

11237

193
24



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

Facultad de Medicina
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
Instituto Nacional de Pediatría

**Erradicación de Helicobacter
Pylori con un Triple Esquema
de Tratamiento**

Trabajo de Investigación

Que Presenta:

Eduardo Zamora Davila

**Para Obtener el Título de
ESPECIALISTA EN:**

PEDIATRIA MEDICA



INP

Mexico, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

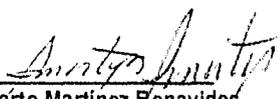
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

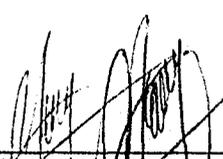
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

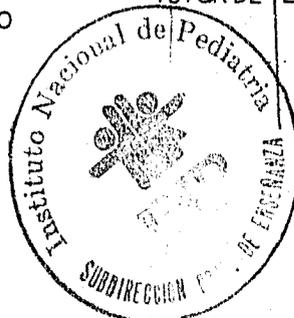
ERRADICACION DE HELICOBACTER PYLORI CON UN
TRIPLE ESQUEMA DE TRATAMIENTO


Dr. Héctor Fernández Varela
DIRECTOR GENERAL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO


Dr. Rigoberto Martínez Benavides
SUBDIRECTOR GENERAL DE
ENSEÑANZA


Dr. Luis Heshiki Nakandakari
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO


Dr. Jaime A. Ramírez Mayans
TUTOR DE TESIS



ERRADICACION DE HELICOBACTER PYLORI CON UN TRIPLE ESQUEMA DE TRATAMIENTO

DR. EDUARDO ZAMORA DAVILA*
Médico Residente de Pediatría

DR. JAIME A. RAMIREZ MAYANS*
Jefe del Servicio de Gastroenterología Pediátrica

RESUMEN :

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional en 20 pacientes que acudieron a la consulta del servicio de Gastroenterología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido entre enero 1992 y junio de 1993. Los criterios de inclusión fueron, todo niño con dolor abdominal recurrente y en quien se le detectó la presencia de *Helicobacter pylori* en las biopsias de antro gástrico. Fueron manejados con un triple esquema de tratamiento a base de Ranitidina, Subsalicilato de Bismuto y Amoxicilina durante un mes.

Se logró un 70 % tanto de mejoría clínica como de erradicación de la bacteria y solo un 50 % de mejoría histológica. Con el presente trabajo concluimos que la manifestación principal de gastritis asociada a *Helicobacter pylori* es el dolor abdominal recurrente y que el esquema empleado por nosotros logra un porcentaje de erradicación similar a lo reportado por otros autores, además de que nuestro estudio nos permitió conocer la eficacia del tratamiento en cuanto a la mejoría clínica.

Palabras clave : *Helicobacter pylori*, erradicación, dolor abdominal recurrente.

ABSTRACT:

We realized a prospective, longitudinal, descriptive and observational study in 20 patients that have been seen in the service of Gastroenterology of the National Institute of Pediatrics, in México City, between January of 1992 and June of 1993.

We included in this study even child with recurrent abdominal pain in whom we detected the presence of *Helicobacter pylori* from the biopsies of the gastric antrum. They were treated with ranitidine, bysmute subsalicylate and amoxicilin for a month.

We achieve a bacteriological and clinical success in 70% of the patients and only a 50% of histological success.

With this study we conclude that the main clinical manifestation of *Helicobacter pylori* infection is recurrent abdominal pain. The tratment that we used achieve a similar clinical success than the reported from other authors and it permitted us correlated it with the clinical evolution.

Key words : *Helicobacter pylori*, recurrent abdominal pain, eradication.

ERRADICACION DE HELICOBACTER PYLORI EN NIÑOS CON GASTRITIS CON UN TRIPLE ESQUEMA DE TRATAMIENTO :

INTRODUCCION

Existen evidencias de que *Helicobacter pylori*, anteriormente conocido como *Campilobacter pyloridis* (1) desempeña un papel etiológico en el desarrollo de la inflamación aguda y crónica de la mucosa gástrica . Al principio se creyó que era un comensal, pero ahora se acepta que si se encuentra en el estómago existe generalmente gastritis asociada. (2-9) .Esta relación etiológica entre *Helicobacter pylori* y gastritis se ha confirmado a través de los postulados de Koch (10) y con la respuesta inmune humoral relacionada con la infección (11-16) . El estándar de oro actual para la detección de *Helicobacter pylori* es una combinación del cultivo bacteriano y el examen histológico de la muestra de la biopsia de la mucosa gástrica (3-14-17-18) .

La enfermedad ácido péptica día a día se ve con mayor frecuencia en la edad pediátrica teniendo como manifestación clínica común el dolor abdominal recurrente (19) .

Hasta la fecha se han empleado diferentes esquemas de tratamiento usando dos o mas medicamentos en adultos para la erradicación de esta bacteria (20,21) . Dentro de éstos se ha utilizado tetraciclinas, metronidazol, eritromicina, tinidazol, con o sin omeprazol, ranitidina y/o subsalicilato de bismuto ; en tanto que en niños se ha empleado sobre todo, tinidazol , amoxicilina, metronidazol con o sin bloqueador H₂, subsalicilato de bismuto e inhibidores de la bomba de hidrógeno (22,23) . De igual forma el tiempo de administración de este tratamiento varía de 2 a 6 semanas de acuerdo al autor que se trate (22,23) .

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la erradicación de *Helicobacter pylori* en niños con gastritis, mediante el empleo de una combinación de ranitidina, subsalicilato de bismuto y amoxicilina durante un mes.

ASPECTOS HISTORICOS:

Desde 1893 se observó la presencia de un organismo espiral en el estómago de los perros, ratas y gatos.

En los primeros años de este siglo se encontró un organismo similar en los pacientes con carcinoma ulcerativo. Doenges en 1938 observó un organismo espiral en 43% de las autopsias, pero no lo relacionó con la presencia de gastritis. Steer y Colin-Jones reportaron la presencia de una bacteria en la mucosa gástrica, que se encontraba por debajo de la capa de moco, en los pacientes con ulceración gástrica pero se pensó que dicho organismo era *Pseudomonas aeruginosa*. No fue sino hasta 1983 cuando Marshall y Warren en Perth, Australia, identificaron un bacilo Gram negativo en la mucosa gástrica y que lo relacionaron con trastornos inflamatorios gástricos y se le propuso como agente etiológico de ésta patología.

ANTECEDENTES :

La enfermedad ácido péptica es una lesión a cualquier nivel del tracto gastrointestinal que resulta como consecuencia de la exposición al ácido clorhídrico y pepsina, que puede circunscribirse a la mucosa, submucosa e incluso a la capa submuscular y que como manifestación más frecuente e importante en la edad pediátrica es el dolor abdominal crónico lo que determina que sea una patología con alta morbilidad y que repercute fuertemente en la dinámica familiar. De allí la importancia que ésta patología representa para el médico pediatra.

Son diferentes las clasificaciones que se han realizado en el caso de la gastritis; la más aceptada en los últimos años es la siguiente:

GASTRITIS EROSIVA Y HEMORRAGICA: Son diagnosticadas endoscópicamente y ocurren mas comunmente en los pacientes seriamente enfermos (lesiones por estrés) y en pacientes con terapia a base de antiinflamatorios no esteroideos.

GASTRITIS ESPECIFICA: Es la que por los hallazgos tanto histológicos como endoscópicos se puede realizar un diagnóstico distintivo. Este tipo de gastritis es poco común y se incluyen infiltrados eosinofílicos y granulomas, no siendo frecuente encontrarla asociadas a *Helicobacter pylori*.

GASTRITIS NO ESPECIFICA NO EROSIVA: Es el tipo de gastritis que tiene mas relación con *Helicobacter pylori*, el término de no especifica es debido a que la histología no predice la causa o la condición clínica asociada, se le conoce también como gastritis crónica.

Es de vital importancia mencionar la distribución de la gastritis en las diferentes zonas del estómago; en la gastritis no erosiva no especifica se afecta de forma predominante la zona antral y la zona fúndica.

Existen cuatro patrones en la gastritis no especifica no erosiva, siendo éstos el tipo **GLANDULAR ANTRAL**, el tipo **GLANDULAR FUNDICO**, la **PANGASTRITIS** y la gastritis **ATROFICA MULTIFOCAL**. En el caso de la asociada a *Helicobacter pylori* lo mas común es la de tipo glandular antral, o tipo B. Otra de las que se pueden observar es la glandular fúndica, la que es conocida como tipo A, sin embargo ésta se observa en menor proporción.

