11255

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

"ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICO E INFECCION POR HELICOBACTER PILORI EN NIÑOS: CORRELACION ENTRE LA CLINICA, EL MONITOREO CONTINUO DEL pH ESOFAGICO Y HALLAZGOS ENDOSCOPICOS E HISTOLOGICOS"

TESIS QUE PARA OBTENER LA SUB-ESPECIALIDAD EN:

GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION PEDIATRICA

PRESENTA:
Dr. RODERICK ALEXIS BEJARANO CASCANTE

TUTOR:
Dra. ALEJANDRA CONSUELO SANCHEZ

0269982

GENERACION 1997-1999

MEXICO, D.F., DICIEMBRE DE 1998

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS: Por la salud, por la vida, por las oportunidades que me ha brindado.

A MIS PADRES Y HERMANOS: Por su incondicional y permanente apoyo

A MIS AMIGOS: Por su cariño y comprensión en todo momento

A LA Dra ALEJANDRA: Mi sincera admiración, respeto y agradecimiento por su apoyo.

A MIS PACIENTES: Mis mejores maestros.

INDICE

Introducción 1

Antecedentes 1

Justificación 11

Objetivos 11

Método 12

Definición de Variables 12

Resultados 14

Discusión 18

Conclusiones 19

Bibliografía 20

INTRODUCCION

La Enfermedad por reflujo gastroesofágico es referida como una exposición anormal de la mucosa esofágica al reflujo del contenido gástrico. Es una condición común, pues estudios epidemiológicos la señalan con una incidencia de 1:500 recién nacidos vivos. La etiopatogenia de esta entidad ha sido estudiada ampliamente sin embargo; no se ha llegado a un consenso sobre el papel de Helicobacter pylori en la misma. Desde el aislamiento de H. Pylori por Marshall y Warren (1) se han abierto las puertas a una nueva era de investigación y entendimiento sobre la patología gastroduodenal. El H. Pylori es el agente causal de la mayoría de gastritis crónica no específica y se considera endémico en muchos paises. Desde su descubrimiento se ha avanzado mucho en el conocimiento de esta bacteria, y de las enfermedades con las que está relacionada, así como el papel que este microorganismo podría tener en la patogénesis del carcinoma gástrico o el impacto sobre la población asintomática donde H. pylori es un hallazgo común. (2)

ANTECEDENTES

- DESCRIPCION MICROBIOLOGICA

El Helicobacter pylori (H. pylori) es una bacteria gram negativa, en forma de espiral, que mide 0.5 X 3 micrómetros, con 4 y 7 flagelos unipolares; es productora de diversas enzimas como la ureasa, catalasa, fosfolipasa, proteasa; así como también de dos citotoxinas, una de ellas es la vacuolizante que es secretada en solo el 50% de las cepas de H. pylori y la otra está relacionada con la proteína CagA que está localizada en la membrana externa de la bacteria; se ha utilizado como un marcador de virulencia, pues se ha demostrado que los pacientes con manifestaciones clínicas severas incluyendo úlcera duodenal o gástrica, son portadores de cepas de H. pylori productoras de esta citotoxina. Además se han identificado adhesinas en el H. pylori como son las hemaglutininas, la adhesina ligada al ácido sialico, la ligada al antígeno del grupo sanguíneo Lewis, la lipoproteinadhesinas y las adhesinas tejido específicas.

El H. pylori es posible cultivarlo en un ambiente microaerófilico, es decir, en una concentración de oxígeno entre el 2 y el 8%, a una temperatura de 37 grados centígrados y un pH de 6-7, teniendo un nulo crecimiento en un pH menor de 4.

Una de las características típicas del microorganismo es que tiene una ureasa de alto peso molecular, de 600, 000 daltones, que le permite catalizar la reacción de la urea hacia bicarbonato y amoniaco. El microambiente alcalino producido por dicha acción protege al microorganismo de la acción del ácido gástrico.

- VIRULENCIA Y PATOGENIA

La patogenia del H. pylori puede describirse fácilmente considerando los siguientes puntos:

1. Colonización.
2. Bloqueo de la respuesta inmune del hospedero.
3. Lesión al hospedero.

Colonización.

Este proceso tarda una semana en completarse y los factores de mayor relevancia implicados en el mismo son la ureasa, la motilidad del organismo, sus factores de adherencia, y la producción de una proteína inhibidora del ácido.

La Ureasa es el factor más importante en la colonización de la mucosa gástrica ya que esta enzima hidroliza la urea para producir amonio el cual neutraliza el ácido y por lo tanto le permite sobrevivir e iniciar la colonización. (3)

La Motilidad del H. pylori está mediada por los flagelos polares que le permiten atravesar la capa de moco gástrico. La dirección de la misma hacia un nicho más adecuado, está favorecida por la quimiotaxis propia de la bacteria la cual está determinada genéticamente. (4)

La adherencia, dada por las adhesinas en general resaltando las tejido específicas, es un requisito indispensable para la colonización.

La proteína inhibidora del ácido que bloquea la secreción de las células parietales, juega un papel muy importante en esta primera fase de la infección, generalmente este bloqueo del ácido se presenta solo al inicio de la misma. (5)

Bloqueo de la respuesta inmune del hospedero.

Esta fase es crucial pues impide el aclaramiento de la bacteria por el hospedero; se han propuesto diversos mecanismos para la modificación de las proteínas de la membrana externa de la bacteria, detoxificación de los radicales libres de oxígeno, la baja actividad biológica de los lipopolisacáridos del H. pylori y la invasión de las células del hospedero.

La Ureasa puede localizarse en la superficie de la bacteria y promover autólisis de una proporción de la población bacteriana y de esta manera se cubre al resto de las bacterias viables que tienen proteínas citoplásmicas normales. Este mecanismo sirve para saturar las inmunoglobulinas específicas y otros factores inmunes previniendo así la respuesta bactericida.

Los Radicales libres de oxígeno producidos durante la fagocitosis de las bacterias por los leucocitos polimorfonucleares son metabolitos con un gran poder bactericida que pueden ser detoxificados por las enzimas bacterianas catalasa y superóxido dismutasa. La baja actividad biológica de los lipopolisacáridos del H. pylori provoca una muy pobre estimulación de la respuesta inmune del hospedero. (6)

Al invadir las células epiteliales, el H. pylori puede escapar a la respuesta inmune, sin embargo no se ha considerado este mecanismo como primordial en la infección por la bacteria.

Lesión del hospedero.

El hidróxido de amonio producto de la hidrólisis de la urea contribuye en forma importante al daño histológico. Se ha sugerido que el amonio puede interferir con la difusión retrógrada normal del ión hidrógeno a través de la mucosa gástrica ocasionando citotoxicidad del epitelio subyacente.

