</sup> y el 40-80% de los episodios de náuseas y vómitos de causa no evidente en el postTPH<sup>33,35</sup> son debidos a EICH aguda intestinal.

## **EICH aguda intestinal**

### *Clinica*

Desde el punto de vista clínico se suelen distinguir dos formas de EICH aguda intestinal: la distal y la proximal.<sup>1,3,33-35</sup> La principal manifestación clínica de la EICH distal es la diarrea, habitualmente de inicio brusco y de intensidad y características variables. Es frecuente que se asocie a síntomas de infección del tracto digestivo superior por la EICH (náuseas, vómitos, saciedad precoz) que, en esta fase del TPH, suelen ser difíciles de diferenciar de los producidos por otras causas.<sup>32</sup> En los casos graves la diarrea suele alcanzar los 15 l/día a pesar de no existir ingesta oral. El volumen de las deposiciones se correlaciona con la extensión de la mucosa afectada por lo que su cuantificación permite valorar la gravedad del cuadro, la respuesta al tratamiento y el balance hidroelectrolítico diario. Las deposiciones pueden ser biliosas, acuosas, hemorrágicas, mucoides o exfoliativas. La diarrea mucoide, al igual que la hipoalbuminemia, reflejan la pérdida de proteínas a través de la mucosa intestinal lesionada.<sup>36</sup> En ocasiones, la exfoliación es tan extensa que las deposiciones contienen largos moldes de mucosa intestinal.

La diarrea suele acompañarse de dolor cólico de localización periumbilical o de dolor abdominal difuso que, en ocasiones, puede hacer sospechar la existencia de un abdomen agudo. En fases más avanzadas el cuadro puede evolucionar a un ileo paralítico.<sup>1</sup> La forma proximal o entérica ha sido descrita más recientemente<sup>3,33,35</sup> Se caracteriza por anorexia, dispepsia, intolerancia a los alimentos, náuseas y vómitos. Otras características clínicas de esta forma localizada de EICH son su predominio entre pacientes de mayor edad, su rápida respuesta al tratamiento inmunodepresor (a diferencia de lo que ocurre con las formas distales) y su posible evolución a EICH crónica.<sup>1,33</sup> La afección intestinal es excepcional en la EICH crónica, siendo la localización esofágica la única destacable. Estos pacientes suelen presentar, meses después del TPH, disfagia, dolor retroesternal y pérdida progresiva de peso. Este cuadro clínico es difícil de diferenciar del producido por otra forma de EICH crónica mucho más frecuente, la esclerodermia.<sup>1,29</sup>

*Diagnóstico*  
La única forma de establecer el diagnóstico de certeza de EICH intestinal es mediante el examen histológico de la mucosa. Se han empleado diversas técnicas de imagen para valorar la EICH intestinal (radiología simple, tránsito gastroduodenal, tomografía computarizada, resonancia magnética); todas ellas permiten únicamente valorar de forma indirecta la extensión de la lesión intestinal, ya que las alteraciones descritas son totalmente inespecíficas y no permiten un adecuado diagnóstico diferencial.<sup>37-39</sup>

Recientemente han aparecido estudios donde se utiliza la ecografía como método diagnóstico no invasivo con buenos resultados, incluso en pacientes sin síntomas gastrointestinales<sup>40,41</sup> Los estudios de imagen y las autopsias evidencian que la EICH intestinal afecta de forma difusa a todo el tracto digestivo.<sup>42,43</sup> Por ello, es posible establecer el diagnóstico de EICH intestinal mediante biopsias obtenidas a cualquier nivel.<sup>3</sup> Debe recordarse que las lesiones del tratamiento de acondicionamiento sobre la mucosa intestinal persisten durante unos 20 días, impidiendo su adecuada valoración durante este período.<sup>2,44</sup> Las mejores biopsias para el diagnóstico de EICH intestinal, incluso en los casos en que la diarrea es el principal síntoma, se obtienen en el tracto digestivo superior, en especial a nivel gástrico, mediante endoscopia.<sup>45-49</sup> Sin embargo, por su facilidad de obtención y bajo costo, se suele preferir la obtención de biopsia rectales mediante rectoscopia.<sup>1,31,34</sup> Con todo, cuando la sintomatología sea de afección proximal, o la biopsia rectal no sea representativa, deberán obtenerse biopsias del tracto digestivo superior. Las biopsias endoscópicas pueden obtenerse en el esófago, estómago y duodeno, si bien estas últimas deben evitarse por una mayor tendencia a presentar complicaciones hemorrágicas.<sup>34-37</sup> El examen macroscópico de la mucosa es, en muchas ocasiones, normal. A pesar de ello deben obtenerse biopsias en diversas localizaciones, ya que en ellas pueden observarse lesiones características de EICH.<sup>37-47-50</sup> Lo más recomendable es efectuar de 3 a 6 biopsias de la mucosa antral, desde la región pilórica hasta la incisura angularis.<sup>47</sup> En otras ocasiones la mucosa está edematosa, eritematosa o muestra ulceraciones de tamaño variable. De nuevo, estos hallazgos son inespecíficos y no permiten establecer un diagnóstico de certeza ya que las infecciones virales pueden producir las mismas lesiones.<sup>51</sup> Sólo la toma de biopsias de la parte central de la ulceración y su estudio mediante cultivos y técnicas inmunohistoquímicas, permitirá el

diagnóstico diferencial.<sup>1</sup> *Diagnóstico diferencial*

Todas las manifestaciones clínicas de EICH intestinal son inespecíficas, y no permiten un diagnóstico de certeza. Así, la diarrea, manifestación clínica más característica de EICH intestinal, es un síntoma habitual en otras muchas complicaciones post-TPH que afectan al tracto digestivo,<sup>32</sup> siendo la toxicidad intestinal del tratamiento de acondicionamiento una de las más frecuentes.<sup>2</sup> La diarrea de este origen aparece a las pocas horas o días después del tratamiento, es poco voluminosa (en comparación con la de la EICH), mejora con astringentes (loperamida) y evoluciona de forma paralela a la regeneración de la mucosa intestinal, que suele ser completa a los 20 días del TPH.<sup>2</sup> Por el contrario, la diarrea de la EICH suele ser más tardía (después del día 20 postTPH) y afectar a un paciente con manifestaciones de EICH en otros órganos diana (piel e hígado). En esta situación, el diagnóstico de EICH intestinal suele ser fácil de establecer, aunque siempre es necesario descartar una sobreinfección intestinal, al ser ésta una complicación frecuente en el curso de una EICH aguda.<sup>1,3,32</sup> Para descartar la presencia de hongos, virus, bacterias y parásitos, deberá efectuarse un amplio estudio microbiológico que incluya examen en fresco, tinciones específicas, coprocultivos, búsqueda de toxinas, determinación de antígenos virales mediante ELISA o PCR y pruebas serológicas, entre otras.<sup>32</sup> Todos estos estudios permiten el diagnóstico de la mayoría de los agentes enteropatógenos pero no son útiles para el diagnóstico precoz de la infección intestinal más frecuente en el TPH, la citomegálica. Por este motivo, todo paciente que no reciba ganciclovir o foscarnet profiláctico, con diarrea y que presente una serología positiva frente al citomegalovirus (CMV), deberá ser valorado mediante biopsia intestinal.<sup>52,53</sup> Esta es la única forma de efectuar un correcto diagnóstico diferencial entre EICH e infección por CMV, afecciones que pueden coexistir en un mismo paciente. Por el contrario, las infecciones fúngicas intestinales se han convertido en excepcionales con el empleo de fluconazol profiláctico.<sup>54</sup> Cuando en un paciente previamente asintomático aparecen síntomas de EICH proximal, el diagnóstico suele ser relativamente simple, aunque la frecuente ausencia de manifestaciones de EICH en otros órganos puede dificultar el diagnóstico. Si, por el contrario, las manifestaciones clínicas aparecen precozmente en el transcurso del TPH, suelen confundirse con los habituales efectos secundarios del tratamiento de acondicionamiento. De nuevo, el examen histológico de muestras del tracto digestivo superior permitirá establecer un diagnóstico definitivo.

*Anatomía patológica*

Las alteraciones de la mucosa intestinal por el tratamiento de acondicionamiento impiden la adecuada valoración histológica durante los primeros 20 días postrasplante.<sup>1,2,42,50</sup> Las primeras alteraciones de EICH intestinal se observan en las células epiteliales de la mucosa del esófago, del cuello de las glándulas gástricas y de la parte distal de las criptas del intestino delgado y grueso. El diagnóstico de EICH puede establecerse cuando se evidencian células epiteliales apoptóticas. En fases más avanzadas se observan abscesos criptales, desaparición focal o difusa de las criptas y, finalmente, denudación de toda la mucosa intestinal. En la tabla 2 se muestra la gradación de la EICH intestinal en función de los hallazgos histológicos.

