

Viernes 17 de octubre de 2003
Mesa Redonda:
**“Otras patologías prevalentes
en la consulta pediátrica de AP”**

Moderador:

Ramón Ugarte Libano

Pediatra, CS Aranbizkarra I, Vitoria-Gasteiz

■ **Trastorno por déficit de atención
e hiperactividad (TDAH).**

Xabier Txakartegi

Pediatra, CS de Gernika, Bizkaia

■ **Novedades en Gastroenterología
infantil. Tratamiento de la diarrea
aguda. Infección por *H. pylori*.**

Víctor Ormaechea

Pediatra, CS de Villabona, Gipuzkoa

■ **Novedades en Dermatología
últimos avances en el tratamiento
médico de la dermatitis atópica.**

Juan Antonio Ratón Nieto

Dermatología, Hospital de Cruces, Barakaldo,
Bizkaia

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Ormaechea V, Zubillaga P. Novedades en Gastroenterología: Infección por *H. Pylori*. En: AEPap ed. Curso de actualización Pediatría 2003. Madrid: Exlibris Ediciones, 2003; p. 117-124.

Novedades en Gastroenterología: Infección por *H.pylori*

Víctor Ormaechea

Pediatra. Centro de Salud de Villabona, Guipúzcoa.

vormaetxea@apgo.osakidetza.net

Pablo Zubillaga

Pediatra. San Sebastián, Guipúzcoa.

RESUMEN

Helicobacter pylori es una bacteria que habita en la mucosa gástrica. La forma en que se transmite no es bien conocida aunque lo más probable es que lo haga de persona a persona. La edad y el nivel socioeconómico parecen ser los factores más influyentes, de forma que es más frecuente cuando más avanzada sea la primera y más bajo sea el segundo. Una vez adquirida la infección, se hace crónica, aunque se sabe que hay casos de remisión espontánea.

Lo habitual es que la presencia del *Helicobacter* curse de forma asintomática, de tal manera que su capacidad de producir enfermedad se ha puesto en entredicho. Su erradicación en los casos de enfermedad ulcerosa péptica produce remisión rápida, completa y duradera de los síntomas. Menos evidente es su relación con el cáncer gástrico, el linfoma MALT y otra serie de procesos digestivos y extradigestivos.

El diagnóstico inicial de las enfermedades gástricas relacionadas con *Helicobacter* ha de hacerse mediante endoscopia y en los controles post-tratamiento son suficientes métodos no invasivos tales como la determinación de la urea en aire espirado.

El tratamiento inicial se hace mediante una triple terapia de 7 a 15 días de duración que asocia un inhibidor de la bomba de protones y dos antibióticos o un antibiótico junto al metronidazol y ha de plantearse teniendo conocimiento previo de la sensibilidad del germen.

Una vacuna se encuentra en fase de experimentación.

INTRODUCCIÓN

Han pasado más de cien años desde que Bizzozzero publicó el hallazgo de gérmenes flagelados, muy probablemente *Helicobacter*, en tejido gástrico; 28 desde que Steer asoció las gastritis con la presencia de bacterias espiroideas en la mucosa gástrica y 21 desde que Marshall y Warren lo describieron tal como hoy lo conocemos y le dieron el nombre por el que hoy lo denominamos¹. Pero el *Helicobacter pylori* (HP) sigue siendo hoy día un germen polémico cuyo papel en la ecología bacteriana y en la patología humana es mal conocido. Para el estudio del tema no es difícil encontrar opiniones que van desde algunas que lo catalogan como un agente cancerígeno de la misma importancia que el tabaco² de patogeneidad indiscutible³ hasta otras que lo consideran como una bacteria inofensiva que probablemente ejerce determinados efectos beneficiosos⁴. El propósito de esta revisión es la de hacer una exposición resumida de lo que, sobre este germen, consideramos más actual y más interesante para el pediatra de Atención Primaria.