La citotoxina vacuolizante se denomina así debido a que forma vacuolas dentro de las celulas blanco. A pesar de que todas las cepas de H. pylori poseen el gen VacA sólo el 50% de ellas secretan citotoxina activa. Esta diferencia es debida a algunas variantes encontradas en la región N-aminoterminal así como la región media del gen.

La proteína CagA es una proteína inmunodominante de membrana externa. Esta proteína es una citotoxina que se detecta con mayor frecuencia en las cepas de H. pylori aisladas de pacientes con manifestaciones clínicas serias a los que se les ha documentado la presencia de úlcera gástrica o duodenal, por lo que, esta proteína y su gen (cagA) se han utilizado como marcadores de virulencia. Así mismo se han demostrado que las cepas productoras de cagA provocan una respuesta inflamatoria mucho más intensa y una mayor producción de citocinas, específicamente interleucina 8 que es un factor quimiotáctico para los neutrófilos, ocasionando de esta manera también daño indirecto al epitelio. (7)

Recientemente se han identificado otros dos genes que también son inductores de citocinas y aún se encuentran en fase de estudio los cuales se han denominado picA y picB

Los metabolitos reactivos del oxígeno, así como las enzimas proteasas, lipasa y fosfolipasa A2 alteran las propiedades fisicoquímicas del moco comprometiendo así los mecanismos primarios de defensa del epitelio gástrico, quedando en consecuencia expuesto a la secreción ácido péptica iniciándose de esta forma el daño celular superficial.

También se ha demostrado que la Ureasa per se, es responsable de la respuesta local inflamatoria hacia el H. pylori, ya que es capaz de atraer y activar a los monocitos y a los leucocitos polimorfonucleares ocasionando de esta manera daño indirecto al epitelio gástrico. (8)

- EPIDEMIOLOGIA

El H. pylori ha sido reportado en todo el mundo, observándose marcadas diferencias de seroprevalencia en los diversos grupos étnicos y raciales. En paises desarrollados como Inglaterra, Noruega y Alemania la prevalencia es del 8-20% en escolares y adolescentes, (9, 10) mientras que en paises con gran pobreza como Nigeria, India, China y Sudáfrica la prevalencia oscila entre un 60-80%. (11, 12, 13). En paises de centro y sudamérica esta es de alrededor de 45%. Se ha demostrado una mayor prevalencia en la población negra que en la blanca (70% vs 34%), sugiriendo esta observación que puede haber un factor genético responsable de la alta susceptibilidad a la infección. Así mismo existe alta prevalencia en grupos socioeconómicos bajos, pudiendo ser este otro factor en la alta frecuencia observada en paises como Sudáfrica y China.
La prevalencia mundial en niños se estima en un 30% y se ha notado que la seroconversión ocurre al incrementar la edad, entre los 3 y 5 años de edad es de 24% y en edades de 16 a 20 años es de 45%, con una incidencia anual de 0.3% en los Estados Unidos y del 1% anual en China, India, Arabia Saudita. (14, 15, 16)

La escolaridad también se toma como factor de riesgo para el desarrollo de la infección, observando que ha mayor escolaridad existe menor prevalencia de seroconversión (16 vs 34%). (9)

La frecuencia de infección es similar en hombres que en mujeres.

Mecanismos de Transmisión.

Se ha dicho que la transmisión de una persona a otra constituye el mecanismo más probable de contagio de la enfermedad, pero la tasa real de transmisión es aún punto de controversia. En paises en vías de desarrollo un posible mecanismo de transmisión es que la madre mastique el alimento antes de darlo a su hijo o que lo consuma de tazones comunitarios. También se sugirió la vía fecal-oral para explicar la diseminación bacteriana. (18)

Pocos grupos de investigadores han demostrado la infección secundaria a el agrupamiento intrafamiliar: se han observado serología positivas en hermanos de niños colonizados por el microorganismo, (19) mayor prevalencia en hijos de padres infectados (20) y, en sujetos internados en instituciones para deficientes mentales. (21)

Langenberg y colaboradores indicaron el peligro de transmisión de H. pylori por medio del endoscopio. (22)

H. pylori también se ha aislado del jugo gástrico, la regurgitación y el vómito por lo que estas secreciones son fuentes obvias de infección.

Shahamat y colaboradores lograron detectarlo en agua por lo que se ha sugerido que puede permanecer latente por largos períodos de tiempo en este medio y que posteriormente al ingerirse pueda causar la enfermedad.

Además de los factores ambientales que contribuyen a la transmisión, algunos investigadores han sugerido que los factores del huésped pudieran intervenir en la cifra de infección y el cuadro patológico inducido por el microorganismo. (23, 24)

- MANIFESTACIONES CLINICAS

Los síntomas secundarios a la infección por H. pylori son muy variables pues van desde la ausencia de ellos hasta los síntomas francos de dispepsia ulcerosa como son náusea, vómito, dolor epigástrico o pirosis retroesternal y en ocasiones hasta sangrado de tubo digestivo alto. La más frecuente presentación en niños es el dolor epigástrico que es exacerbado por el alimento o asociado con ardor, plenitud y anorexia. En los lactantes y preescolares es difícil conocer con precisión su sintomatología y por lo tanto en muchas ocasiones solo manifiestan síntomas inespecíficos como son hiporexia, irritabilidad y falta de crecimiento pondoestatural.

En relación a la enfermedad ulcerosa, se ha reportado que la infección por H. pylori se presenta en el 90-100% de los casos de úlcera duodenal y en el 70-90% de úlcera gástrica en adultos con una frecuencia similar en la población pediátrica. No obstante solo el 1-6% de los pacientes con evidencia serológica o histológica de H. pylori presentan lesiones ulcerosas. Se ha estimado que aproximadamente un 10-15% de los individuos infectados con H. pylori desarrollarán úlcera en los siguientes 10 a 20 años La infección por H. pylori se ha visto asociada a otras entidades tales como Esófago de Barret, un cuadro clínico de tipo Menetrier incluída la gastropatía con pérdida de proteína y el linfoma gástrico. (25) Por otro lado se ha visto asociado a Diarrea Persistente y Desnutrición. (26) Así como también con Adenocarcinoma gástrico.

Finalmente en una serie de escolares escoseses se demostró que los pacientes infectados por H. pylori tenían una talla significativamente menor que los no infectados ($p=0.01$). En otro trabajo se encontró que esta reducción en el crecimiento se presentaba más claramente en niñas.

- METODOS DIAGNOSTICOS

Para realizar el diagnóstico de infección por H. pylori, disponemos de un conjunto de técnicas que nos van a permitir de forma única o complementaria una seguridad diagnóstica prácticamente total. Las mismas se pueden englobar en dos grandes grupos: Pruebas invasivas y no invasivas.

