

Expertos Invitados

● EVALUACION DE METODOS DIAGNOSTICOS DE LA INFECCION DEL TRACTO URINARIO EN EL LACTANTE

Dr. Javier Benito Fernández

Columnista Experto de SIIC

Médico Pediatra, Especializado en Pediatría de Urgencias, Jefe de la Sección de Urgencias de Pediatría, Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España



en colaboración con el doctor Santiago Mintegui Raso, Médico Pediatra, Especializado en Pediatría de Urgencias, Médico Adjunto de Urgencias de Pediatría, Hospital de Cruces

Institucion: Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

INTRODUCCION

El diagnóstico de sospecha de infección del tracto urinario (ITU), en el lactante febril, se establece habitualmente por la presencia de alteraciones del sedimento urinario, presencia de leucocitos y gérmenes. El método ideal para realizar el sedimento urinario es el análisis de orina fresca sin centrifugar en un hemocitómetro, realizando el recuento de leucocitos por mm^3 y llevando a cabo la tinción de Gram para visualizar gérmenes (1). Este método es muy laborioso y requiere personal calificado, que no está al alcance de muchos centros y ni disponible todos los momentos del día. Las tiras reactivas (TR), para la detección de nitritos y leucocitos (esterasa leucocitaria), son el método más rápido y asequible para el diagnóstico en urgencias, con resultados muy aceptables (2-4). A la vista de recientes investigaciones sobre el papel de la tinción de Gram dentro del estudio de los lactantes con sospecha de ITU (1,2,5), decidimos realizar un estudio combinando este último test con el método de sospecha diagnóstica practicado habitualmente en nuestro servicio de urgencias, es decir la TR.

PACIENTES, METODO Y RESULTADOS

El estudio se realizó de forma prospectiva en 175 niños con fiebre sin focalidad, con edades comprendidas entre 1 y 24 meses, utilizando como método de recogida de orina el sondaje uretral (SU). La edad media de los pacientes fue de 9.8 meses (mediana 8 meses), de los que 60 eran niños (34.3%) y 115 niñas (65.7%), con antecedentes personales de ITU y/o uropatía en 35 casos (20%). Tuvieron leucocituria en la TR 105 lactantes (60%) y nitrituria 43 (24.6%), el urocultivo resultó positivo en 87 pacientes (49.5%), y la tinción de Gram positiva en 70 de ellos (80.4%). El diagnóstico de ITU se estableció en 91 pacientes (51.9%); se hospitalizaron 74 con sospecha clínica de pielonefritis (81.3%). El test más sensible fue la leucocituria (90.8%) y el más específico la tinción de Gram (98.9%). Se destacó como prueba de mayor rendimiento global la suma de aplicar como método diagnóstico la leucocituria más la tinción de Gram: sensibilidad (S) 93.1%, especificidad (E) 98.4%, valor predictivo positivo (VPP) 98.5% y valor predictivo negativo (VPN) 92.5% (tabla I).

TABLA 1. Rendimiento de los tests diagnósticos (tira reactiva, tinción de Gram y combinación de ambos) para predecir el resultado del urocultivo.

TEST	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %
Leucocituria (L)	90,8	70,5	75,2	78,6
Nitrituria (N)	46	96,6	93	64,4
Gram (G)	80,5	98,9	98,6	83,7
L + N	86,4	98,4	97,4	90,9
L + G	93,1	98,4	98,5	92,5

En 75 pacientes en los que se pudo contrastar la orina recogida mediante bolsa perineal (BP) y la tomada por SU, se puso de manifiesto que la presencia de leucocituria no se confirmó en 19 casos (25.3%).

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Si bien es cierto que la presencia de leucocituria en la TR nos permite seleccionar un grupo de pacientes con mayor probabilidad de presentar una ITU, su baja especificidad (2-4) en nuestra serie (70.5%) es un obstáculo para su utilización como único test en la toma de decisiones tan importantes como el inicio de tratamiento antibiótico u hospitalización del paciente. Aunque la presencia de nitrituria mejora estos resultados, es un hallazgo muy poco constante. En nuestro estudio menos de la mitad de los niños con urocultivo positivo tenía nitrituria, y no puede utilizarse como método diagnóstico fiable para descartar o confirmar ITU. Por otro lado, el VPN y el VPP de la tinción de Gram (83.7% y 98.6% respectivamente) fueron superiores al resultado obtenido con la TR. El principal inconveniente de la tinción de Gram es que en la práctica clínica diaria es difícil y poco rentable aplicar la técnica como método diagnóstico inicial a la gran cantidad de lactantes con fiebre en los que estudiamos la orina para descartar ITU. Por este motivo, la detección de leucocituria mediante TR parece, por su sencillez y accesibilidad, ser el método de rastreo ideal para seleccionar qué pacientes podrían tener mayor riesgo de presentar ITU y, por lo tanto, en cuáles sería preciso analizar la orina con más detalle (tinción de Gram, urocultivo).