EL GERMEN

Es un bacilo gramnegativo, curvado, espiroideo, dotado de flagelos y muy móvil. La opinión generalizada es que se trata de un germen patógeno para la especie humana y solamente se encuentra en esta y en algunos primates. Es un germen ancestral, originario de África, Asia central y Asia oriental, del que se han descrito siete poblaciones distintas de *Helicobacter*, con distintas subpoblaciones, cuya distribución se explica por los diferentes flujos migratorios⁵. Es el único germen que vive en el estómago humano ya que solamente de forma excepcional se han descrito otros tales como el *Gastrospillum hominis* (de perros y gatos), *Helicobacter felis* (del gato) y *Helicobacter mustelae* (del hurón)⁶.

En el estómago se le encuentra o bien en la capa mucosa o bien en los espacios que hay entre las células que segregan el moco gástrico. No se encuentra, o lo es de forma excepcional, ni en las células epiteliales del estómago ni en la lámina propia. En este sentido pues, puede decirse que no es una bacteria invasora.

El cómo ha podido sobrevivir el HP en un medio tan desfavorable como es el jugo gástrico ha sido motivo de investigación y probablemente la explicación no se reduce a su ácidorresistencia (otros gérmenes acidorresistentes como el *M. tuberculosis* o el de la lepra no lo hacen). Dispone de un fermento, la ureasa, que transforma la urea procedente de la saliva y del jugo gástrico en bicarbonato y amoníaco, ambos bases fuertes con los que crea un microclima favorable para él. Otros mecanismos defensivos que parecen jugar un papel importante son la posibilidad intercambiar iones amonio por iones H⁺ y la de influir en la secreción de jugo gástrico en determinadas circunstancias.

Es una bacteria "indígena", es decir, vive en nuestro organismo alojada dentro de su "nicho". En la gran mayoría de los casos el HP actúa como si se amoldara a cada persona hasta convertirse en un germen comensal que no produce molestias. Una de sus fuentes de energía es el hidrógeno y transforma la urea en hidrógeno, anhídrido carbónico y nitrógeno. Precisamente este hecho, el de eliminar la urea desdoblándola, es considerado como algo beneficioso por algunos autores.

El que solamente en ocasiones aparezca como un agente productor de patología ha hecho que se estén investigando los diferentes componentes que pueden ser responsables de su mayor o menor poder patógeno. Y así, las cepas que poseen el "citotoxin-associated gene" o *cagA* parecen tener una mayor relación estadística con la úlcera gástrica y el cáncer gástrico que las que no lo poseen. Otros factores estudiados con un papel no bien aclarado son el "vacuolated citotoxin" o *vacA*, el "blood group antigen-binding adhesin" o *babA* y el "outer inflammatory protein" o *oipA*. Es muy probable que estos factores no actúen de forma independiente, sino influenciándose mutuamente de forma todavía desconocida. Por otra parte, el conocimiento de su genoma ha permitido comprobar que dentro de la misma persona y al mismo tiempo hay muchos diferentes tipos de *Helicobacter* que compiten unos con otros para ocupar el mismo nicho. En esa competencia se desarrollan cambios, tanto intragenómicos (dentro del mismo germen) como intergenómicos (entre gérmenes

distintos). Estos cambios son considerados como los responsables de la aparición de resistencias bacterianas que es uno de los factores a considerar a la hora de abordar el tratamiento.

Es un germen frecuente y ubicuo. Es creencia general que, como ocurre con la mayoría de las infecciones entéricas, la primoinfección ocurre durante la infancia⁷. Edad y nivel socioeconómico parecen ser los factores más influyentes, de forma que el porcentaje de niños infectados es tanto mayor cuanto más avanzada sea la primera y más bajo sea el segundo. En los países pobres la prevalencia puede ser de hasta el 80% en niños menores de diez años, mientras que en los muy desarrollados hay cifras del 6,3% a los 18 años de edad⁸. Los únicos datos locales de los que disponemos son los del estudio de Cilla en 1997 que estudió un grupo de 1.335 personas de clase media y edades comprendidas entre los 2 y los 78 años, y otro de 89 de clase baja de edades comprendidas entre los 2 y los 15 años. En el primero, fueron positivos 21 3,1% de los niños menores de 6 años de edad. En los adultos estos valores aumentaban progresivamente hasta alcanzar el 84,3% en las edades de 50 a 59 años. En el grupo de clase baja, la prevalencia alcanzaba un 55,5% en los niños de edades comprendidas entre los 2 y los 5 años⁹.