**TABLA 2. Clasificación histológica de la EICH intestinal.**

<b>Grado</b>	<b>Hallazgos histológicos</b>
I	Apoptosis de las células epiteliales de las criptas, con mínimo infiltrado linfocitario
II	Grado I + abscesos criptales, puede existir infiltrado polimorfonuclear y eosinófilos
III	Grado II + desaparición focal o difusa de las criptas
IV	Denudación de la mucosa

**EICH**, enfermedad injerto contra huésped.

Para ser valorables, las biopsias deben alcanzar la *muscularis mucosae*, los bloques deben ser cortados perpendicular a la superficie de la mucosa para asegurar la correcta revisión de la estructura de las criptas y deben revisarse entre 20 y 30 secciones, ya que las lesiones criptales pueden ser escasas en las formas leves de EICH. Es frecuente que la gravedad de las lesiones clínicas y macroscópicas no se correlacionen con la intensidad de las lesiones histológicas.<sup>47,50</sup> Para establecer el diagnóstico de EICH intestinal deberán valorarse conjuntamente las lesiones clínicas y los hallazgos histológicos. Así, no deberá

establecerse el diagnóstico de EICH intestinal si los hallazgos histológicos son compatibles con este diagnóstico pero no existen manifestaciones clínicas. De igual modo, deberán valorarse ambos aspectos cuando sólo se observen alteraciones histológicas de grado I o cuando exista una infección intestinal concomitante por CMV.<sup>42</sup>

#### *Profilaxis*

Diversos agentes inmunodepresores y métodos de eliminación de linfocitos T del inóculo permiten disminuir la incidencia y severidad de la EICH, pero no existen medidas que permitan prevenir de forma específica la EICH intestinal. Con todo, en función de los mecanismos patogénicos antes mencionados, existen algunas medidas de probada eficacia en la prevención de la EICH aguda intestinal que, en teoría, podrían disminuir la incidencia de afección de este órgano diana, si bien este extremo no ha sido probado.<sup>17,21</sup>

Se trata de la descontaminación intestinal y el aislamiento de los pacientes en ambientes libres de gérmenes. En un reciente estudio se ha observado que la descontaminación intestinal completa (aerobia y anaerobia), abandonada hace años por sus efectos secundarios, reduce de forma significativa la incidencia de EICH aguda.<sup>55</sup> De igual modo, en determinadas situaciones (pacientes con aplasia medular o inmunodeficiencias) el empleo de unidades de aislamiento con flujo laminar de aire filtrado reduce la incidencia de EICH.<sup>56</sup>

#### *Tratamiento*

El tratamiento de la EICH intestinal es el de la EICH aguda. El mejor tratamiento de primera línea es el de la administración de metilprednisolona a dosis de 1-10 mg/kg/día. Con todo, la elevada incidencia de efectos secundarios e infecciones con las dosis más altas ha hecho que la mayoría de los autores empleen dosis de 2 mg/kg/día repartidos en dos tomas<sup>3,57,58</sup>. En todos ellos debe mantenerse (o reiniciarse si ya se había retirado) el tratamiento inmunodepresor empleado para la profilaxis de esta complicación (ciclosporina A o FK-506).

La mayor dificultad en el tratamiento de un paciente con EICH intestinal se plantea cuando, a pesar de una clara respuesta al tratamiento inmunodepresor en otros órganos diana, persiste la sintomatología diarreica. En esta situación no es posible diferenciar clínicamente si la sintomatología es debida a la persistencia de la EICH o a la dificultad de regeneración de la mucosa intestinal tras la EICH. La única forma de afrontar esta situación es practicando nuevas biopsias intestinales con la finalidad de valorar si existen nuevos datos histológicos de actividad de la EICH. En función de estos hallazgos deberá aumentarse el tratamiento inmunodepresor o bien reiniciar la ingesta oral de forma lenta y controlada.

Cuando el tratamiento con glucocorticoides no logra controlar el cuadro es necesario recurrir a otros agentes como la globulina antitimocítica, el mofetilmicofenolato,<sup>59</sup> el anticuerpo monoclonal OKT-3, el anticuerpo antirreceptor de la IL-2 o la sustitución de la ciclosporina por el FK-506. Lamentablemente, las posibilidades de controlar la EICH con estas medidas de segunda línea son escasas.<sup>3,60</sup> En pacientes con una EICH grado II de predominio intestinal, en especial si ésta es de localización proximal, se ha empleado con éxito la aplicación de bajas dosis de metilprednisolona (1 mg/kg/día) y beclometasona dipropionato (BDP) por vía oral.<sup>61,62</sup> En un estudio aleatorizado recientemente publicado, se administró la mitad de la dosis diaria de BDP (8 mg) en cápsulas de absorción gástrica y la otra mitad en cápsulas entéricas. Esta asociación permitió controlar la sintomatología y mejorar la ingesta de forma significativamente más rápida que con los corticoides sistémicos empleados como agente único. Se desconoce si el empleo de esteroide con acción tópica más potente y probada eficacia en otros procesos inflamatorios intestinales, como la budesonida, podría mejorar estos resultados.<sup>63</sup> Además del tratamiento farmacológico debe adoptarse una serie de medidas de soporte que favorecerán la resolución del cuadro intestinal. En primer lugar, puede mejorarse la sintomatología diarreica con un análogo de la somatostatina, la octreótida, que reduce la pérdida intestinal de fluidos, aumenta la reabsorción de cloro y sodio, y reduce la motilidad intestinal. Con todo, este agente ha demostrado ser ineficaz en los casos de EICH intestinal grave que no responde a esteroides.<sup>1</sup> El empleo de opiáceos está contraindicado en estos pacientes por la tendencia a favorecer la aparición de íleo paralítico. En segundo lugar, debe instaurarse una dieta *famis* y un aporte energético adecuado por vía parenteral. Una vez mejorada la sintomatología podrá reiniciarse de forma lenta y progresiva la alimentación oral (tabla 3).

TABLA 3. Pauta nutricional en pacientes con EICH intestinal.

Fases	Síntomas	Dieta
<i>Fase 1</i> Reposo intestinal	Dolor cólico, diarrea, náuseas y vómito	<b>Oral:</b> dieta famis <b>NP:</b>
<i>Fase 2</i> Inicio dieta oral	Diarrea <500 mL/día, náuseas y vómitos infrecuentes	<b>Oral:</b> dieta líquida con bebidas isotónicas <b>NP:</b> igual que <i>Fase 1</i>
<i>Fase 3</i> Inicio de sólidos	Ausencia o mínimo dolor cólico, heces formes	<b>Oral:</b> alimentos sólidos c/3-4 hr, restricción de fibra, lactosa y lípidos, evitar ácidos e irritantes gástricos <b>NP:</b> igual que <i>Fase 1</i>
<i>Fase 4</i> Progresión de dieta oral	Asintomático y heces formes	<b>Oral:</b> aumentar lípidos según tolerancia, usar lípidos de cadena media en caso de malabsorción, mínimo aporte de lactosa y fibra, no irritantes gástricos <b>NP:</b> en función de dieta oral
<i>Fase 5</i> Dieta oral	Asintomático	<b>Oral:</b> dieta normal, adicionando alimentos lentamente para evaluar tolerancia. Eliminar restricción de lípidos si no hay malabsorción <b>NP:</b> suspender cuando la dieta oral cubra los requerimientos

EICH, enfermedad injerto contra huésped. NP, nutrición parenteral.

### EICH crónica intestinal

Muchos de los pacientes con EICH crónica presentan síntomas gastrointestinales no necesariamente relacionados con la EICH y pueden atribuirse a otras causas. Uno de los principales síntomas es la desnutrición vista en el 43% de los pacientes, que llega a caquexia en el 14%<sup>28</sup> Se debe realizar buena evaluación nutricional y de métodos diagnósticos tendientes a aclarar la posible causa subyacente, y luego realizar un soporte nutricional adecuado y supervisado acompañado del tratamiento dirigido a controlar la EICH.<sup>28</sup>

### BIBLIOGRAFIA

1. Strasser SI, Mc Donald GB. Gastrointestinal and hepatic complications. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds. Hematopoietic cell transplantation. Malden: Blackwell Science. Inc., 1998; 627-658.
2. Bensinger WI, Buckner CD. Preparative regimens. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds. Hematopoietic cell transplantation. Malden: Blackwell Science. Inc., 1998; 123-134.
3. Sullivan KM. Graft versus host disease. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds. Hematopoietic cell transplantation. Malden: Blackwell Science. Inc., 1998; 515-536.
4. Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ. Acute graft versus host disease: Pathobiology and management. Exp Hematol 2001; 29: 259- 277.
5. Ferrara JLM, Antin JH. The pathophysiology of graft versus host disease. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds. Hematopoietic cell transplantation. Malden: Blackwell Science. Inc., 1998; 305 -315.
6. Billingham RE. The biology of graft versus host reactions. The Harvey lectures. Vol 62. Nueva York: Academic Press, 1966; 21-78.
7. Gluckman E, Rocha V, Boyer -Chammard A, Locatelli F, Arcese W, Pasquini R et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. N Engl J Med 1996; 337: 373-381.
8. Schmitz N, Bacigalupo A, Labopin M, Majolino M, Laporte JP, Brinch L et al. Transplantation of peripheral blood progenitors from HLA- identical sibling donors. Br J Haematol 1996; 95: 715-723
9. Jamieson NV, Joysey V, Friend PJ, Marcus R, Ramsbottom S, Baglin T et al. Graft versus host disease in solid organ transplantation. Transplant Int 1991; 4: 67-71.