Pruebas invasivas

Exigen la realización de una Esofagogastroduodenoscopía y la mayoría toma de Biopsis del antro pilórico (sitio de mayor colonización del H. pylori)

*Examen macroscópico

Los hallazgos endoscópicos de gastritis crónica no son patognomónicos de infección por H. pylori. En un estudio prospectivo, los hallazgos endoscópicos fueron normales en 8 de 10 pacientes quienes tenian gastritis antral primaria. (27) Más recientemente, una nodularidad de la mucosa antral ha sido descrita que ocurre en asociación con gastritis por H. pylori en niños. (28,29,30)

* Ureasa

Grandes cantidades de urea son producidos por el H. pylori; la degradación de urea en amonio y bicarbonato provoca un incremento del pH. Este fenómeno se ha utilizado como fundamento para la realización de esta prueba, la cual consiste en colocar un fragmento de tejido gástrico, especialmente antro que es el sitio de máxima colonización del H. pylori, en un medio que contiene el sustrato de urea y un marcador del pH que generalmente es rojo fenol. La ureasa de la bacteria reacciona con la urea modificándose el pH, situación que se manifiesta con el cambio de coloración del medio, de amarillo a rosa, gracias al marcador del pH

El CLO test(Campylobacter Like Organism) fué la primera prueba rápida de ureasa. En un 75% de los pacientes infectados puede ser positiva a los 60 minutos, sin embargo debe considerarse negativa sólo si no se visualiza un cambio de coloración a las 24 horas después de haber colocado la biopsia en el medio. Esta prueba tiene un valor predictivo positivo del 100%, y un valor predictivo negativo del 98%. (31)

Los métodos de detección de ureasa rápida son basados en la presencia de un adecuado número de bacterias con actividad de ureasa ; por lo que la sensibilidad de estos puede ser afectada por el uso reciente de agentes que reducen el crecimiento bacteriano, o que directamente inhiban la actividad enzimática. Dentro de estos agentes se encuentran los antibióticos, inhibidores de la bomba de protones, y medicamentos que contengan bismuto.

Todas las pruebas de ureasa tienen una especificidad del 100% y una sensibilidad de al menos 70% a una hora y de 90% a las 24 horas. Dentro de las mayores ventajas de esta prueba están su simpleza y rapidez, pues los resultados pueden obtenerse en ocasiones antes de que el paciente abandone la sala de endoscopía y su costo es menor que el del cultivo o estudio histopatológico.

*Histología

El estudio histopatológico permite observar directamente al H. pylori y además proporciona información en relación a los cambios ocasionados en el tejido gástrico como consecuencia de la infección. El H. pylori puede identificarse por su forma curva, su tamaño y localización, adherida a las células de la superficie epitelial y en la capa de moco de la mucosa gástrica antral, aunque también puede encontrarse en el cuerpo y la región subcardial, puede colonizar el epitelio gástrico presente en el esófago (esófago de Barret), duodeno (metaplasia gástrica) y la mucosa gástrica heterotópica de un divertículo de Meckel. Dada su distribución en parches, es recomendable tomar por lo menos dos biopsias de antro para el estudio histopatológico y dos biopsias más del cuerpo gástrico, sobre todo en pacientes que ya han recibido tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. Existen diferentes tinciones para la detección de la bacteria: la tinción de Hematoxidina-Eosina es suficiente para establecer el estado de infección si el patólogo es experimentado y el paciente no ha recibido tratamiento. Con la tinción de Giemsa el microorganismo puede visualizarse en forma de espirales azul oscuro. La tinción de Warthin-Starry es la técnica preferible, las bacterias se tiñen como espirales negros con un rodete amarillo lo cual facilita su visualización, sin embargo dentro de las desventajas de esta tinción están su costo, la dificultad técnica para realizarla, y es muy posible que se produzcan artefactos de precipitación si la técnica es inadecuada. Se ha reportado que la sensibilidad es de 93% y la especificidad de 99%. La tinción de Giemsa es menos cara y según algunos investigadores equivale en calidad a la tinción de Whartin-Starry.(23) Ninguna de las tinciones son específicas para H. pylori, pero todas demuestran la apariencia característica del organismo, lo que permite que se le reconozca. Existen otras tinciones con técnicas más sofisticadas como son la inmunoperoxidasa e inmunofluorescencia. Recientemente se describió la identificación del H. pylori por hibridación in situ del DNA, siendo esta técnica muy específica para la identificación de esta bacteria en el tejido gástrico. (34)

Con la utilización de antibióticos, inhibidores de la bomba de protones, y medicamentos que contengan bismuto, el número de bacterias disminuye y en ocasiones no es posible observarlas directamente.

*Cultivo

El material obtenido para cultivo generalmente son las biopsias tomadas mediante la realización de endoscopía, este material tiene que sembrarse lo más pronto posible, aunque se puede mantener en solución salina o en caldo de cultivo, lográndose almacenar por 5 horas a 4 grados centígrados. Los medios de cultivo más utilizados son chocolate agar, medio de Skirrow y medio de Skirrow modificado, teniéndose que incubar las placas por un período de 7 días a 37 grados centígrados, aunque las colonias pueden ser visibles después de un período de 3 días; siendo de 1-2 mm, translúcidas, que producen ligera hemólisis en agar sangre y son de color grisáceo, teniéndose que confirmar

posteriormente la detección de H. pylori mediante la tinción de Gram. Los cultivos tienen una sensibilidad que vá de 77-94%, y su uso ha sido limitado dado que es muy costoso, no disponible y en muchas ocasiones difícil de aislar, ya que la bacteria puede no cultivarse debido a diversos factores como la deglusión de anestesia local, uso previo de antibióticos o de bismuto, inhibidores de la bomba de protones, contaminación de las pinzas de biopsia con glutaraldehído, biopsia de un área poco específica, mal manejo del tejido o retardo en realizar los cultivos. (34)

*Otros métodos Invasivos

Dos métodos han sido recientemente descritos: la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR), y la Microscopía de Fase Contrastada. El PCR es muy costoso y poco valorable aún en la detección de la bacteria; y la Microscopía de Fase Contrastada requiere de examinación de la bacteria en campo oscuro, con biopsias gástricas frescas, por lo que su uso es limitado por el costo y por falta de personal entrenado.

Métodos No Invasivos

* Detección de Anticuerpos

Existe una respuesta inmune local a la infección, involucrando a los linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y frecuentemente células polimorfonucleares en la lámina propia de la mucosa gástrica, siendo la mayoría de estas células tipo B secretoras de inmunoglobulinas las que producen una respuesta local de anticuerpos. Por lo que se han ideado métodos para la detección de los mismos, siendo correlacionados con infección crónica prolongada de la mucosa, rara vez encontrándose anticuerpos IgM, incluso en niños con infección aguda, siendo el anticuerpo más detectado el tipo IgG, encontrándose entre los 20 a 30 días después de la infección; aunque se ha mostrado que existe una respuesta inicial de IgM y una seroconversión IgA específica.