El método de recogida de orina en el lactante modifica de forma muy significativa la interpretación de los resultados del sedimento, TR y cultivo urinarios (3). En este estudio únicamente se incluyeron aquellos niños en los que se decidió realizar el SU como método para recoger una muestra de orina. La decisión de recoger la orina de esta manera se estableció valorando diferentes factores de riesgo que hicieron sospechar mayor probabilidad de ITU (edad, antecedentes urológicos y alteración de la TR en la orina recogida previamente por BP). Por este motivo, el porcentaje de niños con ITU fue muy alto, cerca del 50%. Salvo en los pacientes arriba citados (alto riesgo), el método inicial de recogida de orina en los lactantes con fiebre suele ser la BP. Este método es aceptable, con una sensibilidad para detectar un urocultivo positivo del 100% (3,4), siempre y cuando se confirmen por SU o punción suprapúbica (PS) los resultados patológicos del sedimento o cuando, aunque exista un sedimento o TR normal, se decida iniciar antibioticoterapia.

En resumen, dos aspectos se pueden destacar en el presente estudio:

- La utilización de la tira reactiva como método diagnóstico inicial en orina recogida por sondaje uretral es una buena alternativa para establecer la sospecha de ITU.
- La tinción de Gram en orina es un método diagnóstico de mayor rendimiento que la tira reactiva pero debe ser interpretado junto con los resultados de esta última.

ACTUALIZACION

Han pasado 2 años desde la finalización del estudio motivo de estos comentarios. Los pocos trabajos que se han publicado desde entonces sobre el rendimiento de la tinción de Gram en el diagnóstico de ITU en el lactante (6-8) han llegado a conclusiones semejantes. Nosotros hemos incluido, desde entonces, este test en la rutina diagnóstica de ITU en el lactante, pero siguiendo el esquema que proponíamos en la discusión y conclusiones del estudio (figura 1).