10. Anderson KC, Weinstein HJ. Transfusion-associated graft versus host disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 315-321.
11. Juji T, Takahashi K, Shibata Y, Ide H, Sakakibara T, Ino T et al. Post-transfusion graft versus host disease in immunocompetent patients after cardiac surgery in Japan. *N Engl J Med* 1989; 321:356.
12. Teshima T, Ferrara JLM. Understanding the alloresponse: new approaches to graft versus host disease prevention. *Semin Hematol* 2002; 39: 15-22.
13. Vogelsang GB, Hess AD. Graft versus host disease: new directions for a persistent problem. *Blood* 1994; 84: 2061-2067.
14. Chao NJ. Graft versus host disease: the viewpoint from the donor cell. *Biol Blood Marrow Transplant* 1997; 3: 1-10.
15. Xung CQ, Thomson JS, Jennings CD, Brown SA, Widmer MB. Effect of total body radiation, busulfan-cyclophosphamide, or cyclophosphamide conditioning on inflammatory cytokine release and development of acute and chronic graft versus host disease in H-2 incompatible transplanted SCID mice. *Blood* 1994; 83: 2360-2367.
16. Pober JS, Gimbrone MA Jr, Lapierre LA, Mendrick DL, Fiers W, Rothlein R et al. Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis factor, and immune interferon. *J Immunol* 1986; 137: 1893-1896.
17. Hill GR, Crawford JM, Cooke KKR, Brinson YS, Pan L, Ferrara JL. Total body irradiation and acute graft versus host disease: the role of gastrointestinal damage and inflammatory cytokines. *Blood* 1997; 90: 3204-3213.
18. Goulmy E, Schipper R, Pool J, Blokland E, Falkenburg JH, Vossen J et al. Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft versus host disease after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1996; 334: 281-285.
19. Maruya E, Saji H, Seki S et al. Evidence that CD31, CD49b, and CD62L are immunodominant minor histocompatibility antigens in HLA-identical sibling bone marrow transplant. *Blood* 1998; 92: 2169.
20. Sad S, Marcotte R, Mosmann TR. Cytokine-induced differentiation of precursor mouse CD8+ T cell secreting Th1 or Th2 cytokines. *Immunity* 1995; 2: 271-279.
21. Nestel FP, Price KS, Seemayer TA, Lapp WS. Macrophage priming and lipopolysaccharide-triggered release of tumor necrosis factor alpha during graft versus host disease. *J Exp Med* 1992; 175: 405-413.
22. Laster SM, Wood JG, Gooding LR. Tumor necrosis factor can induce both apoptosis and necrotic forms of cell lysis. *J Immunol* 1988; 141: 2629-2634.
23. Falzarano G, Krenger W, Snyder KM, Delmonte J, Karandikar M, Ferrara JLM. Suppression of B cell proliferation to lipopolysaccharide is mediated through induction of the nitric oxide pathway by tumor necrosis factor- $\alpha$  in mice with acute graft versus host disease. *Blood* 1996; 87: 2853-2860.
24. Ghayur T, Seemayer TA, Kongshawn PAL, Gartner JS, Lapp WS. Graft versus host (GVH) reactions in the beige mouse: An investigation of the role of host and donor natural killer cells in the pathogenesis of GVH disease. *Transplantation* 1987; 44: 261-267.
25. Parkman R. Chronic graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol*. 1998; 5: 22-25
26. Rozman C, Grañena A, Carreras E, Marin P, Palou J, Mascaro JM et al. Enfermedad del injerto contra el huésped. Análisis de 131 casos de trasplante de médula ósea. *Med Clin (Barc)* 1987; 89: 89-94.
27. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingeman HG, Beatty P, Hovs J et al. Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 825-828.
28. Wingar JR, Vogelsang GB, Deeg HJ. Stem cell transplantation: Supportive care and long-term complications. In: American Society of Hematology ed. *Hematology 2002: Education program book*. 2002
29. McDonald GB, Sullivan KM, Schuffler MD, Schulman HM, Thomas ED. Esophageal abnormalities in chronic graft versus host disease in humans. *Gastroenterology* 1981; 80: 914-921.
30. Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, et al. Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2001; 97: 1219-1226.
31. Epstein RJ, McDonald GB, Sale GE, Shulman HM, Thomas ED. The diagnostic accuracy of rectal biopsy in graft versus host disease: a prospective study of thirteen patients. *Gastroenterology* 1980; 78: 764-791.
32. Cox GJ, Matsui SM, Lo RS, Hinds M, Browden RA, Hakman RC et al. Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: a prospective study. *Gastroenterology* 1994; 107: 1398-1407.



33. Weisdorf DJ, Snover DC, Haake R, Miller WJ, Mc Glave PB, Blazer B et al. acute upper gastrointestinal graft versus host disease: clinical significance and response to immunosuppressive therapy. *Blood* 1990; 76: 624-629.
34. Spencer GD, Hackam RRC, Mc Donald GB, Amos DE, Cunningham BA, Meyers JD et al. A prospective study of unexplained nausea and vomiting after marrow transplantation. *Transplantation* 1986; 42:602- 607.
35. Wu D, Hockenbery DM, Brentnall TA, Naehr PH, Ponec RJ, Kuver R et al. Persistent nausea and anorexia after marrow transplantation. A prospective study of 78 patients. *Transplantation* 1998; 66: 1319-1324.
36. Weisdorf SA, Salati LM, Longsdorf JA, Ramsay NK, Sharp HL. Graft versus host disease of the intestine. A protein-losing enteropathy characterized by fecal alpha1-antitrypsin. *Gastroenterology* 1983; 85: 1076-1081.
37. Belli AM, Williams MP. Graft versus host disease: findings of plain abdominal radiography. *Clin Radiol* 1988; 39: 262-264.
38. Jones B, Fishman EK, Kramer SS, Siegelman SS, Saral R, Beschoner WE et al. Computed tomography of gastrointestinal inflammation after marrow transplantation. *Am J Roentgenol* 1986; 146: 691-696.
39. Worawattanakul S, Semelka RC, Kelekis NL, Sallah AS. MR findings of intestinal graft versus host disease. *Magn Reson Imaging* 1996; 14: 1221-1223.
40. Sale GE, Shulman HM, Hackman RC. Pathology of hematopoietic cell transplantation. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds. *Hematopoietic cell transplantation*. Malden: Blackwell Science. Inc., 1998; 248-263.
41. Klein SA, Martin H, Schreiber-Dietrich D, Hermann S, Caspary WF et al. A new approach to evaluating intestinal acute graft versus host disease by transabdominal sonography and colour Doppler imagin. *Br J Haematol* 2001; 115: 929-934.
42. Haber HP, Schlegel PG, Dette S, Ruck P, Klingebiel T, Niethammer D. Intestinal acute graft versus host disease: findings on sonography. *Am J Roentgenol* 2000; 174: 118-120.
43. Fisk JD, Shulman HM, Greening RR, Mc Donald GB, Sale GE, Thomas ED. Gastrointestinal radiographic features of human graft versus host disease. *Am J Roentgenol* 1981; 136: 329-336.
44. Bombi JA, Nadal A, Carreras E, Ramirez J, Muñoz A, Rozman C et al. Assesment of histopathologic changes in the colonic biopsy in acute grafo versus host disease. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 690-695.
45. Roy J, Snover D, Weisdorf S, Mulvahill A, Filipovich A, Weisdorf D. Simultaneous upper and lower endoscopic biopsy in the diagnosis of intestinal graft versus host disease. *Transplantation* 1991; 51:642-646.
46. Snover DC, Weisdorf SA, Vercellotti GM, Rank B, Hutton S, Mc Glave P. A histopathologic study of gastric and small intestine graft versus host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Human Pathol* 1985; 16: 387-392.
47. Ponec RJ, Hackman RC, Mc Donald GB. Endoscopic and histologic diagnosis of intestinal graft versus host disease after marrow transplantation. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 612-621.
48. Washington K, Bentley RC, Green A, Olson J, Trem KR, Krigman HK. Gastric graft versus host disease: a blinded histologic study. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1037-1046.
49. Otero Lopez-Cubero S, Sale SE, Mc Donald GB. Acute grafo versus host disease of the esophagus. *Endoscopy* 1997; 29: s35-s36.
50. Snover DC. Graft versus host disease of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 101-108.
51. Snover DC. Mucosal damage simulating acute graft versus host disease in cytomegalovirus colitis. *Transplantation* 1985; 39: 669-670.
52. Einsele H, Ehninger G, Hebart H, Weber P, Dette S, Link H et al. Incidence of local CMV infection and acute intestinal GVHD in marrow transplant recipients with severe diarrhoea. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 955-963.
53. Hackman RC, Wolford JL, Gleaves CA, Myerson D, Beauchamp MD, Meyers JD et al. Recognition and rapid diagnosis of upper gastrointestinal cytomegalovirus infection in marrow transplant recipients. A comparison of seven virologic methods. *Transplantation* 1994; 57: 231-237.
54. Van Burik JH, Leisenring W, Myerson D, Hackman RC, Shulman HM, Sale GE et al. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis: an autopsy study of 355 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:246-254.
55. Beelen DW, Elmaagacli A, Muller KD, Hirche H, Schaefer UW. Influence of intestinal bacterial decontamination using metronidazole and cyprofloxacin or cyprofloxacin alone on the development of acute graft versus host disease after marrow transplantation in patients with hematologic malignancies: final results and long-term follow-up of an open-label prospective randomized trial. *Blood* 1999; 93: 3267-3275.