No se conoce bien el mecanismo de transmisión. Hay técnicas muy sensibles que han permitido detectar la presencia de ADN del HP en heces, en saliva, en contenido estomacal, en el sarro de los dientes y en el agua y en la mosca doméstica, pero eso no quiere decir que se trate de gérmenes viables. Por otra parte el hecho de que una misma persona pueda estar infectado al mismo tiempo por cepas diferentes añade otro factor de complejidad. En todo caso, el contacto directo de persona a persona parece el ser el mecanismo de transmisión más probable. No genera inmunidad y la infección no evita una nueva coinfección por una cepa diferente. Una vez adquirida la infección persiste a lo largo de toda la vida, aunque hay estudios epidemiológicos que muestran que las curaciones espontáneas son posibles¹⁰.

EL CUADRO CLÍNICO

No hay un solo cuadro clínico que esté relacionado de forma indiscutida con HP. Muchas son las enfermedades que se han asociado al HP, pero no hay que olvidar que el hecho de que dos variables (en este caso HP y una determinada enfermedad) estén asociadas en un grado estadísticamente significativo, no quiere decir sin más que el primero sea causa de la segunda. Para ello hacen falta otros requisitos que en una primera época fueron los criterios de Koch y actualmente los mejor adaptados de Hill (fuerza de la asociación, consistencia de los resultados, especificidad del efecto, secuencia temporal, gradiente biológico, plausibilidad biológica, coherencia, posibilidad de experimentación y razonamiento por analogía)¹¹. En todo caso el pediatra ha de conocer estos cuadros que con mayor o menor fundamento se han relacionado con el HP para, ante ellos, poder adoptar un postura correcta.

Gastritis

Gastritis es un concepto anatomopatológico y las gastritis primarias, es decir, aquellas que no se deben a otro hecho preexistente como pueden ser medicamentos, tóxicos, úlceras, quemaduras o traumatismos, no se correlacionan en niños con un cuadro clínico concreto.

Dolores abdominales recidivantes (DAR)

Es el cuadro clínico que se ha relacionado con el HP en el que el pediatra se ve obligado a tomar decisiones con más frecuencia. En la abundante literatura al respecto pueden encontrarse todo tipo de opiniones, pero la mayoritaria es que el HP no es causa ni predisponente ni desencadenante de los DAR. Nuestra experiencia de 392 pacientes vistos de forma consecutiva durante 12 años nos permiten mantener esta postura. Los DAR no son más frecuentes en los que tienen HP que en los que no lo tienen y, por otra parte, entre los DAR no se encuentra el HP con mayor frecuencia que entre los que los tienen¹².

Dispepsia

Es un término antiguo al que se quiere dar un nuevo uso. A mediados del siglo pasado era sinónimo de diarrea aguda sin alteración del estado general. En este sentido, ha dejado de emplearse. Pero ahora se pretende reintroducirlo, imitando de alguna forma a lo que ocurre en la patología del adulto, para aplicarlo al cuadro que presentan niños o adolescentes que muestran síntomas gastrointestinales funcionales que no se explican por anomalías bioquímicas o estructurales y que clínicamente se manifiestan por molestias más o menos vagas que el paciente refiere al epigastrio. Se apunta la posibilidad de establecer subgrupos (dispepsia funcional, dispepsia *úlcus-like* y dispepsia *dismotilidad-like*)¹³. De alguna forma se solapa con los conceptos bien establecidos de DAR, de enfermedad por reflujo y de colon irritable sin que se vea por ahora ninguna ventaja sobre ellos. En todo caso, y al igual que pasaba con los DAR, este discutible concepto nada tiene que ver con el HP.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

No hay evidencia de que el HP tenga algún tipo de influencia sobre la génesis o la evolución de la ERGE, aunque es este uno de los puntos que un grupo de expertos ha señalado como digno de ser explorado.