Otra de las características que debemos de tomar en cuenta en el estudio de la gastritis es la profundidad de la afectación; la gastritis superficial solo llega hasta la zona foveolar, estando las gándulas intactas.

En la lesión donde se abarca toda la mucosa, panmucosa, aunque el involucro es total de la mucosa, las glándulas también se encuentran intactas.

En la gastritis atrofica hay alteración de la capa glandular, con pérdida de ésta y la metaplasia intestinal es prominente. es común que en casos de gastritis asociada a *Helicobacter pylori* se observen este tipo de cambios metaplásicos.

En lo que se refiere al tipo de células inflamatorias se sabe que el infiltrado predominante es a base de neutrófilos y mononucleares, por ésto lo de gastritis crónica activa.

En cuanto a los hallazgos clínicos encontrados en la gastritis asociada a *Helicobacter pylori* es evidente que el dolor abdominal cronico es el mas frecuentemente encontrado, siendo este dolor de tipo difuso mal definido predominantemente postprandial inmediato y sin otras características distintivas, otros síntomas menos frecuentes son el vómito y el sangrado del tubo digestivo alto.

DIAGNOSTICO:

Son varios los métodos diagnósticos utilizados para la detección del *Helicobacter pylori*, y los cuales se pueden dividir en directos e indirectos; siendo la detección histológica y el cultivo las formas directas de evidenciar el *Helicobacter pylori*. Las técnicas indirectas estan basadas en las características de la bacteria (habilidad de hidrolizar la urea) o por la respuesta inmune que provoca en el huésped.

Es difícil tomar alguna de las pruebas diagnósticas como estandard de oro, ya que las indirectas suelen ser muy sensibles pero con poca especificidad, cosa contraria sucede con las pruebas directas, ya que su sensibilidad es muy pobre; es por esto que la combinación de las pruebas es lo mas recomendado en los casos de gastritis asociada *Helicobacter pylori*.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA H. PYLORI

PRUEBA	SENSIBILIDAD %	ESPECIFICIDAD %
HISTOLOGIA	93 - 99	95 - 99
CULTIVO	77 - 92	100
UREASA	89 - 98	93 - 98
C ESPIRADO	90 - 97	89 - 100
SEROLOGIA	88 - 99	86 - 95

Es importante saber que para la realización del estudio histológico se recomienda tomar dos biopsias del antro gástrico, a una distancia de uno a tres centímetros del píloro y que en manos de un patólogo familiarizado con la imagen de la bacteria la tinción de hematoxilina y eosina es suficiente para realizar el diagnóstico; sin embargo en caso de sospecharse fuertemente el diagnóstico y no identificarse con la técnica de tinción habitual se pueden realizar otras como Giemsa, Warthin-Starry, acridina naranja.

El *Helicobacter pylori* es un bacilo Gram negativo, multiflagelado, espiral, unipolar y que mide de 0.5 a 1 micras de ancho por 2.5 a 4 micras de largo. Su hábitat se localiza por debajo de la capa de moco y entre las uniones celulares, lo que le permite sobrevivir en un medio inhóspito.

MECANISMOS PATOGENICOS:

Es clara la asociación entre la enfermedad ácido péptica y la presencia de *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica, en general son dos las hipótesis argumentadas para tratar de explicar como se lleva a cabo esta agresión, la primera es en relación con la alteración en la capa protectora de moco y la segunda como un incremento importante en la producción de ácido y de gastrina. Los mecanismos de virulencia son de vital importancia ya que son los que permiten sobrevivir en el medio hostil que representa la acidez gástrica.

En lo que se refiere a los mecanismos de patogenicidad, el *Helicobacter pylori* cuenta con un gran número de ellos, unos que se encuentran ya bien comprobados y otros que se conservan como hipótesis aun no bien demostradas.

MECANISMOS PATOGENICOS DEL H.PYLORI

1.- Alteración de la integridad de la mucosa:

- a.-) Citotoxinas
- b.-) Ureasa.
- c.-) Mucinasas
- d.-) Lipasa.
- e.-) Fosfolipasa A.
- f.-) Hemolisina.

2.- Inflamación:

- a.-) Invasión de la mucosa.
- b.-) Activación de los neutrófilos.
- c.-) Activación de los monocitos y macrófagos.
- d.-) Leucotrieno B4.
- e.-) Factor activador de plaquetas.
- f.-) Fenómeno autoinmune.
- g.-) Infiltración y degranulación eosinofílica.

3.-) Aumento de los niveles de gastrina:

- a.-) Aumento de secreción de gastrina.
- b.-) Aumento de secreción de pepsina.

El *Helicobacter pylori* es productor de Ureasa, que hidroliza la urea en amonio y agua, es evidente el efecto tóxico sobre las células de la mucosa gástrica provocado por el amonio, además de causar una alteración en la capa de moco, lo que provoca la retrodifusión de los iones H^+ y por ende dañando la mucosa gástrica.

La mucinasa que produce el bacilo se ha asociado con la depleción de la capa de moco y es tanto por la disminución en su producción como por la degradación del mismo.

También existen lipopolisacaridasas, lipasas y fosfolipasas que van a afectar a la laminina y a la capa de lipopolisacaridos que se encuentran formando el moco, lo que favorece la retrodifusión de los iones hidrógeno.

El efecto inflamatorio que se presenta es muy evidente y se han numerado varios mediadores relacionados con este problema, siendo los más importantes el Leucotrieno B₄, factor inhibidor de la migración de los macrófagos, los factores activadores de monocitos y macrófagos y el factor activador de las plaquetas. Además también se le ha achacado un fenómeno autoinmune que va a desencadenar una serie de respuestas que llevarían a daño tisular.

Por otro lado se encuentra el aumento de los niveles de gastrina y por ende de ácido; y esto secundario a la afectación de la retroalimentación negativa que provoca la disminución del Ph gástrico en la liberación de la gastrina. Otra de las sustancias que se ven aumentadas en esta patología es la secreción de pepsina.

TRATAMIENTO:

Tanto en la edad pediátrica como en los adultos, la erradicación del *Helicobacter pylori* del antro gástrico se asocia con la desaparición de la gastritis; es por eso que los esquemas de tratamiento van encaminados a la erradicación de la bacteria. Son múltiples los tratamientos que se han propuesto y con diferentes respuestas.

Se han mencionado terapias con dos antibióticos más el uso de subsalicilato de bismuto, sin embargo en los niños no es recomendado debido al gran número de efectos colaterales que se presentan, por lo que es preferible los esquemas con un solo antibiótico y agregando bloqueador H₂ o bloqueador de bomba de H⁺ y subsalicilato de bismuto.

En la literatura mundial son muy contradictorios los resultados obtenidos, con gran diferencia en cuanto al porcentaje de erradicación y en cuanto al número de

recaidas, es por eso que uno de los objetivos de este estudio es el de valorar la respuesta con respecto a la erradicación del bacilo con el tratamiento instituido por nosotros.

OBJETIVOS:

- 1.- Establecer el grado de mejoría tanto clínica como histológica de la gastritis en los pacientes tratados con el esquema propuesto.
- 2.- Establecer el porcentaje de erradicación del *Helicobacter pylori* mediante el examen histopatológico realizado en las biopsias del antro gástrico posterior al tratamiento instituido

HIPOTESIS:

En los pacientes con gastritis asociada a *Helicobacter pylori*, el esquema de tratamiento con amoxicilina, subsalicilato de bismuto y ranitidina a las dosis habituales y por un periodo de 30 días, logra una erradicación de hasta el 70% y mejoría tanto clínica como histológica.

MATERIAL Y METODOS:

Diseño del estudio:

Es un estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional.

Definición de la población:

Pacientes en edad pediátrica que acuden a la consulta externa del servicio de Gastroenterología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido entre enero de 1992 y junio de 1993.

Criterios de Selección:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con dolor abdominal crónico , en quienes se identifique por estudio histológico en biopsias de antro gástrico la presencia del *Helicobacter pylori*.
2. Edades comprendidas de 1 a 18 años.
3. De ambos sexos.

Criterio de exclusión:

1. Pacientes que hayan recibido tratamiento previo.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que no hayan seguido el tratamiento en la forma indicada por el médico.
2. Pacientes que hayan presentado alguna reacción adversa al tratamiento que obligara a suspender el mismo.
3. Pacientes que hayan suspendido el tratamiento.

Definición de variables:

Las variables estudiadas fueron las siguientes:

1. Dolor abdominal.
2. Cambios histológicos.
3. Erradicación del *Helicobacter pylori*.

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS:

A todos los pacientes que ingresaron al estudio se les practicaron dos endoscopías: una previo al inicio del tratamiento durante la cual se tomaron dos biopsias del antro gástrico, una de las cuales se utilizó para la identificación del *Helicobacter pylori* y la otra para establecer los cambios histológicos de la mucosa

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

antral. La segunda endoscopia se llevó a cabo un mes después de iniciado el tratamiento realizándose los mismos procedimientos y con la misma finalidad que la anterior.

Una vez identificado el microorganismo, a los pacientes ingresados al estudio se les inició tratamiento médico el cual consistió en administrarles AMOXICILINA a 30 mg/k/día en tres dosis, SUBSALICILATO DE BISMUTO a 1 ml/k/dosis cada 8 hrs. una hora antes de los alimentos y RANITIDINA a 3 mg/k/día en dos dosis. La duración del tratamiento fué de un mes.

En una hoja de recolección de datos se registraron al inicio y al final del tratamiento los siguientes datos:

1. La presencia o ausencia de dolor abdominal.
2. Las características histológicas de la mucosa antral reportadas por el departamento de Anatomía Patológica del Hospital.
3. La presencia o ausencia de la bacteria, reportado también por el departamento de Anatomía patológica.

Para valorar la respuesta al tratamiento se consideraron tres aspectos:

MEJORIA CLINICA: Entendiendo esto como la desaparición del dolor abdominal.

MEJORIA BACTERIOLOGICA: Para lo cual se consideró la desaparición del *Helicobacter pylori* de las segundas biopsias de la mucosa antral.

MEJORIA HISTOLOGICA: Fue considerado como el restablecimiento del patrón histológico a la normalidad.

RESULTADOS :

13 niños fueron del sexo masculino y 7 del femenino. Las edades fluctuaron de 1 a 16 años con una media de 9.2 años. 14 de 20 pacientes presentaron tanto mejoría clínica como bacteriológica ($p= 0.0108$) y sólo 10 presentaron mejoría histológica.

DISCUSION :

En adultos se acepta que *Helicobacter pylori* se asocia con el desarrollo de diversas enfermedades gastrointestinales. Del 90 al 95% de pacientes con úlcera duodenal presentan gastritis antral asociada a *Helicobacter pylori*; del 60 al 70% de los adultos con úlcera gástrica presentan gastritis y *Helicobacter pylori* y 100% de la gastritis crónica activa se relaciona con la presencia de *Helicobacter pylori* (24).

Actualmente, en niños, parece clara la relación entre *Helicobacter pylori* y gastritis . En nuestro país Ramírez y cols. reportaron 50 niños con gastritis crónica asociada a *Helicobacter pylori* y como causa de dolor abdominal recurrente (25).Así mismo Méndez C y cols. establecieron la asociación entre *Helicobacter pylori* y dolor abdominal recurrente en niños utilizando la técnica de ELISA para el diagnóstico de *Helicobacter pylori* (26).Por lo tanto existe una relación entre *Helicobacter pylori*, dolor abdominal recurrente y gastritis en la edad pediátrica.

Si bien es cierto que esta relación puede ser motivo de controversia también lo es el tratamiento que se ha establecido para esta patología. Giacomo y cols. empleando subsalicilato de bismuto y amoxicilina durante dos semanas obtuvieron un porcentaje de erradicación del 70 % (22). Oderda y cols. utilizaron amoxicilina mas tinidazol durante 6 semanas y lograron una erradicación de hasta un 94% (23).

En éste trabajo obtuvimos un 70 % tanto de mejoría clínica como de erradicación del *Helicobacter pylori* y sólo en un en un 50 % de los casos se observó remisión

histológica, lo que implica que probablemente se tendrá que prolongar el uso de bloqueador H2.

Podemos concluir que el presente estudio nos permitió comprobar nuevamente la asociación de gastritis y *Helicobacter pylori* en la edad pediátrica, así como que el dolor abdominal recurrente es su manifestación más común y que el esquema empleado para la erradicación del *Helicobacter pylori* fue eficaz hasta en un 70 % con excelente tolerancia a los medicamentos empleados.

FIGURA 1 MEJORIA CLINICA

No. de pacientes

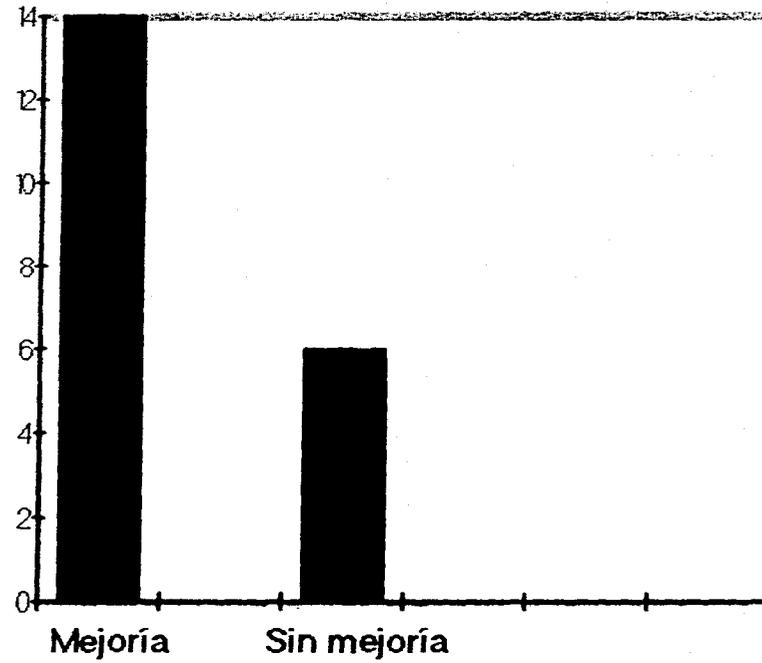


FIGURA No. 2
MEJORIA HISTOLOGICA

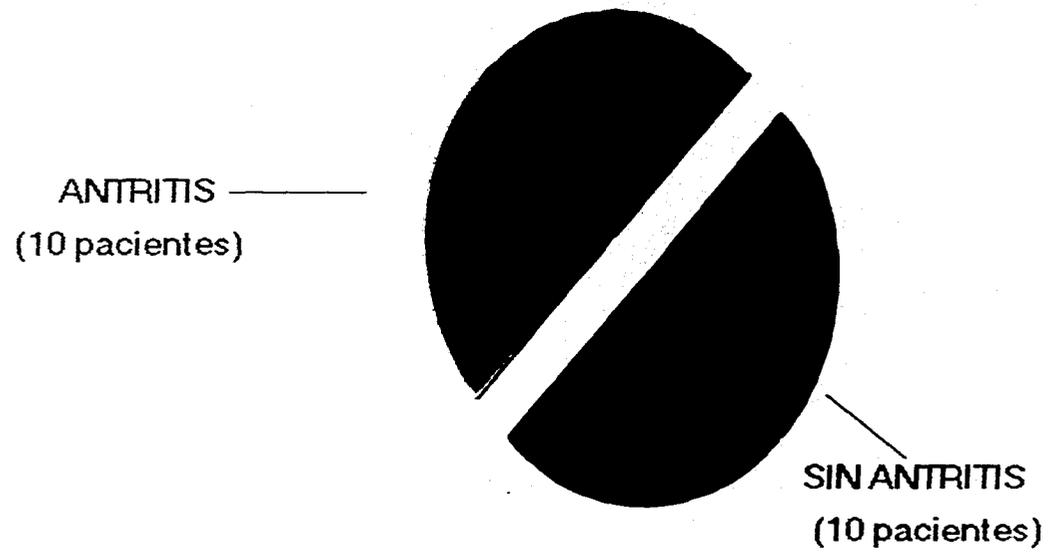


FIGURA No. 3
MEJORIA BACTERIOLOGICA

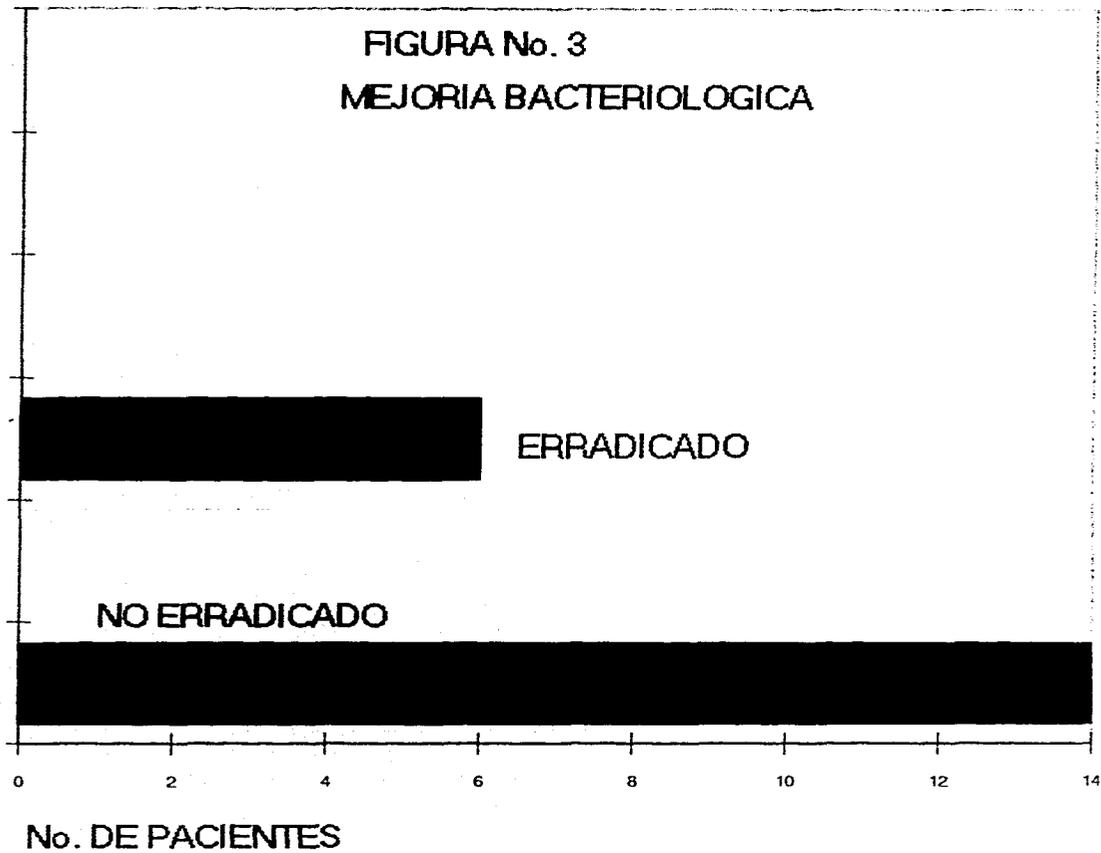
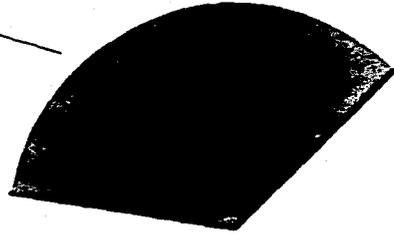


FIGURA No. 4
RELACION POR SEXOS.

7 FEMENINOS



13 MASCULINOS

BIBLIOGRAFIA :

1. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L, McConnel W Harper WES (1989): Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov, as *Helicobacter pylori* comb. nov; respectively. *Int J Syst Bacteriol* 39:397-405.
2. Rauws EA, Langenberg W, Houthoff H, Zanen HC, Tytgat GNJ. *Campylobacter pyloridis*-associated chronic active antral gastritis. *Gastroenterology* 1988;94:33-49
3. Buck GE, Gourley WK, Lee WK, Subramanyam K, Lati er JM, DiNuzzo AR. Relation of *Campylobacter pyloridis* to gastritis, and peptic ulcer. *J Infect Dis* 1986;153:664-9.
4. Drumm B, Sherman P, Cutz E, Karmali M. Association of *Campylobacter pylori* on the gastric mucosa with antral gastritis in children. *N Engl J Med* 1987;316:1557-61.
5. Blaser MJ (1987): Gastric *Campylobacter*-like organism, gastritis and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 93:371-383.
6. Kildbridge PM, Dahms BB, Czinn SJ. *Campylobacter pylori*-associated gastritis and peptic ulcer disease in children. *Am J Dis Child* 1988;1149-52.
7. Graham DY, Evans DG, Evans DJ (1989): *Campylobacter pylori*: the organism and its clinical relevance. *J Clin Gastroenterol* 11(suppl 1):843-848.
8. Marshall BJ (1990): *Campylobacter pylori*: its link to gastritis and peptic ulcer disease. *Rev Infect Dis* 12 (suppl 1) :887-893.
9. Rathbone BJ, Wyatt JL, Heatley RV (1986): *Campylobacter pyloridis*: a new factor in peptic ulcer disease? *Gut* 27:635-641.
10. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust* 1985;142 : 436-9.

11. Barthels JS, Everett Ed (1990): Diagnosis of *Campylobacter pylori* Infections: the gold standard and the alternatives. *Rev Infect Dis* 12 (suppl 1): s 107 s 114.
12. Booth L, Holdstock G, MacBride H, Hawtin P, Gibson JR, Ireland A, Bamforth H, Doubolay CE, Lloyd RS, Pearson AD (1986): Clinical importance of *Campylobacter pyloridis* and associated serum IgG and Ig A antibody responses in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *J Clin Pathol* 39:215-19.
13. Goodwin CS, Blincow E, Peterson G, Senderson C, Cheng W, Marshai B, Warren JR, McCulloch R (1987): Enzyme-linked immunosorbent assay for *Campylobacter pyloridis*: correlation with presence of *C. pyloridis* in the gastric mucosa. *J Infect Dis* 155:488-94.
14. Kee N, Tsai HN, Fang KM (1990): Comparison of four different 24 methods for detection of *Helicobacter pylori* from gastric biopsies. *Chinese J Microbiol Immunol* 23:220:213-24.
15. Rathbone BJ, Wyatt JL, Worsley BW, Shires SE, Trejdowicz LK, Heatly RV, Losowsky MJ (1987): Systemic and local antibody responses to gastric *Campylobacter pyloridis* in nonulcer dyspepsia. *Gut* 27:6442-47.
16. De Giacomo C, Lisato L, Negrini R, Licardi G, Maggiore G. Serum immune response to *Helicobacter pylori* in children: epidemiologic and clinical applications. *J Pediatr* 1991;119:205-10.
17. Delterne M, Nyst JF, Giupczynskii Y, de Prez C, Dekoster E, Burette A (1989): The reliability of urease tests, histology and culture in the diagnosis of *Campylobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 24 (suppl 160):19-24.
18. Larsen JF, Axelsson CK, Hansen IM, Lundborg CJ, Dalsgaard E (1991): Detection of *Helicobacter pylori* by the biopsy urease tests: a comparative study (abs). *Scand J Gastroenterol* 26 (Suppl 183):103.

19. Drumm B, Pérez-Pérez G, Bluse MJ, et al : Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* Infection. *N Engl J Med* 322 : 359-363, 1990.
20. Bayerdorffer E, Mannes GA, Somm A, et al : High dose omeprazole treatment combined with amoxicillin eradicates *H. pylori*. *Gastroenterology* 4102 : A 38, 1992.
21. Burette A, Glupczynski Y, Deiroz C : Two weeks triple therapy overcomes metronidazole resistance : Results of a randomized double blind study. *Gastroenterology* 102 : A 46, 1992.
22. De Giacomo C, Fiocca R, Villani L, et al : *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis : Clinical, serological and histologic correlations in children treated with amoxicillin and colloidal bismuth subcitrate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 11 : 310-316, 1990.
23. Oderda G, Holton J, Altare F, et al : Amoxicillin plus tinidazole for *Campylobacter pylori* gastritis in children: Assessment by serum Ig G antibody, pepsinogen I, and gastrin levels. *Lancet* I : 690-96, 1989.
24. Dehesa V.M. : *Helicobacter pylori* y enfermedad ácido péptica . Simposio sobre etiopatogenia de la úlcera . Semana nacional de gastroenterología. *Practical gastroenterology* 1995; 2, 2 : 41-44.