Las técnicas empleadas para la detección de anticuerpos son: fijación de complemento, aglutinación de la bacteria, y ELISA, siendo este último el método más sensible.

El método de ELISA es considerado el ideal para la detección de anticuerpos de H. pilori, siendo realizado con la muestra de suero del paciente infectado, determinándose los anticuerpos IgG mediante una reacción cruzada con células antígeno específicas para H. pylori; este método tiene una sensibilidad del 90% y especificidad del 100%: Falsos negativos pueden ocurrir si se tiene una alteración en la respuesta inmune, la edad, duración de la infección, la interacción con otras bacterias, así como el hecho de que la infección se encuentre en las primeras semanas. La determinación del estado de detección de anticuerpos puede ser usado para el seguimiento de la erradicación del H. pylori, solo si se tiene un título de anticuerpos en la fase aguda, y en la fase de convalescencia, teniendo una disminución de anticuerpos de los 3-6 meses posteriores a

la erradicación, aunque el 50% de los pacientes no llega a ser negativo después de un seguimiento prolongado. (35)

La validez de los métodos serológicos ha sido bien demostrado en adultos; sin embargo, en los niños no ha sido concluído, por lo cual se han reportado diversos estudios, uno de ellos reporta 310 niños, donde se demuestra que el método de ELISA tiene un valor para el diagnóstico de la la infección por H. pylori, comparado con los métodos clásicos bajo la toma de biopsia por endoscopia, y la serología no es de ayuda en la monitorización de respuesta al tratamiento. Se ha realizado también detección de anticuerpos en saliva, orina y aglutinación en látex. la detección en saliva es no invasiva, relativamente fácil, y aceptable para muchos pacientes, incluso niños, sin embargo, esta se correlaciona con la cantidad de anticuerpos en suero, y los problemas de recolección de la muestra son difíciles y pueden contaminarse.

Este método diagnóstico de detección de anticuerpos de H. pylori es barato, y tiene una alta especificidad y sensibilidad, por lo que en la actualidad es un método no invasivo altamente utilizado. (36)

* Método de Urea Espirada

Esta prueba detecta la producción de CO2 secundario a la degradación urea por la ureasa del H. pylori, administrándose Urea marcada con un isótopo; el bióxido de carbono es liberado por la ureasa, pasa al torrente sanguíneo, y es medido al realizarse la exhalación

El principio de esta prueba isotópica de aliento es el catabolismo enzimático de una molécula, dando lugar a la producción de un fragmento marcado con un isótopo, el cual es eliminado en el aire expirado que se recolecta para análisis. En la prueba de la ureasa la molécula de carbono se marca con C13 ó 14; siendo el CO2 marcado recolectado para análisis. El análisis con C13 se puede detectar en el aire expirado cinco minutos después de haber ingerido la urea marcada; esta prueba tiene un isótopo estable como es el C13, por lo que se puede repetir cuantas veces sea necesario, y es completamente segura, tiene una sensibilidad del 99% y una especificidad del 98%. (37)
El C14 es un isótopo radiactivo, en el cual las muestras de aliento se recolectan a los 10, 20, 30, 40, 60, 80, 100 y 120 minutos después de la ingestión de la urea marcada, su especificidad y sensibilidad son semejantes al C13. Existen factores que alteran estas pruebas como son: pH intragástrico, extensión de la colonización, el vaciamiento gástrico, actividad de ureasa, localización dentro de la mucosa, tipo de comida, cantidad del isótopo, tiempo y frecuencia de la recolección de la muestra.

Este método es recomendable como realización rutinaria para la detección de infección por H. pylori, ya que es menos costoso que la endoscopía, pero significativamente más costoso que la detección de anticuerpos. Parece ser el método de elección para confirmar la erradicación en pacientes con úlceras complicadas y en

pacientes con síntomas recurrentes, siendo realizada 4 semanas posterior a la finalización del tratamiento.

Tanto los métodos invasivos como los no invasivos son útiles en la detección de infección por H. pylori, sin embargo, no podemos indicar cúal método es el ideal, porque esto se determina de acuerdo a la clínica del paciente.

H. PYLORI Y ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICO

La Enfermedad por Reflujo gastroesofágico (ERGE) es referida como una exposición anormal de la mucosa esofágica al reflujo del contenido gástrico, resultando en síntomas y/o daño al tejido. Es una condición común, ya que estudios epidemiológicos en niños la señalan con una incidencia de 1:500 recien nacidos. Los estudios de seguimiento a largo plazo indican que el ERGE no es una condición autolimitada, aunque disminuye la morbilidad hacia los dos años; muchos de los pacientes asintomáticos tienen una morbilidad significativa muchos años después de su diagnostico inicial. Desde el descubrimiento de H. pylori al inicio de los años 80 el papel de este microorganismo en la patogénesis de la úlcera péptica está bien establecida; sin embargo, la asociación entre H. pylori y dispepsia no ulcerosa o ERGE no está completamente investigada, motivo por el cual recientemente ha cobrado gran interés.

Un número significativativo de estudios en adultos han intentado evaluar la relación entre H. pylori y ERGE determinando la prevalencia de H. pylori en esta condición. Aunque la mayoría no tiene un adecuado número de pacientes o sujetos control, la prevalencia generalmente de H. pylori no es significativamente alta en relación a lo esperado para la población general. H. pylori fué demostrado por diversos métodos en 35% de 700 pacientes con grados variables de enfermedad por reflujo. (38) Sin embargo, debido a que el objetivo primario de muchos de estos estudios no fué evaluar la asociación entre H. pylori y ERGE no se documentó la presencia o ausencia de Esofagitis.

En contraste a lo anteriormente expuesto, estudios en niños señalan que los desórdenes de la motilidad gastroduodenal predisponen a la colonización por H. pylori en la mucosa gástrica (39) y se ha encontrado una estrecha asociación de ERGE y Esofagitis con la gastritis crónica por H. pylori. (40)

H. pylori y la Fisiopatología del ERGE.

La ERGE está considerada como una enfermedad multifactorial, y se han propuesto multiples factores que contribuyen su patogenia incluído la presencia de Hernia hiatal, incompetencia del esfínter esofágico, el aclaramiento del material refluído, los mecanismos secundarios al daño del epitelio esofágico y finalmente la alteración en el vaciamiento gástrico. Un papel de H. pylori en la patogénesis de la ERGE de acuerdo a lo anteriomente expuesto es especulativo, pero teóricamente H. pylori podría contribuír a el desarrollo de ERGE por diferentes mecanismos:

a. Inflamación del cardias causando lesión o trastorno en la función del esfínter;
b. Incremento en la secreción ácida gástrica asociada con gastritis predominantemente antral;
c. Alteración en el vaciamiento gástrico; y
d. Daño citotóxico directo a la mucosa esofágica.