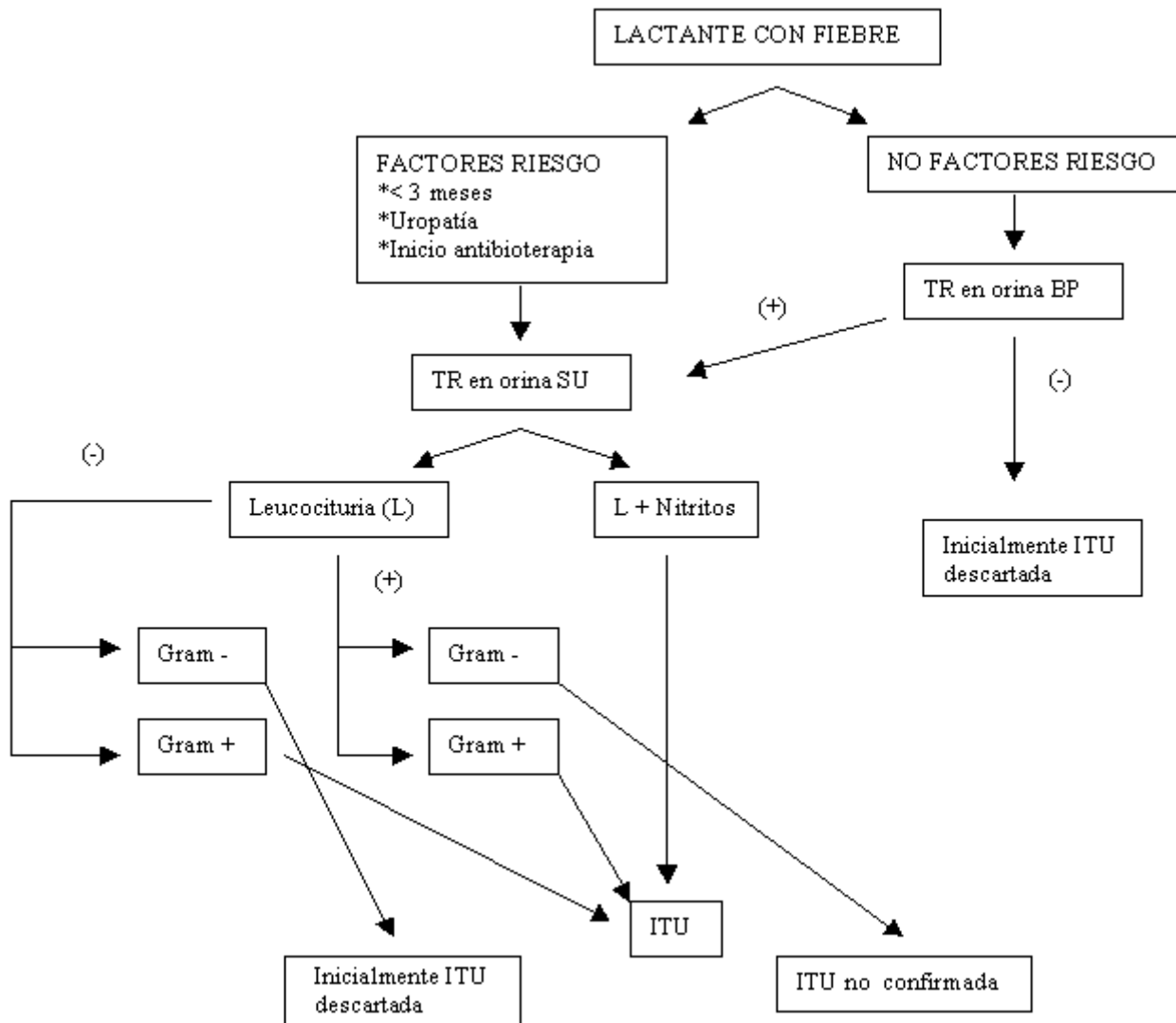


Figura 1. Esquema de diagnóstico de ITU en el lactante con fiebre. (TR: tira reactiva. BP: bolsa perineal. SU: sondaje uretral. ITU: infección del tracto urinario)

Aunque el test diagnóstico utilizado en urgencias tiene su importancia, para nosotros la clave está en el método de recogida de orina. Como ya han informado otros investigadores y nosotros hemos comprobado en este estudio y uno anterior (3,9,10), tanto los resultados de la TR como del urocultivo recogidos mediante BP tienen una tasa inaceptable de falsos positivos.

Con la inclusión del sondaje urinario (realizamos alrededor de 500 al año sin complicaciones de reseñar) hemos reducido el porcentaje de urocultivos informados como contaminados de un 5% a menos del 1% y el de urocultivos informados como positivos de un 30 a un 20%. Estos datos, junto a la obligación de comprobar los resultados alterados de la TR en BP mediante recogida de orina por SU, han hecho disminuir de forma sensible el número de lactantes diagnosticados y tratados de ITU.

En nuestra experiencia, existen aspectos técnicos importantes en la realización de la tinción de Gram. No todos los técnicos de laboratorio obtienen los mismos resultados con la técnica, lo que habla de la necesidad de cierto grado de experiencia con ella. En general, a menor experiencia mayor número de resultados falsos negativos. Esto es especialmente cierto en el lactante, ya que consideramos como resultado de cultivo positivo los recuentos de 50 a 100.000 col/ml. Esto condiciona que en el Gram se vea un menor número de gérmenes (menos de un germen por campo) y pueda ser informado como test negativo.

La tinción de Gram nos resulta de especial interés en aquellos niños en los que la decisión de continuar realizando tests diagnósticos en la investigación de la causa de la fiebre (LCR, Rx tórax, etc.) o decidir la hospitalización y/o inicio de antibioterapia depende en gran medida de la certeza en el diagnóstico de ITU. Por ejemplo, en un lactante de 2 meses de edad con fiebre, parámetros analíticos sanguíneos que orienten a infección bacteriana (leucocitosis, neutrofilia, proteína C reactiva o procalcitonina elevadas), aunque presente leucocituria en la TR, si en la tinción de Gram no hay gérmenes, es preciso continuar la investigación de la causa de su proceso para iniciar la antibioterapia más adecuada. En otras ocasiones, especialmente en los lactantes menores de 2 meses, la TR en orina puede ser negativa y sin embargo visualizarse gérmenes en el Gram, con las implicaciones diagnóstico-terapéuticas que este hallazgo conlleva. En definitiva, permanecen vigentes las conclusiones del estudio:

- Es importante una técnica de recogida fiable
- La tira reactiva es un buen método para establecer un diagnóstico inicial
- La tinción de Gram tiene mayor rendimiento para confirmar la sospecha diagnóstica