56. Storb R, Prentic e RL, Buckner CD, Clift RA, Appelbaum F, Deeg J et al. Graft versus host disease and survival in patients with aplastic anemia treated by marrow grafts from HLA-identical siblings. Beneficial effects of protective environment. N Engl J Med 1983; 308: 302-307.
57. Deeg HJ, Henslee-Downee PJ. Management of acute graft versus host disease. Bone Marrow Transplant 1990; 6: 1-8.
58. Fleming DR. Graft-vs-Host disease: Whats is the evidence?. Evidence-based oncol 2002; 3: 2-6
59. Basara N, Blau WI, Romer E, Rudolphi M, bischoff M, Kirsten D et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD in bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant 1998; 22: 61-65.
60. Martin P, Schoch G, Fisher L, Byers V, Appelbaum FR, Mc Donald GB et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft versus host disease: Secondary treatment. Blood 1991; 77: 1821-1828.
61. Baehr PH, Levine DS, Bouvier ME, Hockenbery DM, Gooley TA, Stern JG et al. Oral beclomethasone dipropionate for treatment of human intestinal graft versus host disease. Transplantation 1995; 60: 1231-1238.
62. Mc Donald GB, Bouvier M, Hockenbery DM, Stern JM, Gooley TA, Farrand A et al. Oral beclomethasone dipropionate for treatment of intestinal graft versus host disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology 1998; 115: 28-35.
63. Shanahan F. Intestinal graft versus host disease. Gastroenterology 1998; 115: 220-222.

## TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES



**Elisabete Kawakami**  
Columnista Experta de SIIC

Institucion:  
Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, Vila Clementino, São Paulo, Brasil

### INTRODUCCION

A infecção por *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) causa gastrite crônica que geralmente persiste por toda a vida, a menos que tratada especificamente com antibióticos. Erradicação espontânea da infecção tem sido raramente relatada.<sup>1</sup>

Erradicação natural da infecção vem ocorrendo em países desenvolvidos. Melhores condições socio-econômicas ao longo de décadas, levaram a menores chances de contrair uma infecção que não tem a via fecal-oral de transmissão devidamente esclarecida e que está intimamente relacionada a condições ambientais. Apesar de desconhecido, acredita-se na transmissão pessoa a pessoa, sendo sugerida a transmissão intrafamiliar da mãe infectada para o filho, e menos provavelmente do pai infectado.<sup>2</sup> Viver em país em desenvolvimento, ser criança e viver em condições precárias de higiene, saneamento básico e com aglomeração de pessoas, e possivelmente predisposição étnica ou genética constituem os maiores riscos de aquisição precoce da infecção.<sup>3</sup> Na América do Norte, a prevalência entre afro-americano, asiático-americano e hispânicos é semelhante a prevalência nos países de origem.<sup>4</sup>

Atinge cerca de 50% da população mundial,<sup>5</sup> mas apesar da baixa prevalência nos países desenvolvidos, pode alcançar taxas de até 90% nos países em desenvolvimento.<sup>6-9</sup> Na América Latina, a prevalência varia de 30 a 90% dependendo das condições sócio-econômicas da população avaliada.<sup>8-12</sup> Há um aumento da taxa de infecção, com o aumento da idade (efeito coorte). A infecção, frequentemente é adquirida durante a infância, sendo comum em crianças e adolescentes assintomáticos e em países em desenvolvimento.<sup>6-9</sup> No Brasil, estudos de soroprevalência da infecção por *H.pylori* em centros metropolitanos (São Paulo,<sup>13</sup> Belo Horizonte<sup>14</sup>) mostram cerca de 35% de crianças e adolescentes com sorologia positiva para anticorpos anti-*H.pylori* e 77,5% na região rural de Mato Grosso.<sup>15</sup> Estes índices são contrastantes com 5 a 10% de crianças infectadas até 10 anos em países desenvolvidos. A incidência da infecção por *H.pylori* em

países industrializados é estimada em 0,5% da população susceptível ao ano, em contraste com incidência significativamente maior em países em desenvolvimento de aproximadamente 3-10% ao ano, sendo maior em crianças; com soroconversão variando entre 0,33 e 0,5%/pessoa/ano.<sup>16-18</sup> A maioria dos indivíduos infectados não apresenta sintomas ou sinais clinicamente reconhecíveis, e uma pequena minoria cursa com sintomas dispépticos, principalmente, quando a gastrite está associada à doença péptica ulcerosa. Estima-se que cerca de 10% dos indivíduos infectados evoluirão com doença péptica ulcerosa, e cerca de 1% para câncer gástrico.<sup>19</sup> Evidência inicial desta associação foi feita através de estudos epidemiológicos de que a colonização de *H.pylori* estava associada com carcinoma gástrico e linfoma gástrico.<sup>20-22</sup> Em 1994, a OMS classificou a bactéria como carcinógeno tipo I.<sup>23</sup> Entretanto em certas populações onde a prevalência da infecção é alta, esta associação não é facilmente demonstrada, como na África (enigma africano).<sup>24</sup> O desenvolvimento de atrofia gástrica, metaplasia intestinal e adenocarcinoma invasivo no estômago de gerbo infectado com *H.pylori* reforça esta relação.<sup>25,26</sup> Antes da redescoberta do *H.pylori*, reconheceu-se que a maioria dos casos de câncer gástrico se desenvolvia a partir de gastrite crônica com gastrite atrófica multifocal, metaplasia intestinal extensa, sugerindo que a metaplasia intestinal e atrofia gástrica eram lesões pré-malignas do estômago.<sup>27,28</sup>

Desconhece-se quais são os fatores que atuam para "doença do *H.pylori*". O *H.pylori* constitui um fator de risco para câncer gástrico, exceto para pacientes com úlcera duodenal.<sup>29,30</sup> Há evidência de que a presença do *H.pylori* é um fator essencial na doença ulcerosa péptica.<sup>31</sup> Entretanto, permanece não esclarecido porque somente uma minoria de pacientes infectados por *H.pylori* desenvolve a doença; sugere-se que as cepas que contêm a ilha de patogenicidade (PAI) CagA são mais virulentas e estão associadas com as complicações da infecção tais como úlcera péptica.<sup>32-36</sup> Estudo em nosso país mostra que 100% das crianças com úlcera duodenal apresentavam cepas CagA+ comparadas com 62,3% do grupo contro le ( $p=0,00007$ ),<sup>37</sup> mas há controvérsia na presença de CagA e úlcera duodenal em crianças.<sup>38-41</sup> Entretanto tem sido demonstrada diferenças geográficas em relação à prevalência de CagA na Coreia e China, a maioria das cepas de *H.pylori* são CagA + independente da apresentação clínica.<sup>42,43</sup>

Embora o desenvolvimento do câncer gástrico ocorra tardiamente na idade adulta, aquisição precoce da infecção é um fator importante para o desenvolvimento do câncer gástrico,<sup>44</sup> principalmente para aqueles indivíduos de baixo nível socioeconômico, com o dobro de risco em relação a um nível mais elevado.<sup>45</sup> A etiopatogenia do câncer gástrico no entanto é multifatorial, fatores relacionados com o genótipo de hospedeiro<sup>46</sup> e fatores ambientais tem sido associado com risco aumentado de câncer gástrico. Dieta rica em sal, defumados, condimentados, carboidratos complexos e nitritos tem sido relacionados com risco maior para câncer gástrico.<sup>47,48</sup> Ao contrário, maior ingestão de frutas frescas e vegetais (antioxidantes tal como Vitamina C e beta-caroteno), parecem estar inversamente relacionadas com câncer gástrico.<sup>47-49</sup>

Sugere-se que diferenças nos fatores de virulência que caracterizam diferentes cepas do *H.pylori* poderiam influenciar na evolução da infecção. Dentre estes, os mais investigados são a citotoxina vacuolizante (VacA), e a citoxina associada ao gen A (CagA). Cepas CagA+ indicam a maior produção de interleucina 8 (IL-8) comparada a cepas cagA-, resultando em maior inflamação da mucosa gástrica.<sup>50</sup> Cepas que produzem a proteína CagA estão associadas a maior risco de carcinoma gástrico,<sup>19,51,52</sup> mas outros autores não confirmam esta associação.<sup>53-55</sup> Portanto, o papel do CagA e de outros fatores de virulência permanecem não esclarecidos e a positividade do CagA pode refletir somente diferenças na distribuição geográfica.

Fatores relacionados ao hospedeiro podem determinar a resposta da infecção gástrica e pode influenciar a evolução da doença. Ausência de alelo DQA1\*0102 do gen HLA-DQA1 pode aumentar o risco de gastrite atrófica e ao desenvolvimento de carcinoma gástrico do tipo intestinal.<sup>56</sup> A produção de interleucina-1beta está associada a risco aumentado de hipocloridria induzida pelo *H.pylori* e o desenvolvimento de carcinoma gástrico.<sup>46</sup> Em resposta a colonização crônica do *H.pylori*, ocorre uma inibição da secreção ácida pelos níveis elevados de interleucina-1beta que promoveria o desenvolvimento de atrofia gástrica, que é o passo inicial, levando à carcinogênese. Portanto, uma combinação de aglomeração familiar de *H.pylori* juntamente com polimorfismos de genes ligado a hipocloridria poderia aumentar o risco aumentado de câncer gástrico em indivíduos com história familiar de câncer gástrico.

Estudos recentes em tecidos gástricos de indivíduos com história familiar de câncer gástrico comparados com controles saudáveis, revelam alterações moleculares e genéticas que estão presentes tanto no câncer do tipo intestinal e no tipo difuso.<sup>57-59</sup> Mapeamento genético poderá ser empregado no futuro para definir aqueles indivíduos com maior risco de desenvolver doenças e portanto se beneficiar da erradicação do *H. pylori* do estômago.