JUSTIFICACION

Si bien hasta el momento queda claro el papel de H. pylori en la enfermedad ulcerosa gastroduodenal, aún no existe concenso en relación a su participación en la dispepsia no ulcerosa. Se ha observado que es la causa más frecuente de recidiva de los síntomas dispépticos y el organismo ha sido demostrado en la mucosa gástrica en 47% de los pacientes con ERGE relacionado a Esofagitis.(39) No se conoce hasta el momento la frecuencia de con que se asocia la ERGE y la infección por H. pylori, es probable que esta asociación sea común, sobre todo en los paises en desarrollo donde se sabe su incidencia es mayor. Dado que la ERGE puede manifestarse no solo con los síntomas característicos como son náuseas, vómitos, regurgitación y pirosis retroesternal, sino también con síntomas inespecíficos o no gastroesofágicos es probable que no se detecte la infección por H. pylori en estos pacientes por no buscarse intencionadamente. En el depertamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez hemos observado que dicha asociación es frecuente por lo que la intención del presente trabajo es describir las características clínicas, del monitoreo del pH esofágico de 24 horas, endoscópicas e histológicas de los pacientes con ERGE e infección por H. pylori.

OBJETIVOS

1. Determinar la proporción de pacientes con ERGE e Infección por H. pylori que cursan con síntomas típicos, atípicos o mixtos.
2. Determinar la frecuencia y magnitud de Esofagitis en pacientes con ERGE y H. pylori
3. Definir las características del monitoreo del pH esofágico de 24 horas en los pacientes con infección por H. pylori.

a. Inflamación del cardias causando lesión o trastorno en la función del esfinter;
b. Incremento en la secreción ácida gástrica asociada con gastritis predominantemente antral;
c. Alteración en el vaciamiento gástrico; y
d. Daño citotóxico directo a la mucosa esofágica.

JUSTIFICACION

Si bien hasta el momento queda claro el papel de H. pylori en la enfermedad ulcerosa gastroduodenal, aún no existe concenso en relación a su participación en la dispepsia no ulcerosa. Se ha observado que es la causa más frecuente de recidiva de los síntomas dispépticos y el organismo ha sido demostrado en la mucosa gástrica en 47% de los pacientes con ERGE relacionado a Esofagitis.(39) No se conoce hasta el momento la frecuencia de con que se asocia la ERGE y la infección por H. pylori, es probable que esta asociación sea común, sobre todo en los paises en desarrollo donde se sabe su incidencia es mayor. Dado que la ERGE puede manifestarse no solo con los síntomas característicos como son náuseas, vómitos, regurgitación y pirosis retroesternal, sino también con síntomas inespecíficos o no gastroesofágicos es probable que no se detecte la infección por H. pylori en estos pacientes por no buscarse intencionadamente. En el depertamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez hemos observado que dicha asociación es frecuente por lo que la intención del presente trabajo es describir las características clínicas, del monitoreo del pH esofágico de 24 horas, endoscópicas e histológicas de los pacientes con ERGE e infección por H. pylori.

OBJETIVOS

1. Determinar la proporción de pacientes con ERGE e Infección por H. pylori que cursan con síntomas típicos, atípicos o mixtos.
2. Determinar la frecuencia y magnitud de Esofagitis en pacientes con ERGE y H. pylori
3. Definir las características del monitoreo del pH esofágico de 24 horas en los pacientes con infección por H. pylori.

MÉTODO

Estudio descriptivo, retrospectivo, retrolectivo.

Universo

Pacientes con Infección por H. pylori.

Muestra

Pacientes con Infección por H. pylori y ERGE documentada por clínica, estudio de monitoreo contínuo del pH esofágico o bien que tengan evidencia de esofagitis por reflujo.

Criterios de Inclusión

1. Pacientes pediatricos,
2. Ambos sexos,
3. Pacientes con Diagnóstico de ERGE clínico o por monitoreo continuo del pH esofagico.
4. Pacientes con Esofagitis por reflujo.
5. Pacientes que tengan infección por H. pylori documentada por: estudio histopatológico, prueba de urea espirada o ureasa rápida.

Criterios de No Inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de infección por H. pylori por Serología, prueba de urea espirada, sin estudio endoscópico.
2. Pacientes con diagnóstico de infección por H. pylori sin biopsia esofágica o con biopsias esofágicas insuficientes o inadecuadas.

DEFINICION DE VARIABLES

A. ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICO

El paciente puede presentar cualquiera de los siguientes criterios:

1. Clínico

ERGE: cuando existan manifestaciones clínicas como: vómito, regurgitaciones o pirosis que repercuten en la vida cotidiana del paciente ya sea en su conducta (irritabilidad, trastorno del sueño) o incremento pondoestatural.

2. Criterio de Monitoreo del pH esofágico (se requiere período mínimo de estudio18 horas)

Se considerará ERGE cuando el Indice de Reflujo sea mayor o igual al 7% o bien el Indice de Euler > a 50. (40)

3. Evidencia de Esofagitis por Reflujo
El paciente debe presentar por lo menos uno de los siguientes criterios:
a. Hiperplasia de la basal >15%
b. Papilomatosis >50%
c. Nucleos deformados >5
Además deberá evidenciarse la presencia de eosinófilos en el epitelio esofágico en todos los casos en donde no se haya podido documentar por clínica o por monitoreo del pH esofágico ERGE.

B. INFECCIÓN POR H. PYLORI
1. Observación directa del H. pylori en biopsias de antro a través de tinciones específicas: Giemsa y Warthin-Starry.
2. Prueba de ureasa rápida (Clo-test o Cu-test).
3. Urea Espirada (> 200 DPM)

C. MAGNITUD DE LA ESOFAGITIS

	Núcleos deformados	Papilomatosis	Hiperplasia basal
Leve	**5-10**	**50-60**	**15-19**
Moderada	**10-20**	**60-80**	**20-24**
Severa	**>20**	**>80**	**> 25**

D. MONITOREO DEL PH ESOFAGICO
1. Número total de episodios de reflujo.
2.Número de episodios mayores de 5 minutos.
3. Episodio más largo.
4. Indice de reflujo.
5. Indice de Euler (X+4Y)
X= Número de episodios de reflujo
Y= Número de episodios de reflujo mayores de 5 minutos.
Se analizarán 2 canales de pH esofágico, el canal distal se colocará en la posición que corresponda al tercio inferior de acuerdo a la fórmula de Strobel (41)

PROCEDIMIENTO

Se analizarán los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de ERGE e Infección por H. pylori a partir de Enero de 1991 a Septiembre de 1997. En todos ellos se registrarán o recolectarán todos los datos que se muestran en el Anexo I.