BIBLIOGRAFIA

1. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Panchansky L, Charron M. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr* 1994; 124: 513- 519.
2. Shaw KN, Gorelick MH. Urinary tract infection in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46 (6): 1111-1124.
3. Subcommittee on urinary tract infection. American Academy of Pediatrics. Practice parameter: The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999; 103: 843-853
4. Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: A meta- analysis. *Pediatrics* 1999; 104: e54
5. Lockhart GR, Lewander WJ, Cimini DM, Josephson SL, Linakis JG. Use of urinary gram stain for detection of urinary tract infection in infants. *An Emerg Med* 1995; 25: 31-35
6. Lin DS, Huang SH, Lin CC et al. Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of age. *Pediatrics* 2000; 105(2): E20.
7. Latorre C, Noguero M, Miraa A. Evaluation of dipstick for diagnosis of urinary tract infection in children and adults. *Med Clin* 2001; 111: 286-9.
8. Dayan PS, Bennet J, Best R et al. Test characteristics of the urine Gram stain in infants > 60 days of age with fever. *Pediatr Emerg Care* 2002; 18: 12-14.
9. Benito J, Sánchez J, Mintegui S, Montejo M. Infección urinaria en el lactante: Comprobación por punción suprapúbica del rendimiento del cultivo de orina obtenido por bolsa perineal. *An Esp Ped* 1996; 45: 149-152
10. Pollack CV, Pollack ES, Andrew ME. Suprapubic bladder aspiration versus urethral catheterization in ill infants: success, efficiency, and complication rates. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 225-230

● GRANULOMATOSIS LINFOMATOIDEA EN EDAD TEMPRANA

Ayla Güven

Columnista Experto de SIIC
Pediatra, Departamento de Pediatría, Gazi University Medical Faculty

Institucion: Gazi University Medical Faculty, Zeytinburnu, Estambul, Turquía

La granulomatosis linfomatoidea es una patología poco frecuente en niños y adolescentes; los individuos afectados presentan trastornos a nivel pulmonar, en el SNC o en la piel. Se trata de una enfermedad con mal pronóstico, que se agrava en los pacientes jóvenes.

La granulomatosis linfomatoidea es una forma poco conocida de vasculitis y granulomatosis, y sus características fueron descritas por Liebow^{1,2} en 1972; en la actualidad, todavía no se conoce su etiología. La enfermedad puede ser considerada tanto previa como posterior a un proceso maligno; dentro del 12% de los casos informados, algunos progresaron a linfoma, mientras que otros ya lo padecían con anterioridad a la aparición de la granulomatosis linfomatoidea.² Entre las teorías sobre su origen se incluye la presencia de linfoma de células T polimorfas, una proliferación activa de células T posteriores al timo, y un proceso reactivo frente a un estímulo antigénico viral.³ Esta patología se presenta principalmente en hombres adultos; la frecuencia de aparición es baja entre niños y adolescentes. En los estudios realizados hasta el momento, inclusive en los que contaron con mayor número de participantes, es poco común encontrar pacientes menores de 25 años. En los trabajos efectuados por Katzenstein y colaboradores,² 16 de los 152 pacientes con esta enfermedad presentaban menos de dicha edad, mientras que en los realizados por Beaty y colaboradores,⁴ se determinaron las características clínicas y dermatológicas de 20 pacientes, y sólo 3 eran niños o adolescentes; por otro lado, en el análisis llevado a cabo por Fauci y colaboradores,⁵ participaron 15 pacientes, de los que solamente 5 tenían menos de 25 años. Cabe mencionar que dentro de la literatura en idioma inglés, el paciente más joven contaba con 11 meses de vida.⁶ En el presente trabajo evaluamos las características clínicas, las determinaciones de laboratorio, el pronóstico y el tratamiento de pacientes jóvenes con granulomatosis linfomatoidea informados en la bibliografía en idioma inglés, y analizamos 16 casos en forma detallada (tabla 1).⁷⁻²³

[Tabla 1](#)

Del total de participantes, 9 eran hombres (relación hombre/mujer: 1.28/1); este índice fue similar al encontrado en pacientes adultos (relación hombre/mujer: 1.7/1).²

Los síntomas que se encontraron con más frecuencia entre los pacientes jóvenes fueron fiebre y tos (tabla 2).

TABLA 2. Signos y síntomas presentes en niños y pacientes jóvenes con granulomatosis linfomatoidea.

Signos y síntomas	%
Fiebre	50.0
Tos	37.5
Convulsiones	25.0
Pérdida de peso	18.7
Lesiones en la piel	18.7
Disnea	18.7
Dolor de cabeza	12.5
Malestar general	12.5
Detención en el crecimiento	12.5
Drenaje purulento en el oído	12.5

El compromiso pulmonar, característico en casi todos los pacientes adultos, se determinó en el 75% de los jóvenes (tabla 3). El 25% de los niños y adolescentes presentaron signos neurológicos como convulsiones, letargo, debilidad, torpeza, ataxia, inestabilidad al andar, parálisis de nervios craneales, pérdida de memoria y fragilidad emocional (casos 10, 14, 15, 17).