Não há nenhum consenso sobre o significado da infecção por *H. pylori* na criança em relação ao risco de câncer gástrico na vida adulta,<sup>60</sup> sendo necessário estudo na criança sobre tratamento do *H. pylori* durante a infância para prevenir o desenvolvimento futuro de câncer gástrico, para tratar grupos mais vulneráveis, principalmente em regiões de alta prevalência de câncer gástrico. No entanto, as medidas mais efetivas para reduzir a prevalência de carcinoma gástrico são seguramente as medidas preventivas. A erradicação natural decorrente de melhores condições sócio-econômicas do país deve ocorrer naturalmente, à semelhança da diarreia infecciosa, mas somente o esclarecimento sobre o modo exato de transmissão, orientará estratégias seguras para reduzir a prevalência de câncer gástrico. Em pacientes adultos, Parsonet et al.<sup>61</sup> sugerem rastreamento do *H. pylori* aos 50 anos de idade, no sentido de evitar a progressão para câncer gástrico após erradicação do bacilo. O ideal seria tratar a gastrite crônica antes do aparecimento de lesões pré-neoplásica. Não há descrição de regressão completa de metaplasia intestinal.<sup>62</sup> Estudos estão sendo realizados para prevenir o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico e linfoma gástrico.<sup>63</sup> Os resultados poderão auxiliar na intervenção com tratamento da infecção em crianças e adultos assintomáticos, e em particular aqueles com história familiar de câncer gástrico ou aqueles que residem em regiões de alta prevalência de câncer gástrico. Em partes do mundo onde a prevalência de câncer gástrico é alta, tal como no Japão e em alguns países da América Latina (Chile, Venezuela) tem sido realizado rastreamento da população assintomática para detecção de câncer gástrico precoce.<sup>64-66</sup>

#### **Indicações para erradicação do *Helicobacter pylori***

Há consenso em relação ao tratamento da infecção por *H. pylori* na vigência de úlcera péptica, tanto em crianças quanto em pacientes adultos. Mais de 80% das úlceras duodenais estão relacionadas com a infecção por *H. pylori*, enquanto cerca de 50% das úlceras gástricas apresentam esta associação.<sup>67</sup> Em crianças, a doença péptica ulcerosa é pouco frequente, com uma incidência de 5 a 7 crianças ao ano<sup>68-71</sup> e praticamente todas as úlceras são duodenais, sendo raras as úlceras gástricas na criança.<sup>72-74</sup> A eliminação do *H. pylori* da mucosa gástrica mudou a história natural da úlcera duodenal e pacientes com antecedentes documentados destas lesões com infecção ativa, mesmo assintomáticos, devem ser tratados. De ve-se erradicar o *H. pylori* na duodenite erosiva à semelhança da doença ulcerosa duodenal.<sup>75</sup>

A evidência da relação epidemiológica entre dor abdominal crônica recorrente e *H. pylori* é limitada a poucos estudos epidemiológicos,<sup>76</sup> e revisão de 5 estudos caso-controle não randomizados mostram resultados controversos. Esta relação é mais difícil de se comprovar em países em desenvolvimento onde há maior prevalência da infecção por *H. pylori*.

No momento, as recomendações para crianças sobre diagnóstico e tratamento da infecção por *H. pylori* das sociedades européias,<sup>77</sup> norte-americana,<sup>78</sup> e canadense<sup>79</sup> se baseiam em ensaios terapêuticos randomizados nível 1 de pacientes adultos e de resultados de casuística não multicêntrica. Estudos em adultos com relação ao efeito da erradicação do *H. pylori* sobre os sintomas abdominais são conflitantes.<sup>80-82</sup> Estudo recente de metanálise realizada por Moayyedi et al.<sup>83</sup> baseados em estudo com 2541 pacientes de 9 ensaios clínicos randomizado, placebo-controlado ou comparativo com outras drogas, mostram que aos 12 meses 36% dos pacientes melhoraram no grupo de tratamento e 28% no grupo placebo (redução de risco relativo - 9% - IC95% = 4-14%). A relação entre o número de pacientes tratados necessários para a cura de 1 paciente foi de 15 (IC95% = 10-31 pacientes). Outros estudos comprovam esta controvérsia, a avaliação dos efeitos da erradicação do *H. pylori* nos pacientes com dispepsia não ulcerosa mostram que tanto os pacientes erradicados como aqueles que mantêm a infecção apresentam remissão da sintomatologia. A melhor evidência para a associação entre *H. pylori* e dor abdominal recorrente deve ser baseada em estudos comparativos em grupo controle saudáveis ou ensaios controlados, preferencialmente randomizados, duplo cego e placebo controlados para esclarecer esta relação. O impacto a longo prazo

da erradicação do *H.pylori* e a cura da gastrite sobre o subsequente desenvolvimento de doença ulcerosa péptica, adenocarcinoma ou linfoma é desconhecido. Apesar de existir um pequeno risco de desenvolvimento da doença ulcerosa associado à gastrite *H.pylori*, não há estudos controlados e randomizados demonstrando que a erradicação irá prevenir a doença ulcerosa. Uso de antibióticos podem ocasionar efeitos adversos, promover resistência bacteriana e aumentar o custo da saúde. Também, não há dados mostrando que a erradicação influencia o risco a longo prazo de desenvolver câncer gástrico, no entanto, a erradicação em indivíduos selecionados podem trazer benefícios individuais, pois pacientes em que há história familiar de parentes de primeiro grau com câncer gástrico, apres enta risco 3 vezes maior de evoluir para doença gástrica maligna.<sup>84</sup> A prevalência da infecção nestes pacientes varia de 39-87% e vários estudos epidemiológicos mostram que a infecção ocorre com maior frequência nestes pacientes que naqueles as sintomáticos.<sup>85,86</sup>

Portanto, até o presente momento, não há evidências que recomende o tratamento de crianças com infecção por *H.pylori* e dispepsia não ulcerosa ou dor abdominal recorrente funcional, assim como não há ainda recomendação de tratar crianças assintomáticas com história familiar de infecção por *H.pylori*, doença ulcerosa péptica ou câncer gástrico. O tratamento dos pais de crianças infectadas por *H.pylori* promoveu uma boa aderência ao tratamento antimicrobiano<sup>87,88</sup> e poderia auxiliar na redução da reinfecção. Em nosso serviço, tratamos rotineiramente os pais com doença ulcerosa péptica associada ao *Helicobacter pylori*.

Recentemente, foi descrita cura de anemia ferropriva refratária ao tratamento após erradicação do *H.pylori*.<sup>89,90</sup>

Apesar de raro em crianças, a evidência de linfoma MALT associado à infecção por *H.pylori* deve ser tratado com terapia de erradicação. A maioria dos pacientes com linfoma de baixo grau apresenta cura com a erradicação, apesar de alguns não melhoram. Sugere-se que os linfomas de baixo grau e estágio I-EI devem ser tratados primariamente com erradicação do *H.pylori*. Nos estádios mais avançados ou com alto grau, o tratamento de erradicação será complementar à terapêutica convencional.<sup>7 4</sup> Estudos adicionais em pacientes pediátricos com linfoma devem ser realizados para avaliar recorrência, progressão ou remissão do tumor após a terapia. O tratamento é recomendado quando há gastrite atrófica com metaplasia intestinal, situação rara em crianças.<sup>91</sup>

### **Tratamento antimicrobiano**

A sensibilidade do *H.pylori* para antibióticos in vitro, não garante sua eficácia in vivo. Estratégias de tratamento atuais para erradicação do *H.pylori* são desenvolvidos primariamente por metodologia de acerto e erro.<sup>92</sup> A procura de um tratamento ideal continua, ou seja, de fácil administração, poucos efeitos colaterais, boa eficácia e custo reduzido. Um dos fatores mais importante que determina o sucesso da terapia de erradicação é a aderência ao tratamento prescrito,<sup>93</sup> e para tanto, o número de medicamentos prescritos, a frequência de administração e a duração da terapia devem ser os mínimos necessários para um tratamento bem sucedido.

Em pacientes adultos considera-se efetivo o tratamento que obtêm erradicação em pelo menos 80% dos pacientes tratados.<sup>94</sup> Apesar da crença de que as drogas para tratamento eficiente em adultos, também o serão em pacientes pediátricos, são necessários ensaios controlados em crianças para confirmar ou refutar esta suposição. Infelizmente os dados disponíveis em crianças são escassos, com estudos abertos, não randomizados e não controlados, não havendo critérios mínimos para determinar a eficácia, assim como critérios de seleção de pacientes. Há inclusão de pacientes tanto com dor abdominal crônica recorrente (critérios de Appley) e sintomas dispépticos. Além disso, os métodos empregados para avaliar a resposta ao tratamento do *H.pylori* não são homogêneos, havendo inclusive a utilização de sorologia, método comprovadamente ineficaz na avaliação de erradicação.<sup>95</sup> Oderda et al.<sup>96</sup> realizaram uma revisão sistemática de tratamentos de erradicação do *H.pylori* em crianças, de artigos na língua inglesa e francesa, encontrando apenas 30 artigos no período de 1987 a Outubro de 1999, e apenas 16 resumos apresentados em congressos e cartas, no período de 1997 a 1999. Os esquemas de erradicação variavam de monoterapia a terapia quádrupla, com duração de 1 a 8 semanas. Além disso, os controles foram realizados com métodos baseados em biópsias ou teste respiratório 13C-uréia, cujo período variava, de

imediatamente após até 2 anos do término do tratamento, com as mais variadas taxas de erradicação.

Esta falta de padronização no tratamento e na metodologia de ensaio terapêutico da infecção por *Helicobacter pylori* em crianças foi o motivo da criação de um comitê europeu com a coleta dados de ensaios terapêuticos para avaliar a eficácia de diferentes esquemas com a finalidade de se chegar a um consenso a respeito do tratamento.<sup>97</sup> No momento, o tratamento recomendado consiste de três medicamentos administrados em duas tomadas diárias por 1 ou 2 semanas.<sup>98,99</sup> Nos países desenvolvidos recomenda-se como tratamento inicial, esquema triplice contendo dois dos seguintes antibióticos: claritromicina, amoxicilina ou metronidazol associado a inibidor da bomba de prótons. Estudo duplo-cego com terapia triplice contendo amoxicilina, claritromicina e omeprazol por uma semana, comparado com terapia dupla com claritromicina e amoxicilina apresentou erradicação em 75% e 9,4% respectivamente.<sup>100</sup> Estudo aberto em nosso serviço com o mesmo esquema triplice, apresentou eficácia menor, 50% e 73%, utilizando o mesmo esquema durante 7 e 10 dias, respectivamente.<sup>101</sup> A alteração de novo esquema triplice (claritromicina, furazolidona e inibidor da bomba de prótons - 7 dias) tem mostrado melhor índice de erradicação,<sup>102</sup> dado já comprovado em pacientes adultos de nosso país.<sup>103</sup>

São necessários mais ensaios terapêuticos com maior casuística para definição de um esquema terapêutico eficaz em crianças. Apesar de não existir uma opção única que possa ser indicada no nosso meio, os esquemas que excluem os derivados nitroimidazólicos<sup>98,104</sup> parecem ser mais eficazes em crianças de países em desenvolvimento.<sup>101</sup> A associação de antimicrobianos tende a diminuir o desenvolvimento de resistência a claritromicina e ao metronidazol,<sup>93</sup> apesar de apresentar mais efeitos colaterais (mal-estar, náusea, diarreia, aftas na boca, infecções fúngicas e colite pseudomembranosa). Devendo ser evitada a monoterapia ou a duoterapia devido sua ineficácia e risco de induzir resistência antimicrobiana.<sup>105</sup> A falha no tratamento inicial de erradicação do *H. pylori* não é incomum, atingindo cerca de 10-20% dos pacientes tratados.<sup>106-108</sup> Esta falha tem sido associado a fatores como aderência ao tratamento ou às características próprias do *H. pylori* como resistência bacteriana e a capacidade do *H. pylori* em se aderir ao epitélio gástrico, abaixo da camada de muco, dificultando o acesso das drogas antimicrobianas.<sup>94,109,110</sup> Outros fatores que podem interferir na taxa de erradicação tem sido pouco estudados, entre eles marcadores de patogenicidade da bactéria, recentemente a importância dos marcadores de virulência na eficácia da erradicação bacteriana foi verificada em 2 estudos europeus.<sup>111,112</sup>

A maior intensidade e atividade da gastrite pode contribuir para uma ação mais efetiva da claritromicina, porque tem sido demonstrado uma captação ativa dos macrolídeos por linfócitos humanos e leucócitos polimorfonucleares,<sup>113</sup> mas Queiroz et al.<sup>114</sup> não observaram falha terapêutica de acordo com o status CagA.

A resistência aos antibióticos pode ser primária ou se desenvolver durante o tratamento. A resistência antimicrobiana primária pode resultar em falha do tratamento mesmo em esquema triplice ou quádruplo<sup>115</sup> e pode ser devido a mutação espontânea do *H. pylori*, demonstrada "in vitro" por Wang et al.<sup>116</sup>

Resistência a amoxicilina tem sido relatada em cerca de 0,3 a 6%.<sup>117-119</sup> Resistência a claritromicina varia de 5 a 15%, em estudos europeus<sup>118,120-123</sup> e está aumentando em crianças de países desenvolvidos; na Bélgica a resistência primária aumentou em média de 6% antes de 1995 a 16,6% após, e resistência secundária em 46% devido ao uso disseminado deste medicamento na prática pediátrica,<sup>124</sup> o que pode diminuir a eficácia terapêutica dos antibióticos no tratamento do *H. pylori*.<sup>121</sup> No entanto, estudo francês não mostrou aumento na resistência a claritromicina e metronidazol durante o período de 5 anos (1994-1999).<sup>125</sup>

A resistência aos nitroimidazólicos causa um aumento na taxa de insucesso de erradicação em esquemas baseados no metronidazol. É mais comum em países em desenvolvimento (40-98%), mas mesmo em países desenvolvidos tem se observado aumento nas cepas com resistência<sup>126-132</sup> chegando a taxas de 10-45% nos EUA e Europa<sup>120-123</sup> sendo maiores em mulheres devido ao uso generalizado em infecções genitais e provavelmente ao uso em doença diarreica e parasitoses.<sup>129,133,134</sup> No Brasil, dois estudos mostraram resistência ao metronidazol em 48%<sup>135</sup> e 64% dos pacientes adultos.<sup>137</sup> Resistência a amoxicilina foi detectada em 29%, tetraciclina em

7%. e furazolidona em 4%.136

Quando não há resposta ao tratamento inicial, recomenda-se o esquema quádruplo, baseado em drogas não prescritas anteriormente, devido á resistência antimicrobiana secundária, mas o ideal seria um esquema antimicrobiano baseado no estudo de resistência bacteriana através de cultura da bactéria e antibiograma.

Ao se prescrever a medicação antimicrobiana, é necessário ser bastante convincente, justificando a real necessidade, dispensando mais tempo do que é normalmente dispensado ao se prescrever uma medicação antimicrobiana, pois o doente precisa estar bastante motivado para aderir a um tratamento com múltiplas drogas, de alto custo, de efeitos colaterais e que não devem ser suspensos mesmo com as reações colaterais transitórias.138 O grau de aderência ao tratamento, possui importante papel na taxa de erradicação. Talvez a associação de determinados fatores como: cepas diferentes, resistência a drogas e não aderência sejam determinantes na condição atual do insucesso da erradicação do H.pylori no nosso meio, que difere da observada em adult os e crianças de países desenvolvidos.

O surgimento de cepas resistente aos antimicrobianos tem causado falha no tratamento, por isso o desenvolvimento de vacina é uma das atitudes aceitáveis para a prevenção de doenças relacionadas á infecção por H.pylori, incluindo câncer gástrico e doença ulcerosa péptica. Atualmente a aplicação profilática e terapêutica da vacina tem sido demonstrada em estudos fase I em modelos animais.139,140 Principalmente nos países em desenvolvimento, para a sua aplicação em massa, torna-se importante observar a relação custo-benefício, pois apesar da alta prevalência da infecção por H.pylori, a evolução para estas doenças ocorre apenas em uma minoria de pacientes infectados. Nas áreas de alta incidência, a população alvo da vacinação devem ser as crianças. A vacina ideal deve ser segura e bem tolerada, mesmo por lactentes, e deve prevenir ou reduzir a taxa de infecção gástrica em pelo menos mais de 50% dos vacinados.141

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Xia HHX, Talley NJ. Natural acquisition and spontaneous elimination of Helicobacter pylori infection: Clinical Implications. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1780- 87.
2. Miyazaki M, Kato M, Takata T, Une H. Intrafamilial transmission of Helicobacter pylori: the association between a parent and an offspring with respect to the presence of anti-CagA antibody. *J Infect Dis* 2002; 8: 70-5.
3. Malaty H, Logan N, Graham D et al. Helicobacter pylori infection in preschool and school-aged minority children. Effect of socioeconomic indicators and breast feeding practices. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1387-92.
4. Staat MA; Kruszon-Moran D; Mcquillan GM et al. A population-based serologic survey of Helicobacter pylori infection in children and adolescents in the United States. *J Infect Dis* 1996; 174:1120-3.
5. Ernst PB, Gold BD. Helicobacter pylori in childhood: new insights into the immunopathogenesis of gastric disease and implications for managing infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28:462-73.
6. Lindkvist P, Asrat D, Nilsson I et al. Age at acquisition of Helicobacter pylori infection: Comparison of a high and a low prevalence country. *Scand J Infect Dis* 1996; 28:181-4.
7. Holcombe C, Tsimiri S, Eldridge J, Jones DM. Prevalence of antibody to Helicobacter pylori in children in northern Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1993; 87:19-21.
8. Hopkins RJ, Vial PA, Ferreccio C et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in Chile: Vegetables may serve as one route of transmission. *J Infect Dis* 1993; 168:222- 6.
9. Oliveira AMR, Queiroz DMM, Rocha GA, Mendes EN- Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in children of low socio-economic level in Belo Horizonte, Brazil. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2201-4.
10. Olmos JA, Higa R, Rios H et al. Association between subjects with dyspeptic symptoms and Helicobacter pylori infection: Epidemiologic study conducted at 16 centers in Argentina. *Gastroenterology* 1998; 114: A:1016.
11. Klein PD, Gilman RH, Leon-Barua R et al. The epidemiology of Helicobacter pylori in Peruvian children between 6 and 30 months of age. *Am J Gastroenterol* 1994; 12:2196-200.
12. Dehesa M, Robles-Díaz G, García M et al. Seroepidemiology of Helicobacter pylori in Mexico. *Gastroenterology* 1993; 104(suppl 2):A65.

13. Portorreal ACM, Kawakami E. Soroprevalência da infecção por *Helicobacter pylori* (H.pylori) em crianças de baixo nível socioeconômico na cidade de São Paulo, Brasil. In: X Congresso Brasileiro de Gastroenterologia Pediátrica, Brasília, 2001. Abstract book.
14. Oliveira AMR, Rocha GA, Queiroz DMM et al. Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in 157 children from different age groups with and without duodenal ulcer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28:157-61.
15. Souto FJ, Fontes CT, Rocha GA et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a rural area of the state of Mato Grosso, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998; 97:171-4.
16. Mitchell HM; Li YY; Ho PJ. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Southern China: Identification of early childhood as the critical period of acquisition. *J Infect Dis* 1992; 166:149-53.
17. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:45-51.
18. Malaty HM; Graham DY; Wattigney WA et al. Natural history of *Helicobacter pylori* infection in childhood: 12 years follow-up cohort study in a bi-racial community. *Clin Infect Dis* 1999; 28:279-82.
19. Blaser MJ; Chyou PH; Nomura A. Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer, and duodenal ulcer risk. *Cancer Res* 1995; 5:562-5.
20. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325:1132-6.
21. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325:1127-31.
22. Forman D, Newell DG, Vandersteen DP et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991; 302:1302-5.
23. International Agency for research on Cancer. Anonymous live flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61:1-241.
24. Holcombe C. H pylori: The African enigma. *Gut* 1992; 33:429-31.
25. Watanabe T, Tada M, Nagai H et al. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998; 115:642-8.
26. Honda S, Fujioka T, Tokieda M et al. Development of *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinoma in mongolian gerbils. *Cancer Res* 1998; 58:4255-9.
27. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process - First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735-40.
28. Villako K, Kekki M, Maaros HI et al. Chronic gastritis: progression of inflammation and atrophy in a six-year endoscopic follow-up of a random sample of 142 Estonian urban subjects. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991; 186:135-41.
29. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996; 335:242-9., 1996
30. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784-9.
31. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:720-41.
32. Censini S, Lang C, Xiang Z et al. Cag, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I -specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:14648-53.
33. Covacci A, Falkow S, Berg DE, Rappuoli R. Did the inheritance of a pathogenicity island modify the virulence of *Helicobacter pylori*? *Trends Microbiol* 1997; 5:205-8.
34. Covacci A, Censini S, Bugnoli M et al. Molecular characterization of the 128kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:5791-5.
35. Evans DG, Queiroz DMM, Mendes EM, Evans Jr DJ. *Helicobacter pylori* cagA status and s and m alleles of vacA in isolates from individuals with a variety of H.pylori- associated gastric diseases. *J Clin Microbiol* 1998; 36:3435-7.
36. Queiroz DMM, Rocha GA, Mendes EM et al. Differences in distribution and severity of *Helicobacter pylori* gastritis in children and adults with duodenal ulcer disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12:178-81.



37. Queiroz DM; Mendes EN; Carvalho AS et al. Factors associated with *Helicobacter pylori* infection by a cagA-positive strain in children. *J Infect Dis* 2000; 181:626-30.
38. Oderda G, Figura N, Bayeli PF et al. Serologic IgG recognition of *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated protein, peptic ulcer and gastroduodenal pathology in childhood. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5:695-9.
39. Husson M-O, Gottrand F, Vachee A et al. Importance in diagnosis of gastritis of detection by PCR of the cagA gene in *Helicobacter pylori* strains isolated from children. *J Clin Microbiol* 1995; 33:3300-3.
40. Mitchell HM, Hazell SL, Bohane TD et al. The prevalence of antibody to CagA in children is not a marker for specific disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28:71-5.
41. Loeb M, Jayaratne P, Jones N et al. Lack of correlation between vacuolating cyto toxin activity, cagA gene in *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:653-6.
42. Miehke S, Kibler K, Kim JG et al. Allelic variation in the cagA gene of *Helicobacter pylori* obtained from Korea compared to the United States. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1322-5.
43. Pan ZJ, Van der Hulst RW, Feller M et al. Equally high prevalences of infection with cagA-positive *Helicobacter pylori* in Chinese patients with peptic ulcer disease and those with chronic gastritis-associated dyspepsia. *J Clin Microbiol* 1997; 35:1344-7.
44. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968; 40:43-68.
45. Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: Epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986; 8:1-27.
46. El Omar EM, Carrington M, Chow WH et al. Interleukin-1 association with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404:398-402.
47. Ramon JM, Serra L, Cerco C et al. Dietary factors and gastric cancer risk. A case-control study in Spain. *Cancer* 1993; 71:1731-5.
48. Neuget AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23:281-91.
49. Weisburger JH, Marquardt H, Mower HF et al. Inhibition of carcinogenesis: vitamin C and the prevention of gastric cancer. *Prev Med* 1980; 9:352-61.
50. Crabtree JE, Covacci A, Farmery SM et al. *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with cagA-positive phenotype. *J Clin Pathol* 1995, 48:41-5.
51. Parsonet J, Friedman GD, Orentreich N, Vovelman H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 40:297-301.
52. Rudi J, Kolb C, Maiwald M et al. Serum antibodies against *Helicobacter pylori* proteins VacA and CagA are associated with increased risk of gastric adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 1997; 42:1652-9.
53. Mitchell HM, Hazell SL, Hu PJ et al. Serological response to specific *Helicobacter pylori* antigens: antibody against CagA antigen is not predictive of gastric cancer in a developing country. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1785-8.
54. Pérez-Pérez GI, Bhat N, Gaensbauer J et al. Country-specific constancy by age in cagA+ proportion of *Helicobacter pylori* infections. *Int J Cancer* 1997, 72:453-6.
55. Shimoyama T, Fukuda S, Tanaka M et al. High prevalence of the CagA-positive *Helicobacter pylori* strains in Japanese asymptomatic patients and gastric cancer patients. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:465-8.
56. Azuma T, Ito S, Sato F et al. The role of the HLA-DQA1 gene in resistance to atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma induced by *Helicobacter pylori* infection. *Cancer* 1998; 82:1013-8.
57. Yu J, Ebert MP, Miehke S et al. Alpha-catennin expression is decreased in human gastric cancers and in the gastric mucosa of first degree relatives. *Gut* 2000; 46:639-44.
58. Ebert MO, Yu J, Miehke S et al. Expression of transforming growth factor beta-1 in gastric cancer and in the gastric mucosa of first-degree relatives of patients with gastric cancer. *Br J Cancer* 2000; 82:1795-800.
59. Kato S, Onda M, Yamada S et al. Association of the interleukin-1 beta genetic polymorphism and gastric cancer risk in Japanese. *J Gastroenterol* 2001; 36:696-9.
60. Imrie C; Rowland M; Bourke B; Drumm B. Is *Helicobacter pylori* infection in childhood a risk factor for gastric cancer? *Pediatrics* 2001; 107:373-80.
61. Parsonnet J; Harris RA; Hack HM; Owens DK. Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *Lancet* 1996; 348:150-4.

62. Leung WK, Sung JJ. Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1209-16.
63. Gail MH, You WC, Chang YS et al. Factorial trial of three interventions to reduce the progression of precancerous gastric lesions in Shandong, China: design issues and initial data. *Controlled Clin Trials* 1998; 19: 352-69.
64. Lambert R. Mass screening programs in Japan: what can we learn in the West? *Endoscopy* 1998; 30: 721-3.
65. Lorens P. Gastric cancer mass survey in Chile. *Sem Surg Oncol* 1991; 7: 339-43.
66. Pisani P, Oliver WE, Parkin DM et al. Case-control study of gastric cancer screening in Venezuela. *Br J Cancer* 1994; 69: 1102-5.
67. Chiba N, Thomson AB, Sinclair P. From bench to bedside to bug: an update of clinically relevant advances in the care of persons with *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 188-98.
68. Deckelbaum BJ, Roy CC, Lussier-Lazaroff J et al. Peptic ulcer disease: a Clinical study in 73 children. *Can Med Assoc J* 1974; 111: 225.
69. Drumm B, Rhoads JM, Stringer DA et al. Peptic ulcer disease in children: etiology, clinical findings and clinical course. *Pediatrics* 1988; 82: 410.
70. Murphy MS, Eastham EJ, Jimenez M et al. Duodenal ulceration: Review of 110 cases. *Arch Dis Child* 1987; 62: 544.
71. Puri P, Boyd E, Blake N, Guiney EJ. Duodenal ulcer in childhood: a continuing disease in adult life. *J Pediatr Surg* 1978; 13: 525.
72. Hassall E & Dimmick JE. Unique features of *Helicobacter pylori* disease in children. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 417.
73. Yeung CK, Fu KH, Yuen KY et al. *Helicobacter pylori* and associated duodenal ulcer. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1212.
74. Dohil R; Hassal E; Jevon G et al. Gastritis and Gastropathy of Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 378-94.
75. Sainz R, Borda F, Dominguez E, Gisbert JP Y Grupo Conferencia Española de Consenso. Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 777-784.
76. Macarthur C. *Helicobacter pylori* infection and childhood recurrent abdominal pain: lack of evidence for a cause-end-effect relationship. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 607- 10.
77. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 207-13.
78. Gold BD, Colletti RB, Abbott M et al. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 490-7.
79. Sherman P, Hassal E, Hunt RH et al. Canadian *Helicobacter* Study Group Consensus Conference on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 553-9.
80. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia: omeprazole plus clarithromycin and amoxicillin effect one year after treatment (OCAY) study group. *N England J Med* 1998; 339: 1875-81.
81. McCol K, Murray L, El-Omar E et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1869-74.
82. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomized double blind placebo controlled trial with 12 months follow up. The Optimal Regimen Cures *Helicobacter* Induced Dyspepsia (ORCHID) study group. *BMJ* 1999; 318: 833-7.
83. Moayyedi P, Soo S, Deeks J et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *BMJ* 2000, 321: 659- 64.
84. Fuchs CS & Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 32-41.
85. Buckley M & O'Morain CA. Prevalence of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 53-8.
86. Loffeld RJLF, Stobberingh E, Flendrig JA et al. Presence of *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia revealing normal antral histological characteristics. *Digestion* 1990, 47: 29-34.