Enfermedad ulcerosa péptica primaria

Las úlceras duodenales o gástricas no debidas a agentes externos como pueden ser medicamentos, traumas, quemaduras, estrés o tóxicos son extraordinariamente raras en niños. En los adolescentes muestran síntomas similares a las del adulto: dolores de vientre violentos muchas veces acompañados de vómitos, dolor nocturno, dolor que precede a las comidas y se calma con ellas, hematemesis. En épocas anteriores, este cuadro cursaba de forma crónica y con recidivas. Actualmente, está comprobado que el HP está presente en muchos de estos pacientes y que su erradicación produce mejoría rápida del cuadro y curaciones definitivas. Y esta es la única indicación unánimemente aceptada de tal tratamiento.

Cáncer gástrico

Los adultos infectados por HP tienen de 2,3 a 8,7 más posibilidades de adquirir un cáncer gástrico que en los que no lo están. La OMS lo ha catalogado como agente carcinógeno del grupo I al mismo nivel que el tabaco², pero solamente un 1% de los que tienen HP desarrollan un cáncer gástrico. No se sabe cuáles son los factores que influyen en que la evolución sea de uno u otro signo. Los diferentes factores de virulencia que antes mencionados no dan una explicación convincente. Se ha especulado sobre la posibilidad de que úlcera y cáncer estén relacionados con la intensidad y con la localización de la infección, y ambas con la edad en que se adquiere. De tal forma que las infecciones adquiridas durante los niños muy pequeños, conducen a pangastritis, atrofiacelular y úlcera gástrica o cáncer gástrico, mientras que las infecciones que se adquieren en los niños mayorcitos producen gastritis localizadas en el antro, pérdida de las células de esta zona, exceso de ácido gástrico que llega al duodeno, formación de islotes de tejido gástrico en el duodeno, colonización de estos islotes por el germen y úlcera duodenal.

Una prevención efectiva del cáncer gástrico mediante la erradicación temprana del HP es algo que se contempla como posibilidad, pero actualmente no hay argumentos que autoricen a adoptar esta postura.

MALT (Mucosa-Associated Lymphoid-Tissue lymphoma)

Excepcional en niños, hay unanimidad en que, si está presente, el HP debe de ser erradicado, dado que existen publicaciones que muestran la efectividad de este tratamiento, aunque se refieren a casos aislados y a períodos de observación cortos¹⁴.

Otros cuadros clínicos que han sido relacionados con HP

Al HP se le han atribuido muchas otras manifestaciones clínicas, tanto digestivas como extradigestivas, entre las que hay que citar: dispepsia no ulcerosa del adulto¹⁵,

muerte súbita del lactante¹⁶, hipocrecimiento¹⁷, urticaria crónica¹⁸, edema angioneurótico¹⁹, acné rosácea²⁰, cirrosis²¹, aterosclerosis²², púrpura trombocitopénica idiopática²³, mal olor en el aliento²⁴, esterilidad masculina y femenina²⁵, bronquitis crónica²⁶ y glaucoma crónico²⁷ y fallos en la absorción de micronutrientes como Fe y vitamina B12.

EL DIAGNÓSTICO

El cultivo del tejido gástrico obtenido mediante la endoscopia y el aislamiento del germen es la prueba diagnóstica reina o patrón oro. Para otros autores, la prueba de referencia debe ser la comprobación del germen en las tinciones de las muestras de mucosa gástrica. Ambas tienen el inconveniente de que cabe dentro de lo posible que las muestras se tomen en una zona donde no está el germen. La histología tiene el mismo inconveniente. La prueba de la ureasa es muy segura. Es una prueba colorimétrica que detecta el amonio liberado por la ureasa.

De entre las pruebas diagnósticas no invasivas hay que citar el Enterotest[®] o prueba del hilo. En principio ideado para el diagnóstico de lamblisis mediante el estudio del jugo duodenal, Pérez Trallero²⁸ la ha utilizado en el diagnóstico del HP con buen resultado. Es una prueba sencilla y barata que permite el estudio de las posibles resistencias del germen a los diferentes medicamentos que se emplean en su tratamiento. Tiene el inconveniente de que hay niños, sobre todo los pequeños, que tienen dificultades para tragar la cápsula. En casi todos los casos en los que el cultivo obtenido en el material de endoscopia es positivo, y en muchos en los que es negativo, puede obtenerse el HP mediante el Enterotest[®].