TABLA 3. Organos involucrados en niños y pacientes jóvenes con granulomatosis linfomatoidea.

Organo involucrado	%
Pulmón	75.0
Cerebro	43.7
Piel	31.2
Hígado	31.2
Bazo	25.0
Ganglios linfáticos	18.0
Laringe-tráquea	12.5
Columna vertebral	6.2
Glándula parótida	6.2

Cinco de los participantes evidenciaron anemia (casos 2, 3, 4, 11, 12), mientras que en 3 se detectó leucopenia o linfopenia (casos 3, 11, 15). Al realizar pruebas inmunológicas, se encontró hipogammaglobulinemia en los 6 individuos analizados (casos 2, 3, 5, 6, 8, 9); las pruebas de reacción inmune tipo IV, incluyendo la reacción de tuberculina, coccidiomicosis e histoplasmosis, fueron negativas en 3 pacientes (casos 3, 6, 8). En cuanto a las determinaciones de IgG, IgM e IgA, resultaron positivas contra antígeno nuclear y antígeno de cápside viral en quienes se analizó la serología frente al virus de Epstein Barr. Estos resultados muestran que tanto las funciones del sistema inmune humoral y celular como los agentes infecciosos deben ser buscados cuidadosamente en pacientes con granulomatosis linfomatoidea.

Las investigaciones radiológicas se basaron en los síntomas y signos de los pacientes (tabla 1);

entre las determinaciones realizadas más comúnmente se encuentra la obtención de imágenes craneales y torácicas. Se determinó infiltración pulmonar bilateral en 10 pacientes, lesiones nodulares en el pulmón en 3 (casos 7, 12, 14) y masa sólida pulmonar en uno (caso 4). También se practicó tomografía computada craneal o resonancia magnética en 6 pacientes con signos neurológicos: 3 mostraron lesiones craneales difusas o multifocales y masas sólidas, en 2 (casos 2 y 7) los resultados fueron normales, y el restante (caso 15) tenía atrofia cerebral. La resonancia magnética de la columna vertebral mostró lesión torácica 2-3 en el paciente número 14, mientras que no hubo información sobre la prueba diagnóstica en el caso 1.

La principal herramienta para el diagnóstico en todos los pacientes fue la realización de biopsia o autopsia. Se efectuaron biopsias a nivel pulmonar en 7 casos (41.7%), cerebral en 3 individuos, de piel en otros 4 participantes y sólo en uno a nivel laríngeo; en algunos pacientes se realizó de forma conjunta biopsia pulmonar y cerebral, mientras que en otros fue efectuada a nivel pulmonar y en la piel. En cuanto a la realización de autopsia, solamente se utilizó para efectuar el diagnóstico en un paciente. Los resultados histopatológicos de las biopsias pulmonares fueron similares, mostrando infiltración por linfocitos, por células plasmáticas y por grandes células modificadas, cuyos alvéolos habían desaparecido; además, se encontró infiltración linfática atípica, la cual formó nódulos irregulares y destruyó las paredes de las células sanguíneas. En cuanto a la biopsia de piel, se determinó vascularización de la epidermis profunda junto con infiltración mononuclear a nivel perivascular y en los vasos. Los marcadores de superficie celular de la infiltración atípica revelaron un fenotipo anómalo de células T, el cual fue CD3 positivo. Las biopsias cerebrales se efectuaron en 3 casos en los que se encontraron pequeños focos de necrosis con gliosis reactiva en el tejido que envuelve al cerebro.

El tratamiento en niños y pacientes jóvenes usualmente consiste en la administración de prednisona (75%), ciclofosfamida (56.2% y vincristina (31.2%), las mismas drogas empleadas para adultos. En 2 individuos se adicionó irradiación cerebral a la terapia, mientras que en uno se efectuó un trasplante alogénico de células precursoras de la médula.

El pronóstico de la granulomatosis linfomatoidea es extremadamente malo, con una tasa de supervivencia a los 3 años de 10% a 40% de los casos;² además, se considera un factor negativo si el paciente tiene menos de 25 años.² En los trabajos de Katzenstein,² 16 de los 152 participantes tenían menos de esa edad, y se produjo la muerte de 13 de ellos (81%). Con respecto a los estudios efectuados por Fauci y colaboradores,⁵ 5 de los 15 pacientes eran menores de 25 años y 3 murieron (60%), mientras que en los trabajos de Beaty y colaboradores,⁴ los autores informaron que de los 20 pacientes con esta patología, murió 1 de los 3 participantes de corta edad (33%). Con relación al estudio efectuado por nosotros, el análisis de los 16 jóvenes mostró que la mortalidad fue del 50%; además, se verificó remisión en 4 pacientes (25%), y uno de ellos fue tratado posteriormente por compromiso de la coroides. Por otra parte, un individuo presentó posteriormente linfoma de Hodgkin, mientras que en 2 participantes no pudo continuarse el seguimiento. En los trabajos de Fauci y colaboradores,⁵ se demostró que 8 de los 15 pacientes (53.33%) desarrollaron linfoma maligno, al igual que 18 individuos (12%) que intervinieron en los trabajos de Katzenstein.¹²