87. Kalach N, Raymond J, Benhamou PH et al. Managing intrafamilial dissemination of *Helicobacter pylori* gastric infection improves eradication rates in children (Letter). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 356.
88. Oderda G, Ponzetto A, Boero M et al. Family treatment of symptomatic children with *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29:509-14.
89. Barabino A, Dufour C, Marino CE et al. Unexplained refractory iron-deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastric infection in children: Further clinical evidence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 116-9.
90. Marignani M, Angeletti S, Bordi C et al. Reversal of long-standing iron deficiency anemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:617-22.
91. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH. Classification and grading of gastritis: the update Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1994; 20:1161-81.
92. Peura D. *Helicobacter pylori*: rational management options. *Am J Med* 1998; 105:424-30.
93. Huang JQ & Hunt RH- The importance of clarithromycin dose in the management of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of triple therapies with a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin or metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:719-29.
94. Harris A. Current regimens for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Br Med Bull* 1998; 54:195-205.
95. Uc A, Chong SKF. Treatment of *Helicobacter pylori* gastritis improves dyspeptic symptoms in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:281-5.
96. Oderda G, Rapa A, Bona G. A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication treatment schedules in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(Suppl)59-66. Oderda G, Cadranet S, Drumm B, Koletzki S. Announcing the creation of the pediatric European register for treatment of *Helicobacter pylori* (PERTH). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33:526-7.
97. Rowland M, Imrie C, Bourke B, Drumm B. How should *Helicobacter pylori* infected children be managed? *Gut* 1999; 45:1336-9.
98. The European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41:8-13.
99. Gottrand F, Kalach N, Spyckerelle C et al. Omeprazole combined with amoxicillin and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori* in children with gastritis: a prospective randomized double-blind trial. *J Pediatr* 2001; 139:664-8.
100. Kawakami E, Ogata SK, Portorreal ACM et al. Triple therapy with clarithromycin, amoxicillin and omeprazole for *Helicobacter pylori* eradication in children and adolescents. *Arq Gastroenterol* 2001; 38:203-6.
101. Kawakami E, Machado RS, Scussiato ML et al. Esquema tríplice com Furazolidona, Omeprazol e Claritromicina para erradicação de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) em crianças e adolescentes. In: V Semana Brasileira do Aparelho Digestivo, Rio de Janeiro, 2002. Abstract book.
102. Dani R, Queiroz DMM, Dias MGM et al. Omeprazole, clarithromycin and furazolidone for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1647-52.
103. Tirén U, Sandstedt B, Finkel Y. *Helicobacter pylori* gastritis in children: efficacy of 2 weeks of treatment with clarithromycin, amoxicillin and omeprazole. *Acta Paediatr* 1999; 88:166-8.
104. Behrens R, Lang T, Keller KM. Dual versus triple therapy of *Helicobacter pylori* infection: results of a multicentre trial. *Arch Dis Child* 1999; 81:68-70.
105. Van der Hulst RW, Weel JF, Verheul SB et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection with low and high dose omeprazole combined with amoxicillin and the effect of early retreatment: a prospective randomised double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:165-71.
106. Unge P. What other regimens are under investigation to treat *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterology* 1997; 113(Suppl6):S131-48.
107. Lind T, Mégraud F, Unge P et al. The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. *Gastroenterology* 1999; 116:248-53.
108. Peitz U, Hackelsberger A, Malfertheiner P. A practical approach to patients with refractory *Helicobacter pylori* infection, or who are re-infected after standard therapy. *Drugs* 1999; 57:905-20.
109. Deltente M, Geboes K, Ectors N et al. The 1998 national Belgian consensus meeting on *H. PYLORI*-related diseases: an extensive summary. The *H. PYLORI* Belgian contact group organized in CHU Brugmann, Brussels. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61:299-302.

110. Van Doorn LJ, Schneeberger PM, Nouhan N et al. Importance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA status for the efficacy of antibiotic treatment. *Gut* 2000; 46:321-6.
111. Broutet N, Marais A, Lamouliatte H et al. CagA status and eradication treatment outcome of anti-*Helicobacter pylori* triple therapies in patients with non-ulcer dyspepsia. *J Clin Microbiol* 2001; 39:1319-22.
112. Dette GA & Knothe H. Kinetics of erythromycin uptake and release by human lymphocytes and polymorphonuclear leucocytes. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18:73- 82.
113. Queiroz DMM, Dani R, Silva LD et al. Factors associated with treatment failure of *Helicobacter pylori* infection in a developing country. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35:315- 20.
114. Matsuoka M, Yoshida Y, Hayakawa K et al. Simultaneous colonisation of *Helicobacter pylori* with and without mutations in the 23Sr RNA gene in patients with no history of clarithromycin exposure. *Gut* 1999; 45:503-507.
115. Wang GE, Wilsoo TJM, Jiang Q, Taylor DE. Spontaneous mutations that confer antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:727- 33.
116. Jaup BH, Brandberg A, Stenquist B et al. Antibiotic resistance among strains of *Helicobacter pylori* in Gothenburg. *Bacteria resistant to metronidazole. Lakartidnigen* 1998; 95:279-81.
117. Adamek RJ, Suerbaum S, Pfaffenbach B et al. Primary and acquired *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin, metronidazole and amoxicillin-influence on treatment outcome. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:386-9.
118. Van Zwet AA, Vandenbroucke-Grauls CM, Thijs JC et al. Stable Amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori* (letter). *Lancet* 1998; 352:1599.
119. Megraud F, Lehn N, Lind T et al. The MACH 2 Study. *Helicobacter pylori* resistance to antimicrobial agents and its influence on clinical outcome. *Gastroenterology* 1997, 112:A1622 (Abstract).
120. Xia HK, Buckley M, Keane CT, O'Morain CA. Clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*: prevalence in untreated dyspeptic patients and stability in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37:473-81.
121. Pilotto A, Leandro G, Franceschi M et al. The effect of antibiotic resistance on the outcome of three 1-week triple therapies against *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:667-76.
122. Megraud F. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection. *Br Med Bull* 1998; 54:207-16.
123. Bontems P, Devaster JM, Corvaglia L et al. Twelve year observation of primary and secondary antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains in children. *Pediatr Inf Dis* 2001; 20:1033-8.
124. Kalach N, Bergeret M, Benhamou P et al. High levels of resistance to metronidazole and clarithromycin in *Helicobacter pylori* strains in children. *J Clin Microbiol* 2001; 39:394-7.
125. Megraud F. Rationale for the choice of antibiotics for eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol* 1995; 7:49-54.
126. Wolle K, Nilius M, Muller WA et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to several antimicrobial agents in a region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998, 17:519-21.
127. Miyaji H, Azuma T, Ito S et al. Susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates to metronidazole, clarithromycin and amoxicillin in vitro and in clinical treatment in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:1131-6.
128. Morton D, Ahmed R, Alley R et al. *Helicobacter pylori* antimicrobial susceptibilities: A tale of two cities. *Gastroenterology* 1998; 114:A954-5 (abstract).
129. Lopez-Brea M, Domingo D, Sanchez I et al. Evolution of resistance to metronidazole and clarithromycin in *Helicobacter pylori* clinical isolates from Spain. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:279-81.
130. Weissfeld AS, Simmons DE, Vance PH et al. In vitro susceptibility of pre-treatment isolates of *Helicobacter pylori* from two multicenter United States clinical trials. *Gastroenterology* 1996; 110:A295(abstract).
131. Van der Wouden EJ, Van Zwet AA, Thijs JC et al. Rapid increase in the prevalence of metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* in the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 1997; 3:385-9.
132. Banavala N, Davies GR, Abdi Y et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* metronidazole resistance in migrants to east London: relation with previous nitroimidazole exposure and gastroduodenal disease. *Gut* 1994; 35:1562-6.
133. Reddy R, Osato M, Gutierrez O et al. Metronidazole resistance is high in Korea and Colombia and appears to be rapidly increasing in the US. *Gastroenterology* 1996, 110:A238(abstract).

134. Wu H, Shi XD, Wang HY, Liu JX. Resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole, tetracycline and amoxicillin. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 121 -3.
135. Mendonça S, Eccissato C, Sartori MS et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline, and furazolidone in Brazil. *Helicobacter* 2000; 5: 79-83.
136. Queiroz DMM, Coimbra RS, Mendes EN et al. Metronidazole resistant *Helicobacter pylori* in a developing country. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 322-3.
137. Bocr WA. How to Achieve a near 100% cure rate for H. Pylori infection in Peptic Ulcer Patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 313.
138. Vyas SP, Sihorkar V. Exploring novel vaccines against *Helicobacter pylori*: protective and therapeutic immunization. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 259-72.
139. Rino R, Duccio B, Samuele P et al. New strategies for the prevention and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2002; 11: 1127- 38.
140. Coelho LGV, Leon-Barua R, Quigley EMM et al. Latin-American Consensus conference on *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2688 -91.

---

Trabajos Distinguidos, Serie Gastroenterología, integra el Programa SIIC-Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE) de Educación Médica Continuada