La serología en sangre, es sencilla, pero poco sensible, no detecta infecciones recientes (tarda en positivizarse en presencia de la infección) y tarda mucho en negativizarse tras la erradicación del germen (de tres meses a un año). La prueba del aliento con carbono 13 en aire espirado es muy segura, sencilla, inocua. Sus resultados no son tan seguros en los niños menores de 4 años²⁹.

Es la prueba ideal para los controles posteriores al tratamiento. Parecidos grados de eficacia se obtiene con una prueba que detecta el antígeno del HP en heces. Tiene además la ventaja de que la erradicación del germen produce una negativización de la prueba de forma muy precoz, a partir de una semana.

En este contexto, a la hora de utilizar tests no invasivos en niños pequeños, son para nosotros de especial importancia otras pruebas como la que permite determinar anticuerpos con una gota de sangre del dedo o con un poco de saliva. Estas pruebas son muy específicas, pero poco sensibles. No solo eso, sino que los resultados están en parte condicionados por factores epidemiológicos, de manera que la sensibilidad de estas pruebas es más baja cuanto peor sea el status económico-social y en los niños muy mayores y en los muy pequeños³⁰. En la Tabla I, tomada de Logan modificada³¹, se exponen sus respectivas sensibilidades y especificidades.

¿Cuándo y cómo ha de llevarse a cabo el estudio diagnóstico? Algunas de las recomendaciones del grupo canadiense³² son las siguientes: a) el objetivo ha de ser averiguar la causa de los problemas, no el saber si hay o no HP; b) el hacer estudio diagnóstico solamente tiene sentido si luego se va a hacer un tratamiento; c) no se recomiendan como medio diagnóstico las pruebas hechas con sangre entera o con saliva; d) si se sospecha un problema gástrico como origen de las molestias, o una úlcera péptica, hay que hacer una endoscopia con toma de muestras; e) las pruebas de urea en aire espirado no sustituyen a la endoscopia en el diagnóstico inicial. Son útiles para controlar la evolución; f) no está indicada la búsqueda del HP en personas asintomáticas; y g) los familiares de los pacientes que se han beneficiado de una erradicación del HP pueden ser objeto de estudio y de tratamiento. En este sentido, y dado que en los adultos se recomienda estudiar a los familiares de los pacientes con cáncer gástrico, parece lógico extender esta indicación a los niños.

EL TRATAMIENTO

De todo lo dicho anteriormente se deduce que el pediatra se encontrará muy rara vez ante una situación

en la que el tratamiento erradicador del HP es una indicación absoluta. En la práctica serán más frecuentes aquellas en las que el tratamiento está "autorizado" aunque no haya una certeza de que vaya a resolver el problema. Se ha propuesto una lista de factores de riesgo (dietas ricas en sales y nitritos y pobres en verduras, positividad CagA, infección en edades jóvenes, aumento de la secreción ácida, historia familiar de úlcera duodenal o cáncer gástrico)³³ que pueden ayudar a la hora de tomar una decisión.

Se han publicado recomendaciones sobre el tratamiento en adultos por parte de organismos oficiales tales como el *National Institute of Health* (NIH)³⁴ y el Grupo Europeo para el estudio del HP (EHPSG)³⁵ pero indicaciones de cómo abordar el problema en edad pediátrica que incluyan el tratamiento solamente se han publicado las de un grupo canadiense³². En una primera fase aconsejan el empleo conjunto, durante 7 a 14 días de una triple terapia que comprenda omeprazol (1-2 mg/kg de peso/día repartido en 2 tomas con una dosis máxima de 40 mg diarios), claritromicina (15-20 mg/Kg/día repartido en 2 tomas con una dosis máxima de 500-1000 mg diarios) más amoxicilina (40-60 mg/kg/día, en 2-3 tomas, con una dosis máxima de 1.000-2.000 mg diarios) o bien sustituyendo claritromicina por metronidazol (15-30 mg/

kg/día, en 2-4 tomas diarias, con una dosis máxima de 1.200 mg diarios). El empleo del Bi y de otros inhibidores de la bomba de protones se reserva para casos de resistencia a ese primer tratamiento.

Los éxitos de esta pauta se cifran en un 80-85%. Las reinfecciones son frecuentes y se deben a nuevas colonizaciones por parte del germen, a la informalidad a la hora de llevar a cabo el tratamiento y a la aparición de resistencias bacterianas. Esto último exige un estudio previo de la sensibilidad del germen en cada caso concreto³⁶.

LA PREVENCIÓN

No se conoce la forma de transmisión de la enfermedad y las medidas de aislamiento no tienen sentido. Desde que en 1993 que se comprobó que en el ratón era posible prevenir la infección por *Helicobacter felis* mediante la administración profiláctica de antígenos del germen en combinación de toxina colérica, son varios los laboratorios que disponen de una vacuna que encontrándose esta en fase experimental. Los candidatos a componentes de la vacuna que se manejan son la ureasa del germen, los antígenos VacA y CagA, la catalasa y la proteína del shock por calor aislados o en combinaciones varias³⁷.

Tabla I. Sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas utilizadas en el diagnóstico de HP

| Prueba | Sensibilidad | Especificidad |
|--|--------------|---------------|
| Invasivas | | |
| Histología | 88-95% | 90-95% |
| Cultivo | 80-90% | 95-100% |
| Ureasa | 90-95% | 90-95% |
| No invasivas | | |
| Urea en aire espirado | 90-95% | 90-95% |
| Serología con ELISA | 80-95% | 80-95% |
| Serología rápida | 60-90% | 70-85% |
| Antígeno en heces | 90-95% | 90-95% |
| Antígeno en saliva | 93% | 82% |
| Enterotest® (prueba del hilo) ⁽¹⁾ | 62% | 85% |

⁽¹⁾ Datos propios no publicados.

Bibliografía

1. Marshall BJ; Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration *Lancet* 1984; 1(8390):1311-1315.
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*, IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 61:1-241, 1994.
3. Sherman P, Czinn S, Drumm B, Gottrand F, Kawakami F, Madrazo E, Oderda A, Jeong-Kee S, Sullivan P, Toyoda S, Weaver L, Wu T-Z. *Helicobacter pylori* Infection in Children and Adolescents: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: S128-S133.
4. Mádi-Szabó, László Exclusive Interview With *Helicobacter Pylori* [A piece of My Mind] *JAMA* 2002;287:1619-1620.
5. Falush D, Wirth T, Linz B, Pritchard JK, Stephens M, Kidd M, Blaser MJ, Graham DY, Vacher S, Perez-Perez GI, Yamaoka Y, Megraud F, Otto K, Reichard U, Katzowitsch E, Wang X, Achtman M, Suerbaum S. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. [comment]. *Science* 2003;299:1582-1585.
6. Lee A; O'Rourke J. Gastric bacteria other than *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America* 1993;22(1): 21-42.
7. Malaty HM, El-Kasabany A, Graham D Y, Miller Ch C, Reddy SG, Srinivasan SR, Yasmaoka Y, Berenson gs. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet* 2002;359:931-935.
8. Granquist A, Bredberg A, Axelsson I. A longitudinal cohort study on the prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in Swedish children and adolescents. *Acta Paediatrica* 2002;91: 636-640.
9. Cilla G, Perez-Trallero E, Garcia-Bengoechea M, Marimon JM, Arenas JI. *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiological study in Gipuzkoa, Basque Country, Spain. *Eur J Epidemiol* 1997; 13:945-949.
10. Granquist A, Bredberg A, Axelsson I. A longitudinal cohort study on the prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in Swedish children and adolescents. *Acta Paediatrica* 2002;91: 636-640.
11. Bradford Hill A, Hill ID. Principles of medical statistics. 12ª ed. Londres. Edward Arnold, 1991.
12. Macarthur C. *Helicobacter pylori* infection and childhood recurrent abdominal pain: lack of evidence for a cause and effect relationship. *Can J Gastroenterol* 1999;13:607-610.
13. Hyams JS, Davis P, Silvestre FA, Zeiter DK, Justinich DJ, Lerer T. Dyspepsia in Children and Adolescents: A Prospective Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:413-418.
14. Blecker U and others. Resolution of *Helicobacter pylori*-associated gastric lymphoproliferative disease in a child. *Gastroenterology* 1995;109:973-977.
15. Heikkinen M, Mayo K, Megraud F, Vornanen M, Marin S, Pikkarainen P, Julkunen R. Association of CagA positive and CagA-negative *Helicobacter pylori* strains with patient's symptoms and gastritis in primary care patients with functional upper abdominal complaints. *Scan J Gastroenterol* 1998;33: 31-38.
16. Kerr JR, Al-Karraf A, Barson AJ, Burnie JP. An association between sudden infant death syndrome (SIDS) and *Helicobacter Pylori*. *Arch Dis Child* 2000;83:429-434.
17. Patel P, Mendall MA, Khulusi S, Northfield TC, Strachan DP. *Helicobacter pylori* infection in childhood. Risk factors and effect on growth. *BMJ* 1994;309:1119-1123.
18. Wedi B, Wagner S, Werfel T, Manns MP, Kapp A. Prevalence of *Helicobacter Pylori* associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116:288-294.
19. Rais M, Unzeitig J, Grant JA. Refractory exacerbations of Hereditary angioedema with associated *Helicobacter pylori* infection. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:713-714.
20. Reborá A, Drago F. *Helicobacter pylori* and rosacea. *J Am Ac Dermatol* 2000;43:884.
21. Wadstrom T, Ljungh A, Willen, R. Primary biliary cirrosis and primary cholangitis are of infectious origin. *Gut* 2001;49:454.
22. Tiran A. *Helicobacter pylori* and citomegalovirus infection and atherosclerosis: an assesment of the current status. *Wien Med Wochen* 2001;151:587-589.
23. Mukai M, Kon Y, Notoya A, Cono M. *Helicobacter Pylori* associated with idiopathic trombocytopenic purpura 2002;113: 169-171.
24. Hoshi K, Yamamo I, Mitsunaga A, Shimizu S, Kagawa J, Ogiuchi. Gastrointestinal diseases and halitosis: association of gastric *Helicobacter pylori* infections. *Int Dent J* 2002; 52 Suppl:207-211.
25. Figura N, Piomboni P, Ponzetto A y cols. *Helicobacter pylori* infection and infertility. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14: 663-669.
26. Roussos A, Tsimpoukas F, Anastasakou E, Alepopoulou D, Paizis I, Philippou N. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with chronic bronchitis. *J Gastroenterol* 2002;37:332-335.
27. Kontouras J, Mylopoulos M, Chatzopoulos D, Zavos C, Boura P, Kostas AG, Venizelos J. Eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial in the management of chronic open-angle glaucoma. *Arch Inter Med* 2002;162:1237-1244.
28. Pérez-Trallero E, Montes M, Alcorta M, Zubillaga P, Tellería E. Non-endoscopic method to obtain *Helicobacter pylori* for culture. *Lancet* 1995;345:622-623.
29. Oderda G, Rapa A, Boldorini R, Bozzola C, Zavallone A, Stringini L, Scherbakova MY, Scherbakov P. Non-invasive Tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection in very young Children. *Gut* 2001;39:A75.
30. Malaty HD, Haveman T, Graham DY, Fraley J, Kennard JK. *Helicobacter pylori* infection in Asymptomatic Children: Impact of Epidemiologic Factors on Accuracy of Diagnostic Tests. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:59-63.
31. Logan RPH, Walker MM. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2001;323:920-922.

32. Canadian Helicobacter Study Group Consensus Recommendations on H. Pylori Infection in Children and Adolescents. *Can J Gastroenterol* 1999;13:553-559.
33. Oderda G, Management of Helicobacter pylori infection in children. *Gut* 1998;43:S10-S13.
34. NIH Consensus Conference: Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 1994;272:65-69.
35. European Helicobacter pylori Study Group: Current European Concepts in the management of Helicobacter pylori infection. *Gut* 1997;41:8-13.
36. Jenks, Peter J, Causes of failure of eradication of Helicobacter pylori: Antibiotic resistance is the major cause, and susceptibility testing may help. *BMJ* 2002;325:3-4.
37. Czinn SJ, Nedrud JG. Working towards a Helicobacter pylori Vaccine. *Gastroenterology* 1999;116:990-994.