BIBLIOGRAFIA

1. Liebow AA, Carrington CRB, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 1972;3:457-558
2. Katzenstein A-L A, Carrington CB, Liebow AA. Lymphomatoid granulomatosis. A clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer* 1979;43:360-373
3. Jaffe ES, Wilson WH. Lymphomatoid granulomatosis: Pathogenesis, pathology and clinical implications. *Cancer Surveys* 1997;30:233-248
4. Beaty MW, Toro J, Sorbara L, Stern JB, Pittaluga S, Raffeld M, Wilson WH, Jaffe ES. Cutaneous lymphomatoid granulomatosis. Correlation of clinical and biological features. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:1111-1120
5. Fauci AS, Haynes BF, Costa J, Katz P, Wolff SM. Lymphomatoid granulomatosis. Prospective clinical and therapeutic experience over 10 years. *N Eng J Med* 1982;306:68-74
6. Rogers M, de-Launey J, Kemp A, Bishop A. Lymphomatoid papulosis in an 11-month-old infant. *Pediatr Dermatol* 1984;2:124-130
7. Lehman TJA, Church JA, Isaacs H. Lymphomatoid granulomatosis in a 13-month-old infant. *J Rheumatol* 1989;16:235-238
8. Whelan HT, Moore P. Central nervous system lymphomatoid granulomatosis. *Pediatr Neurosci* 1987;13:113-117
9. Karnak I, Ciftci AO, Talim B, Kale G, Senocak ME. Pulmonary lymphomatoid granulomatosis in a 4 year old. *J Pediatr Surg* 1999;34:103-1035
10. LeSueur BW, Ellsworth L, Bangert JL, Hansen RC. Lymphomatoid granulomatosis in a 4- year-old boy. *Pediatr Dermatol* 2000;17:369-372
11. Bekassy AN, Cameron R, Garwicz S, Laurin S, Wiebe T. Lymphomatoid granulomatosis during treatment of acute

- lymphoblastic leukemia in a 6-year old girl. Am J Pediatr Hematol Oncol 1985; Winter:377-380
12. Moertel CL, Carlson-Green B, Watterson J, Simonton SC. Lymphomatoid granulomatosis after childhood acute lymphoblastic leukemia: report of effective therapy. Pediatrics 2001;107:e82
 13. Shen SC, Heuser ET, Landing BH, Siegel SE, Cohen SR. Lymphomatoid granulomatosis-like lesions in a child with leukemia in remission. Hum Pathol 1981;12:276-280
 14. Pearson ADJ, Kirpalani H, Ashcroft T, Bain H, Craft AW. Lymphomatoid granulomatosis in a 10 year old boy. Br Med J 1983;286:1313-1314
 15. Pearson ADJ, Craft AW, Howe JM. Choroidal involvement in lymphomatoid granulomatosis. B J Ophthalmol 1991;75:688-689
 16. Paspala AB, Sundaram C, Purohit AK, Immaneni D. Exclusive CNS involvement by lymphomatoid granulomatosis in a 12-year-old boy: a case report. Surg Neurol 1999;51:258-260
 17. Ilowite NT, Flinger CL, Ochs HD, Brichacek B, Harada S, Haas JE, Purtilo DT, Wedgwood RJ. Pulmonary angitis with atypical lymphoreticular infiltrates in Wiskott-Aldrich Syndrome: possible relationship of Lymphomatoid granulomatosis and EBV infection. Clin Immunol Immunopathol 1986;41:479-484.
 18. Guven A, Baskin D. Lymphomatoid granulomatosis in a boy with long-term follow-up. Ped Hematol Oncol 2001;18:377-382
 19. Herdershee D, Troost D, de Visser M, Neve AJ. Lymphomatoid granulomatosis: clinical and histopathological report of a patient presenting with spinal cord involvement. J Neurol 1988;235:432-434
 20. Prapphal N, Limudomporn S, Watana D, Yenrudee S, Viravaidya D, Chomdej S, Cutchavaree A. Lymphomatoid granulomatosis with upper airway obstruction: a case report. J Med Assoc Thai 1991;74:526-530
 21. Amin SN, Gibbons CM, Lovell CR, MacLeod TIF, Moss TH, Maddison PJ. A case of lymphomatoid granulomatosis with a protracted course and prominent CNS involvement. B J Rheumatol 1989;28:77-89
 22. Tawfik NH, Magro CMJ, Crowson AN, Maxwell I. Lymphomatoid granulomatosis presenting as a solitary cutaneous lesion. Int J Dermatol 1994;33:188-189
 23. Kleinschmidt-DeMasters BK, Filley CM, Bitter MA. Central nervous system angiocentric, angiodestructive T-cell lymphoma (Lymphomatoid granulomatosis). Surg Neurol 1992;37:130-137