ANALISIS ESTADISTICO

Se revisarán y realizarán medidas de Tendencia Central.

RESULTADOS.

Se incluyeron en el presente estudio 40 pacientes de los cuales el 92.6% procedían del Distrito Federal y el Estado de México. El 55% correspondieron al sexo masculino . El promedio de edad fue de 4 años 4 meses con un intervalo de edad que comprende desde los 7 meses hasta los 13 años; Como se observa en el cuadro 1 el 70.7% de los pacientes fueron menores de 6 años, siendo el grupo de los preescolares el que mayor frecuencia de casos tuvo.

FRECUENCIA POR EDADES

Intervalo de edad (meses)	N	%
Lactante 0 - 24	7	17.5
Preescolar 25 - 71	23	57.5
Escolar 72 - 143	8	20
Adolescente > 144	2	5
Totales	40	100

Cuadro 1

Manifestaciones clínicas

En el 65% de los casos los síntomas que tenían al momento de su estudio se manifestaban como recaída, es decir tenían el antecedente de haberlos presentado tiempo atrás y haber remitido después de tratamiento. Casi la mitad de los pacientes (45%) fueron estudiados por presentar síntomas gastroesofágicos y respiratorios . Aproximadamente una tercera parte de los casos tuvieron manifestaciones gastroesofágicas exclusivamente en donde el dolor abdominal fue el síntoma predominante, mientras que el sangrado de tubo digestivo solo se presentó en un caso . Las manifestaciones respiratorias puras se presentaron en el 22.5% en donde el asma fue la más frecuente . Los síntomas inespecíficos como hiporexia, irritabilidad o falla para crecer se presentaron siempre como síntomas acompañantes ya sea de manifestaciones gastroesofágicas o respiratorias (cuadro 2).

FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES CLINICAS

MANIFESTACION	N	%
Síntomas gastroesofágicos	**13**	**32.5**
Dolor abdominal	**24**	**60.0**
Vómito	**18**	**45.0**
Regurgitación	**14**	**35.0**
Náusea	**12**	**30.0**
Sangrado de tubo digestivo	**1**	**2.5**
Síntomas respiratorios	**9**	**22.5**
Asma	**22**	**55.0**
Tos crónica	**18**	**45.0**
Síntomas gastroesofágicos y respiratorios	**18**	**45.0**
Síntomas inespecíficos	**12**	**30.0**

Cuadro 2

Solo el 17.5% de los pacientes tuvieron desnutrición de primer grado excepto uno, según la clasificación de Waterloo. Sin embargo casi una tercera parte (32.5%) de todos los casos tuvieron retardo en el crecimiento, siendo la mayoría de estos casos 10/13 de primer grado.

Monitoreo del pH esofágico

El 65% de los pacientes fueron sometidos al monitoreo contínuo del pH esofágico por presentar falla al tratamiento para la enfermedad por reflujo gastroesofágico . El promedio de duración del estudio fue del 22 horas 35 minutos. El monitoreo se realizó con un cateter de doble canal con una diferencia de distancia entre ambos de 5 cm. Se documentó la localización del sensor más distal a través de un control radiológico, realizándose en caso necesario el ajuste para ubicarlo siempre a 2 cm. por arriba de la unión cardioesofágica. Como se observa en el cuadro 3 y 4 el número total de los episodios de reflujo rebasó el percentil 50 en ambos canales siendo incluso mayor que el percentil 90 para el canal 2. El promedio del índice de reflujo fue normal para el canal 1 y límitrofe para el canal 2 por localizarse entre el percentil 50- 75 (43). Efectuando la valoración del monitoreo continuo del pH esofágico según el índice de Euler el promedio para el canal 2 fue mayor de 50, es decir patológico.

TESIS Nº
DE LA

MONITOREO DEL pH ESOFAGICO

	CANAL 1		CANAL 2	
PARAMETRO	**X**	**PERCENTIL**	**X**	**PERCENTIL**
No. de episodios	38.0	50-75	59	90-95
No. episodios > 5 minutos	0.7	10-25	1.1	25-50
Duración del episodio más largo (min.)	7.9	25-50	10	25-50
Indice de Reflujo (%)	3.1	25-50	4.2	50-75
Indice de Euler	35.0	Limítrofe	63.7	Patológico

Cuadro 3

Ningún paciente tuvo el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico tomando en cuenta exclusivamente el índice de reflujo. El 10% tuvieron un monitoreo continuo del pH esofágico (McpHE) anormal o patológico considerando como parámetros para definir normalidad tanto el índice de reflujo como el de Euler; no obstante el 45% de los pacientes tuvieron (MpHE) patológico de acuerdo al índice de Euler; estos mismos pacientes valorados con el índice de reflujo tuvieron un resultado limítrofe. Finalmente la misma proporción de pacientes obtuvo un restultado completamente normal o limítrofe considerando como parámetros de evaluación a los dos índices(cuadro 4)

RESULTADOS DEL MONITOREO CONTINUO DEL pH ESOFAGICO

Resultado	**Indice de Reflujo***		**Indice de Euler**		**Indice de Reflujo* y Euler**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Normal	2	5.0	0	0.0	8	20.0
Limítrofe	18	45.0	2	5.0	8	20.0
Patológico	0	0.0	18	45.0	4	10.0

* Solo si el resto de los parámetros (No.episodios de reflujo, episodio más largo y número de episodios mayores de 5 min.) se encontraban también en el percentil 50 o por debajo de este se consideró el resultado final como normal

Cuadro 4

Esofagitis

En el 97.5% de los pacientes hubo evidencia histológica de esofagitis, siendo el infiltrado inflamatorio crónico el más frecuente. Se documentó la presencia de eosinófilos en la mucosa esofágica en un 90% de los casos. La intensidad de la esofagitis fue mayor en los pacientes con inflamación crónica.

CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS DE LA ESOFAGITIS

Inflamación	INTENSIDAD						
	Leve		Moderada		Severa		
	n	%	n	%	N	%	Total %
Crónica	11	27.5	10	25.0	1	2.5	55.0
Aguda	14	35.0	3	7.5	0	0.0	42.5
Ninguna	-	-	-	-	-	-	2.5
Total	35	62.5	13	32.5	1	2.5	100.0

Cuadro 5

Esofagitis y MCpHE.

Al tratar de asociar el diagnóstico histológico con el del MCpHE se observó que a mayor intensidad de la esofagitis mayor probabilidad de encontrar un MCpHE anormal así como que, la inflamación aguda, se asocia con mayor frecuencia a un MCpHE anormal que la crónica 70.5%Vs 47.6% .(cuadro 6).

MONITOREO CONTINUO DEL pH ESOFAGICO Y ESOFAGITIS

	Esofagitis				
MCpHE	Aguda Leve	Aguda Moderada	Aguda ulcerada	Crónica leve	Crónica moderada
Anormal	9/ 14	3/ 3	0/ 1	3/ 11	7/ 10
Normal o limítrofe	5/ 14	0/ 3	1/ 1	8/ 11	3/ 10

Cuadro 6

Gastritis

Todos menos un paciente tuvo gastritis desde el punto de vista histológico, solo en el 27.5% de los casos coincidió el tipo de infiltrado inflamatorio y la magnitud del mismo; el infiltrado inflamatorio crónico predominó en el antro en comparación con el esófago (97.4% Vs 46.1%). La actividad de la inflamación gástrica se documentó en el 76.9% y prácticamente en todos lo casos con gastritis se documentó alguna otra alteración como formación de folículos linfoides, atrofia o la combinación de ambos (Cuadro 7)

FRECUENCIA DE GASTRITIS FOLICULAR Y ATROFICA

Gastritis folicular		Gastritis atrófica		Gastritis folicular y atrófica	
26	66.6%	11	28.2%	2	5.1%

Cuadro 7

DISCUSION

A pesar de que nuestro grupo de estudio incluyó pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) la mayor frecuencia de casos correspondió a niños preescolares, probablemente porque la mayoría de nuestros pacientes ameritaron ser estudiados con MCpHE y endoscopía por presentar recaída de sus síntomas, es decir recaída de su ERGE y por tanto no fueron estudiados en la etapa de la lactancia donde probablemente se inició su problema,

Llama la atención que las manifestaciones gastroesofágicas puras solo se presentaron en una tercera parte de los casos y que más de la mitad de los pacientes tuvieron manifestaciones respiratorias exclusivamente o bien, asociadas a síntomas gastroesofágicos. Estos resultados son similares a lo reportado previamente en donde se ha establecido la asociación de manifestaciones respiratorias (asma o tos crónica) en el 50 % o más de los pacientes con ERGE. (44) Los síntomas inespecíficos formaron parte de la sintomatología de los pacientes, pero en ningún caso fueron manifestación exclusiva de la ERGE.

Destaca que la proporción de desnutridos fue menor del 20% y que la desnutrición fue en general de I grado, no obstante de que el vómito fue uno de los síntomas predominantes. El retardo en el crecimiento fue mucho más notorio, casi una tercera parte de los casos estuvo afectada. Se ha referido previamente que la talla baja se ha asociado a la infección por H. pylori, sin establecer con precisión el mecanismo fisiopatológico de esta alteración (45).

Considerando el reporte histológico del esófago como estándar de oro el McpHE fue altamente específico (100%) y regularmente sensible (56%) para el diagnóstico de ERGE tomando en cuenta los dos índices de valoración. El índice de Euler fue cuatro veces más sensible para definir ERGE que el índice de reflujo (10% Vs 46.1%). La esofagitis se documentó en el 97.5% de todos los casos; el paciente que tuvo un esófago normal por histología también tuvo un McpHE normal. Por otro lado se observó que los pacientes con una esofagitis aguda tuvieron con mayor frecuencia un McpHE anormal que los pacientes con esofagitis crónica (70% Vs 47.6%) Así mismo se observó que los pacientes con un mayor grado de inflamación tuvieron una proporción mayor de McpHE anormal (71% Vs 48%) . De esta manera es poco probable que se pueda predecir el grado y tipo de inflamación esofágica a través del estudio del monitoreo esofágico, premisa ya establecida por otros autores (46).

Como era de esperarse todos los pacientes tuvieron gastritis crónica y más de la mitad de los pacientes tuvieron actividad en el proceso inflamatorio. La presencia de folículos linfoides y atrofia fue un hallazgo común en nuestros pacientes. Al parecer la respuesta inflamatoria del esófago es independiente a la del estómago en la infección por H. pylori y probablemente participen en este proceso múltiples factores como son el tiempo de evolución de la enfermedad, la presencia de enfermedades concomitantes (respiratorias, alérgicas, etc). No pudimos establecer un patrón característico del McpHE en estos pacientes infectados con H. pylori y con esofagitis por reflujo gastroesofágico.

Conclusiones.

La infección por H. pylori puede ser causa de recidiva de la ERGE y debe investigarse intencionadamente en todo aquel paciente que presente síntomas sugestivos de ERGE. El McpHE es un método diagnóstico altamente específico para el diagnóstico de la enfermedad pero su sensibilidad puede ser pobre, sobre todo en pacientes que ya han recibido tratamiento para la ERGE por lo que un resultado negativo o limítrofe en un paciente con sospecha de ERGE debe realizarse un estudio endoscópico del tubo digestivo alto junto con toma de biopsias para definir la presencia o ausencia de esofagitis como manifestación de la ERGE. Los eosinófilos esofágicos son un marcador de gran ayuda para precisar que la inflamación gástrica es secundaria a ERGE. El índice de Euler debe realizarse como parte del estudio de evaluación del McpHE ya que es mucho más sensible que el índice de reflujo en conjunto con el número total de episodios de reflujo, el número de episodios mayores de 5 minutos y el episodio más largo. Finalmente no es posible predecir el tipo y la magnitud de la esofagitis a través del McpHE.

BIBLIOGRAFIA

1. Marshall BJ, Warren JR. Uniddentified curved bacilli in gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 1: 1273-1275.
2. Becker U, Hause B, Lanciers S, et al. The prevalence of Helicobacter pylori positive positive serology in asimptomatic children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 19993; 16: 252-256.
3. Hawtin PR, Stacey AR, Newell DG. Investigation of the structure and localization of the urease of the Helicobacter pylori using mononucleal antibodies. J Gen Microbiol. 1990; 136: 1995-2000.
4. Eaton KA, Morgan DR, Knakowka S: Motility as a factor in the colonisation of gnotobiotic piglets by Helicobacter pylori. J Med Microbiol 1992; 37: 123-127.
5. Cave DR, Vargas M. Effect of a Campylobacter protein in acid secretion by parietals cells. Lancet 1989; ii: 187-189.
6. Muotiala A, Helander IM, Pyhala L, et al: Low biological activity of Helicobacter pylori lipopolysaecharde. Infect Immun. 1992; 60; 1714-1716.
7. Crabtree JE, Figura N, Taylor JD, et al. Expression of 120 Kilodaltons protein and citotoxity in Helicobacter pylori. J Clin Pathol.
8. Mai UEH, Perez-Perez GI, Wahl LM, et al. Soluble performance proteins from Helicobacter activate monocytes, macrophages by lipopolysaccharide. J Clin Invest. 1991; 87: 894-900.
9. Nowotthi V; Heilman KL. Epidemiologie der Helicobacter pylori infection. Leber magen darin 1990; 4: 180-186.
10. Horneman F; Nilius M; Malferteiner L: Seroplevalence of Helicobacter pylori en German infants and children. Helicobacter 1997 2 (4): 176-179.
11. Gill HH; Majmudar P; Shankaran K: Age related prevalence of Helicobacter pylori antibodies in Indian subjects. Indian J Gastroenterol 1994; 13:92-94.
12. Satar MA, Gouis E, Simjec AE. Seroprevalence of Helicobacter pilori antibodies in children in Bloemfontein, Suth Africa. J Pedriat Gastroenterol Nutr 1997; 24: 135-139.
13. Guisset M; Cotton T, Rey P. Helicobacter pylori in developing contries. Med Trop 1997; 57: 77-82.
14. Perez-Perez JI, Taylor DN, Bodhideatta L. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in Thailand. J Infect Dis 1990; 161: 1247-1241.
15. Al Maagel MA, Evans DG, Abdulgham ME. Prevalence of Helicobacter pylori infection in Saudi Arabia: Comparasion of disease with and withouth upper gastrointestinal symptoms. Am J Gastroenterol 1990; 85: 994-998.
16. Saker-SA, Mahalanabis D, et al. Helicobacter pylori prevalence, transmission and serum pepsinogen II concentrations in children of a poor periurban comunity in Bangladesh. Clin Infect Dis 1995; 25 (5): 990-995.
17. Adler F, Palmer P, Ritz G: Prevalence of Helicobacter pylori atibodies in normal children. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 194-196.
18. Cadranel S, Goosens H, De Boek M, et al: Campylobacter pyloridis in Children. Lancet 1: 735, 1986.

19. Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, et al: Treatment of Campilobacter pylori associated antral gastritis in childern with bismuth subsalicilate and ampicillin. J Pediatr 1988; 113: 908.
20. Malaty HM, Graham DY, Klein PD, et al: Transmission of Campilobacter pylori. Scand J Gastroenterol 1991; 26; 927.
21. Berkowicz J, Lee A: Person to person transmission of Campilobacter pylori. Lancet 1987; 11:680.
22. Langenberg W, Rauws EAJ, Oudbrier JK, et al. Patient to patient transmission of Campylobacter pylori infection by fiberoptic gastroduodenoscopy and biopsy. J Infect Dis 1990; 161: 507.
23. Boren T, Falk P, Roth KR, et al: Attachment of Helicobacter pylori to human gastric ephithelium radiated by blood group antigens. Science 1993; 262: 1892.
24. Azuma T, Konishi J, Tanaka Y, et al: Contribution of HLA DQA gene to hosts response against Helicobacter pylori. Lancet 1994; 343: 542.
25. Cohen HA, Shapiro RP, Frydman M, et al: Chilhood protein losing enteropathy associated with Helicobacter pylori infection. J Ped Gastroenterol Nutr 13: 201, 1991.
26. Khertz R, Becker M, Brosicke G. Prevalence of Helicobacter pylori infections in Nicaraguan Children with persistent diarrhea, diagnosed by the 13-urea breath test. J Ped Gastroenterol Nutr 1997; 25 (1): 84-88.
27. Drumm B, Sherman P, Cutz E, et al: Association of Campylobacter pylori on the gastric mucosa with antral gastritis in children. N Engl J Med 1987; 316: 1557-1561.
28. De Giacomo C, Fiocca R, Vallani L, et al: Helicobacter infection and chornic gastritis: Clinical, serological and histologic correlations in children treated with amoxicillin and colloidal bismuth subcitrate. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990; 11: 310-316.
29. Hassall E, Dimmick JE: Unique features of Helicobacter pylori disease in children. Dig Dis Sci 1991; 36: 417-423.
30. Oderda G, Dell' Olio D, Morra I, et al: Campylobacter pylori gastritis: Long term results of treatment with amoxicillin. Arch Dis Child 1989; 64: 326-329.
31. Cutter AF, Haustads S, Ma C, et al: Accuracy of invasive and nononvasive test to diagnose Helicobacter pylori infection. Gastroenterology 1995; 109: 136-141.
32. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, et al: Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States. Gastroenterology 1991; 100: 1495
33. Schaber EF, Umlaft G, Soffler F, et al: Indirect inmunofluorescence test and enzyme linked immunoadsorbent assay for detection of campylobacter pylori. J Clin Microbiol 1989; 27: 327
34. Barthel JS, Everett ED. Diagnosis of Campylobacter pylori infections the "gold" standard and the alternatives. Rev Infect Dis 1990; 12 (suppl): S107- S114.
35. Cutter A, Schubert A, Shubert. Role de Helicobacter pyloriserology in evaluating treatment succes. Dig Dis Sci.
36. Talley N, Newell D, Ormond J, et al. Serodiagnosis of Helicobacter pylori: comparison of enzyme-linked inmmunoabsorbent assay. J Clin Microbiol. 1991; 1635
37. Graham DY, Klein PD. Campylobacter pylori detected non invasively by the C13-urea breath test. Lancet 1987; 1: 1174-1177.

38. Lee JM, O'Morain CA: Different management of Helicobacter pylori positive and negative patients with gastro-oesophageal reflux disease? Gut 1998; 43 (suppl 1): S14-S20.
39. Rintala R, Kokkonen ML, Lindahl H, et al: Does disordered upper gastrointestinal Motility predispose to Helicobacter pylori colonization of the stomach in children. J Pediatr Surg. 1994; 29: 734-737.
40. Cueto Rua EA, Balcarce N, Cohen M, et al: El espectro clínico-Endoscópico de la Gastritis asociada a Helicobacter pylori en Pediatría. Acta gastroent Latinoamer. 1997; 27: 135-139.
41. Euler AR, Byrne WJ: Twenty-Four-Hour Esophageal Intraluminal pH Probe Testing: A Comparative Analysis. Gastroenterology 1981; 80: 957-961.
42. Strobel CT, Byrne W, Ament ME, et al: Correlation of esophageal lenghths in children with height: Application to tuttle test without prior esophageal manometry. Pediatr 1979: 81-84.
43. Vandeplas Y, Goyvaerts H, Helven R, et al: Gastroesophageal Reflux, as Measured by 24-Hour pH Monitoring, in 509 Healthy Infants Screned for Risk of Sudden InfantDeath Syndrome. Pediatrics 1991; 88:834-840.
44. Vandenplas Y: Asthma and Gastroesophageal Reflux. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 24:89-99.
45. Patel P, Mendall MA, Khulusi S, et al. Helicobacter pylori infection in Chilhood: risk factor and effect on growth. Br Med J 1994; 309:1119-1123.
46. Black DD, Haggitt RC, Oreinstein SR, et al: Esophagitis in infants: Morphometric Histological Diagnosis and Correlation With Measures of Gastroesophageal Reflux. Gastroenterology 1990; 98:1408-1414.