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



Elisabete Kawakami

Columnista Experto de SIIC
 Professora Adjunto e Vice-Chefe da Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. Responsável pelo Serviço de Endoscopia Pediátrica do Hospital São Paulo.

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

Introdução

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.¹

Erradicação natural da infecção vem ocorrendo em países desenvolvidos. Melhores condições socioeconômicas 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.² 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.³ Na América do Norte, a prevalência entre afro-americano, asiático-americano e hispânicos é semelhante a prevalência nos países de origem.⁴

Atinge cerca de 50% da população mundial,⁵ mas apesar da baixa prevalência nos países desenvolvidos, pode alcançar taxas de até 90% nos países em desenvolvimento.⁶⁻⁹ Na América Latina, a prevalência varia de 30 a 90% dependendo das condições sócio-econômicas da população avaliada.⁸⁻¹² 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 em países em desenvolvimento.⁶⁻⁹ No Brasil, estudos de soroprevalência da infecção por *H.pylori* em centros metropolitanos (São Paulo,¹³ Belo Horizonte¹⁴) 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.¹⁵ 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.¹⁶⁻¹⁸ 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.¹⁹ 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.²⁰⁻²² Em 1994, a OMS classificou a bactéria como carcinógeno tipo I.²³ Entretanto em certas populações onde a prevalência da infecção é alta, esta associação não é facilmente demonstrada, como na África (enigma africano).²⁴ O desenvolvimento de atrofia gástrica, metaplasia intestinal e adenocarcinoma invasivo no estômago de gerbo infectado com *H.pylori* reforça esta relação.^{25,26} 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.^{27,28}

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.^{29,30} Há evidência de que a presença do *H.pylori* é um fator essencial na doença ulcerosa péptica.³¹ 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.³²⁻³⁶ Estudo em nosso país mostra que 100% das crianças com úlcera duodenal apresentavam cepas CagA+ comparadas com 62,3% do grupo controle ($p=0,00007$),³⁷ mas há controvérsia na presença de CagA e úlcera duodenal em crianças.³⁸⁻⁴¹ 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.^{42,43}

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,⁴⁴ principalmente para aqueles indivíduos de baixo nível socioeconômico, com o dobro de risco em relação a um nível mais elevado.⁴⁵ A etiopatogenia do câncer gástrico no entanto é multifatorial, fatores relacionados com o genótipo de hospedeiro⁴⁶ 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.^{47,48} Ao contrário, maior ingestão de frutas frescas e vegetais (antioxidantes tal como Vitamina C e beta-caroteno), parecem estar inversamente relacionadas com câncer gástrico.⁴⁷⁻⁴⁹

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.⁵⁰ Cepas que produzem a proteína CagA estão associadas a maior risco de carcinoma gástrico,^{19,51,52} mas outros autores não confirmam esta associação.⁵³⁻⁵⁵ 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.⁵⁶ A produção de interleucina-1beta está associada a risco aumentado de hipocloridria induzida pelo *H.pylori* e o desenvolvimento de carcinoma gástrico.⁴⁶ 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.⁵⁷⁻⁵⁹ 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,⁶⁰ 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.⁶¹ 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.⁶² Estudos estão sendo realizados para prevenir o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico e linfoma gástrico.⁶³ 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.⁶⁴⁻⁶⁶

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.⁶⁷ Em crianças, a doença péptica ulcerosa é pouco frequente, com uma incidência de 5 a 7 crianças ao ano⁶⁸⁻⁷¹ e praticamente todas as úlceras são duodenais, sendo raras as úlceras gástricas na criança.⁷²⁻⁷⁴ 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. Deve-se erradicar o *H.pylori* na duodenite erosiva à semelhança da doença ulcerosa duodenal.⁷⁵

A evidência da relação epidemiológica entre dor abdominal crônica recorrente e *H.pylori* é limitada a poucos estudos epidemiológicos,⁷⁶ 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,⁷⁷ norte-americana,⁷⁸ e canadense⁷⁹ 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.⁸⁰⁻⁸² Estudo recente de metanálise realizada por Moayyedi et al.⁸³ 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, apresentam risco 3 vezes maior de evoluir para doença gástrica maligna.⁸⁴ 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.^{85,86}

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^{87,88} 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*.^{89,90}

Apesar de raro em crianças, a evidência de linfoma MALT associado á 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 melhora rem. 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.⁷⁴ 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.⁹¹

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.⁹² 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,⁹³ 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 considerase efetivo o tratamento que obtêm erradicação em pelo menos 80% dos pacientes tratados.⁹⁴ Apesar da crença de que as drogas para tratamento eficiente em adultos, também o serão em pacientes pediátricos, são neces sários 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.⁹⁵ Oderda et al.⁹⁶ 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 vari adas 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 diferen tes esquemas com a finalidade de se chegar a um consenso a respeito do tratamento.⁹⁷ No momento, o tratamento recomendado consiste de três medicamentos administrados em duas tomadas diárias por 1 ou 2 semanas.^{98,99} Nos países desenvolvidos recomenda-se como tratamento inicial, esquema tríplice contendo dois dos seguintes antib ióticos: claritromicina, amoxicilina ou metronidazol associado a inibidor da bomba de prótons. Estudo duplo-cego com terapia tríplice contendo amoxicilina, claritromicina e omeprazol por uma semana, comparado com terapia dupla com claritromicina e amoxic ilina apresentou erradicação em 75% e 9,4% respectivamente.¹⁰⁰ Estudo aberto em nosso serviço com o mesmo esquema tríplice, apresentou eficácia menor, 50% e 73%, utilizando o mesmo esquema durante 7 e 10 dias, respectivamente.¹⁰¹ A associação de novo esquema tríplice (claritromicina, furazolidona e inibidor da bomba de prótons - 7 dias) tem mostrado melhor índice de erradicação,¹⁰² dado já comprovado em pacientes adultos de nosso país.¹⁰³ 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^{98,104} parecem ser mais eficazes em crianças de países em desenvolvimento.¹⁰¹ A associação de antimicrobianos tende a diminuir o desenvolvimento de resistência a claritromicina e ao metronidazol,⁹³ apesar de apresentar ma is efeitos colaterais (mal-estar, náusea, diarréia, 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.¹⁰⁵

A falha no tratamento inicial de erradicação do *H.pylori* não é incomum, atingindo cerca de 10-20%

dos pacientes tratados.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Esta falha tem sido associada a fatores como aderência ao tratamento ou às características próprias do *H. pylori* como resistência bacteriana e à capacidade do *H. pylori* em se aderir ao epitélio gástrico, abaixo da camada de muco, dificultando o acesso das drogas antimicrobianas.^{94,109,110} 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.^{111,112}

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,¹¹³ mas Queiroz et al.¹¹⁴ 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 quádruplo¹¹⁵ e pode ser devido a mutação espontânea do *H. pylori*, demonstrada "in vitro" por Wang et al.¹¹⁶

Resistência a amoxicilina tem sido relatada em cerca de 0,3 a 6%.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Resistência a claritromicina varia de 5 a 15%, em estudos europeus^{118,120-123} 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,¹²⁴ o que pode diminuir a eficácia terapêutica dos antibióticos no tratamento do *H. pylori*.¹²¹ No entanto, estudo francês não mostrou aumento na resistência a claritromicina e metronidazol durante o período de 5 anos (1994-1999).¹²⁵

A resistência aos nitroimidazólicos causa um aumento na taxa de insucesso de erradicação em esquema baseado no metronidazol. É mais comum em países em desenvolvimento (40-98%), mas mesmo em países desenvolvidos tem se observado aumento nas cepas com resistência¹²⁶⁻¹³²

chegando a taxas de 10-45% nos EUA e Europa¹²⁰⁻¹²³ sendo maiores em mulheres devido ao uso generalizado em infecções genitais e provavelmente ao uso em doença diarreica e parasitoses.^{129,133,134} No Brasil, dois estudos mostraram resistência ao metronidazol em 48%¹³⁵ e 64% dos pacientes adultos.¹³⁷ 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 à 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 adultos 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 à 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-Diaz G, Garcia 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 cytotoxin 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. Neugut 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. Parsonnet 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 Fet 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; Hassall 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, Hassall 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. McColl 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 amoxycillin 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, Cadranel S, Drumm B, Koletzki S. Announcing the creation of the pediatric European register for treatment of *Helicobacter pylori* (PERTH). *J Ped 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 Maastrich 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 Pediatr* 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; M3graud 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. Deltre 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, Wilsoon 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 Gothernburg. 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, Ecclissato 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 Pediatría,
integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada