

## **Infección por Helicobacter Pylori. ¿Hay que pensar más en ella?**

**Dr. P. Zubillaga**

### **Introducción**

Hasta no hace mucho se aceptaba que el interior del estómago era estéril debido a que su grado de acidez no permitía la supervivencia de gérmenes. Es cierto que Bizzozero, a fines del siglo XIX describió la presencia en tejido gástrico, de gérmenes flagelados, pero su descubrimiento no mereció excesiva atención. Hay que llegar a 1975, fecha en la que Steer publicó su hallazgo de que, asociadas con la gastritis, en el estómago podían encontrarse unas bacterias espiroideas. Sus intentos de cultivarlas no obtuvieron resultado positivo, cosa que sí lograron en 1982 Warren y Marshall. Llamaron al germen *Campylobacter pyloridis*. El mismo Marshall, en 1985 relacionó el germen con la úlcera péptica. Y el equipo de microbiólogos del que formaba parte comunicó en 1989 que se trataba de un nuevo género al que llamó *Helicobacter pylori* (HP), que es su nombre actual. Desde entonces se han descrito otros 18 *Helicobacter* diferentes.

### **Características del germen**

El HP está bien adaptado al medio en el que vive y se desarrolla. El pH en el interior del estómago es de 2, pero sus paredes están protegidas de la agresión química que eso supone por una capa de gel mucoso que en sus partes más externas tiene un pH de 4 y en las más internas de 7. Este gel está segregado por las células mucosas de la pared. Adosado a estas células vive el HP. Se trata de un bacilo curvado, en forma de espiral, flagelado, muy móvil, gramnegativo. Dispone de un fermento, la ureasa, que transforma la urea procedente de la saliva y del jugo gástrico en bicarbonato y amoníaco, ambas bases fuertes con las que crea un microclima para él favorable. Por otra parte los mecanismos inmunitarios habituales no llegan hasta ese fondo de la capa mucosa. Vive exclusivamente en tejido gástrico humano y en el de algunos primates y allí produce como respuesta una reacción inflamatoria, reacción que no parece suficientemente efectiva por lo que el proceso se cronifica. Es una bacteria “indígena”, es decir, vive en nuestro organismo alojada dentro de su “nicho”. Es posible que, en ocasiones el *Helicobacter* se amolde a cada persona hasta convertirse en un germen comensal que no produce molestias. El que a veces sea aparentemente así y el que otras esté relacionado con determinadas patologías ha hecho que se estén investigando los

diferentes componentes que pueden ser responsables de su mayor o menor poder patógeno y su implicación en la aparición de las diferentes enfermedades que se atribuyen. 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). Esto está abriendo unas posibilidades de investigación insospechadas en el campo, entre otros, de las resistencias que desarrollan las bacterias ante los antibióticos (1).

### **Epidemiología**

Este germen tiene un comportamiento muy curioso cuya epidemiología se va conociendo, aunque persisten lagunas importantes. Como pasa con muchas de las infecciones entéricas, se adquiere sobre todo en la infancia. Pero ¿cuándo?. En el estudio de Malaty (2) se comprueba que el máximo de adquisición del germen está dentro de los diez primeros años. En los países pobres, hasta los dos tercios de los niños están infectados antes de cumplir los dos años de vida. Esto contrasta con el 10% de infectados a los 10 años de vida en los países desarrollados(3). El riesgo mayor de contagio aparte de la edad, es el status socioeconómico, siendo mayor en las clases más desfavorecidas.

La forma de transmisión no se conoce con exactitud. Hay datos que hacen pensar que se pasa de persona a persona y que el contagio es mayor cuando mayor sea la proximidad y el contacto. En este sentido, el contagio en la escuela no parece importante y sí lo es en el ambiente familiar. Se ha investigado mucho si se transmite con el agua o con los alimentos, con resultado casi siempre negativo. El hallazgo de fragmentos del ADN del HP en ejemplares de la mosca doméstica ha hecho pensar en la posibilidad de su papel como agente de contagio.

### **Clínica**

El efecto nocivo del HP está relacionado con a) la síntesis de productos que directa o indirectamente dañan la mucosa gástrica, b) la producción de una inflamación crónica local y c) la alteración de la regulación de la secreción de jugo gástrico. .). En principio hay que aceptar que cuando el germen coloniza en el estómago se crea una situación de enfermedad crónica, una gastritis crónica. La gastritis por HP no tiene en el niño una expresión clínica concreta y el diagnóstico es anatómico. Hay que tener además en cuenta que la transición entre la normalidad y la inflamación es algo gradual, la mayor parte de las gastritis infantiles son gastritis leves, y el distinguir, desde el punto de vista anatomopatológico, lo que es normal de lo que es patológico no siempre es fácil. Si a esto se añade que la terminología que se usa es muchas veces confusa cuando no equívoca, se comprenderá que este sea un capítulo que está actualmente sometido a revisión y crítica (4).

Se sabe que un 15% de las personas infectadas por HP van a desarrollar o bien úlcera péptica (gástrica o duodenal) (5) o bien un cáncer gástrico (6). No se sabe cuales 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, atrofia celular 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.

Las úlceras pépticas son excepcionales en niños por debajo de los 10 años y cuando se dan, son secundarias a otras patologías como quemaduras, estrés, corticoides o antiinflamatorios. En estos casos el HP no juega papel alguno. En los adolescentes, aún siendo patología rara, las úlceras gástricas o duodenales tienen una sintomatología similar a la del adulto. Es en estos casos, sobre todo en las úlceras duodenales, donde el HP tiene un papel etiológico importante, donde su erradicación acorta la curación del proceso y reduce notablemente las posibilidades de recidiva. No se ha descrito en niños cánceres gástricos inducidos por el HP. Por otra parte, se han comunicado casos excepcionales de determinados linfomas gástricos en niños, que han retrocedido tras la erradicación del 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 adulto(7), dolores abdominales recidivantes del niño (DAR) (8) muerte súbita del lactante(9), crecimiento defectuoso (10), urticaria crónica, (11) edema angioneurótico (12), acné rosácea (13), cirrosis biliar primaria (14), aterosclerosis (15), y púrpura trombocitopénica idiopática (16), mal olor en el aliento (16), esterilidad masculina y femenina (17), bronquitis crónica (18) y glaucoma crónico (19).

Dentro de esta lista, los dolores de vientre recurrentes tienen especial interés para los pediatras. Hay que reconocer que, no hay argumentos sólidos que permitan decir que el HP tiene algo que ver con los DAR y hay trabajos que ponen de manifiesto la independencia de ambos procesos. (20).

Una cuestión interesante es la de si el HP hace algo bueno. El estudio de Uemura (21) confirma algo que ya se dijo en 1996 (22): que las personas que tienen úlcera duodenal parecen estar protegidas contra el cáncer gástrico. Hay publicaciones basadas en estudios epidemiológicos que dicen que el descenso de la infección por HP va seguido de un aumento de reflujos gastroesofágicos y de casos de carcinomas del esófago y de la unión esofagogástrica (23). Son cuestiones por ahora no aclaradas que se han de tener en cuenta a la hora de evaluar las ventajas y los inconvenientes de un plan de erradicación del germen.

### **Evolución**

La evolución espontánea de la infección, una vez adquirida tiende a la cronicidad pero su expresión clínica es muy variable. Hasta hace poco se aceptaba que la cura espontánea nunca se producía. Parece que esto no es cierto y hay varios estudios hechos en diferentes países que ponen de manifiesto que la infección puede desaparecer espontáneamente(2). El porqué, no se conoce. Como esto ocurre más a menudo en personas de países y niveles más favorecidos, se ha pensado en la posibilidad de que antibióticos administrados por otros motivos tengan algo que ver con ese hecho.

### **Diagnóstico**

En un proceso en el que la clínica nos va a ayudar tan poco, es importante conocer los recursos diagnósticos que están en nuestra mano. Son muchos y muy variados. Los hay invasivos, que exigen endoscopia, como la histología, el cultivo y el test de la ureasa. Y los hay no invasivos como son la prueba del hilo o Enterotest, el test del aliento, la serología y la determinación del antígeno en heces y en saliva. En el

siguiente cuadro de Logan modificado (24) se exponen sus respectivas sensibilidades y especificidades.

<b>Prueba</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>
<b>Invasivas</b>		
Histología	88 – 95%	90 – 95%
Cultivo	80 – 90%	95 – 100%
Ureasa	90 – 95%	90 – 95%
<b>No invasivas</b>		
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 (hilo)*		

El cultivo del tejido gástrico obtenido mediante al endoscopia y el aislamiento del germen es la prueba 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 Trallero y cols.(25) la han utilizado en el diagnóstico del HP con buen resultado. Es una prueba sencilla, sensible 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 prácticamente 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 años (26). 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 económicosocial y en los niños muy mayores y en los muy pequeños (27).

### **Cómo abordar la infección por HP**

En el caso del HP, la combinación de su relativa frecuencia, la posibilidad de que de lugar a problemas graves y el desconocimiento de cuales son los factores que influyen en su evolución, da como resultado un alto grado de incertidumbre a la hora de recomendar una actitud concreta en la práctica diaria. En ese tema, las fuentes de información que parecen más serias son, a nivel del adulto el informe de Maastrich del 2000, que puede verse en la dirección <http://www.helicobacter.org/>, y a nivel pediátrico las recomendaciones hechas el 2000 por un grupo de expertos entre los cuales está un donostiarra, el Dr. Pedro Urruzuno (28). Hay que señalar que en estas recomendaciones no se trata el tema del tratamiento. Las normas más recientes son las del grupo de expertos que expuso sus conclusiones en el Primer Congreso Mundial de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (29). Y lo que en resumen se deduce de todo esto es lo siguiente:

- a. En la edad pediátrica no hay un cuadro clínico específico producido por la infección del Helicobacter.
- b. Si a pesar de eso hay síntomas sugerentes de enfermedad orgánica por HP (no se indican cuales) suficientemente importantes como para justificar el tratamiento, hay que investigar la presencia del germen.

- c. En estos casos es conveniente recurrir a la endoscopia y a las pruebas derivadas de ella.
- d. Si haciendo estas pruebas se descubre el germen, hay que tratarlo.
- e. La serología y los tests rápidos no proporcionan en el niño resultados tan fiables como en el adulto.
- f. El test del aliento con C<sup>13</sup> es una prueba fiable
- g. El resultado del tratamiento debe de controlarse con pruebas no invasivas.

¿Qué es lo que ocurre en la practica?, ¿cómo traducir todo esto a nuestro trabajo de todos los días?. Dado que no está indicado el hacer una búsqueda activa del germen en la población general, habrá que hacerlo en los que tienen síntomas de enfermedad orgánica.(dolores de tipo ulceroso, hematemesis). Si es así, pocas veces nos veremos en esa situación. Donde sí vamos a tener que tomar decisiones es:

- a. en los niños mayorcitos que tienen DAR y en los de forma previa se ha planteado el tema del HP
- b. en los que tienen padres o hermanos con úlceras o cáncer de estómago
- c. en los que tienen padres o hermanos diagnosticados de dispepsia no ulcerosa.

En el primer caso en la exploración inicial y dentro del análisis de sangre de rutina pido serología. En el caso más frecuente, cuando con una psicoterapia elemental el cuadro mejora, no menciono para nada ni el resultado de la serología ni el HP. Si los síntomas persisten y la serología ha resultado positiva, expongo el dudoso papel del germen en el origen de los DAR y pido una determinación de urea en aire espirado y si el resultado es positivo, prescribo el tratamiento. Los controles post tratamiento los hago con la misma prueba.

En los supuestos b y c y si el niño es mayorcito busco el Helicobacter por prueba no invasiva y si el resultado es positivo, pongo tratamiento y controlo el resultado por medio de una prueba no invasiva como el test del aliento o el del antígeno en heces.

### **Tratamiento**

Se han propuesto diferentes pautas de tratamiento. La valoración de los resultados viene dificultada por el escaso número de pacientes y la disparidad de los grupos seleccionados. En general se ha ido evolucionando de tratamientos de cuatro semanas de duración, a tratamientos más breves, de una o dos semanas, y de pautas en las que se incorporaba el bismuto junto a la amoxicilina y el metronidazol a otras en las que se emplean omeprazol y claritromicina. Dada las variaciones regionales en la creciente resistencia del germen ante el metronidazol y la claritromicina, la elección de

un esquema de tratamiento debe de tener muy en cuenta estos hechos. El que utilizo inicialmente es la administración durante 15 días de la triple terapia con omeprazol (0,3 mg/kg/día), claritromicina (15 mg/kg/día) y metronidazol (25 mg/kg/día). En caso de resistencia al metronidazol, lo sustituyo por amoxicilina (40 mg/kg/día). Con estas pautas, el porcentaje de erradicación oscila alrededor del 90%.

### **Prevención**

Al no conocer la forma exacta de propagarse, las medidas de aislamiento no tienen sentido. Las esperanzas están puestas en la vacuna. Desde que en 1993 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 están empeñados en esta tarea. 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 varias(30). Los expertos indican que el camino todavía es largo, pero es un tema que supone mucho dinero y eso siempre es una garantía de que habrá laboratorios que ponga todo su interés en que estos proyectos lleguen a feliz término.

### **Resumen**

El HP es un germen que se adquiere preferentemente en la infancia y que produce una inflamación crónica de la mucosa gástrica. La prevalencia de la infección es muy alta en países pobres y clases sociales desfavorecidas y no tan alta en países desarrollados y niveles socioeconómicos altos. De entre sus posibles manifestaciones clínicas se acepta como hecho comprobado que tiene un papel básico en la producción de úlceras pépticas, preferentemente duodenales, cáncer de estómago y algunos tipos de linfoma gástrico. Esta patología no se da o se da de forma excepcional en el niño. En ninguna de las otras patologías en las que, por una u otra razón, se ha visto implicado el HP, se ha demostrado con claridad su papel causal. A pesar de disponer medios diagnósticos sencillos y al alcance del pediatra de atención primaria, no hay argumentos a favor de su empleo generalizado en tareas de diagnóstico y tratamiento preventivo. Su búsqueda y erradicación tiene como indicaciones discutibles, dejando a un lado las excepcionales antes indicadas, algunos casos de dolores de vientre recidivantes y los niños infectados con historia de úlceras pépticas o de cánceres gástricos en la familia. El tratamiento ha de hacerse teniendo en cuenta las resistencias del germen. No son necesarias medidas de aislamiento y no existe una vacuna eficaz.

**Bibliografía**

1. Blaser MJ. The genetic Gymnastics of Our Indigenous Microbes. *N Engl J Med* 2002; 346: 2083-2085.
2. 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.
3. Sherman P, Czinn S, Drumm B, Gottrand F, Kawakami E, Madrazo A, Oderda G, Seo J-K, Sulliva P, Toyoda S, Weaver L, Wu T-Ch. *Helicobacter* 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. Hassall, E. Getting to Grips UIT Gastric Patology. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 34: S46-S50.
5. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272: 65-69.
6. Correa P. Is gastric carcinoma an infectious disease? *N Engl J Med* 1991; 325: 1170-1171.
7. Heikkinen M, Mayo K, Megraud F, Vornanen M, Marin S, Pikkarainen P, Julkunen R. Association of Cag-A 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.
8. Boyle, JT. Recurrent Abdominal Pain: An Update. *Pediatrics in Review* 1997 18: 310-321.
9. Kerr, JR, Al-Karraf A, Barson AJ, Burnie JP. An association between sudden infant death síndrome (SIDS) and *Helicobacter Pylori*. *Arch Dis Child* 2000; 83:429-434.
10. 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.
11. 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.
12. Rais M, Unzeitig J, Grant JA. Refractory exacerbations of Hereditary angioedema with associated *Helicobacter pylori* infection. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 713-714.

13. Rebola A, Drago F. Helicobacter pylori and rosacea. *J Am Ac Dermatol* 2000; 43: 884.
14. Wadstrom T, Ljungh A, Willen, R. Primary biliary cirrosis and primary cholangitis are of infectious origin!. *Gut* 2001; 49:454.
15. Tiran A. Helicobacter pylory and citomegalvirus infection and atherosclerosis: an assesment of the current status. *Wien Med Wochen.* 2001; 151: 587-589
16. Mukai M, Kon Y, Notoya A, Cono M. Helicobacter Pylori associated with idiopathic tromboctopenic purpura 2002; 113: 169-171.
16. 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.
17. Figura N, Piomboni P, Ponzetto A y cols. Helicobacter pylori infection and infertility. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 663-669.
18. Roussos A, Tsimpoukas F, Anastasakou E, Alepopoulu D, Paizis I, Philippou N. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic bronchitis. *J Gastroenterol* 2002; 37: 332-335
19. 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.
20. 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.
21. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Helicobacter Pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-789.
22. Hansson L-E, Nyrén O, Sing. AW. The risk of stomach cancer in patients with gastric orduodenal ulcer disease. *N Engl J Medf* 1996; 335: 242-249.
23. Sharma P. Helicobacter pylori: a debated factor in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 2001; 19: 127-133.
24. Logan RPH, Walker MM. Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. *BMJ* 2001; 323: 920:922.
25. Pérez-Trallero E, Montes M, Alcorta M, Zubillaga P, Tellería E. Non-endoscopic meted to obtain Helicobacter pylori for culture. *Lancet* 1995; 345: 622-623.

26. 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.
27. 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.
28. Drumm B, Koletzko S, Oderda G, European Task Force on Helicobacter pylori. Helicobacter pylori infection in children: A Consensus Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 207-213.
29. Sherman P, Czinn S, Drumm B, Gottrand F, Kawakami E, Madrazo A, Oderda G, Seo J-K, Sulliva P, Toyoda S, Weaver L, Wu T-Ch. Helicobacter infection in Children and Adolescents: Working Group Report of th First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: S128-S133.
30. Czinn SJ, Nedrud JG. Working towards a Helicobacter pylori Vaccine. *Gastroenterology* 1999; 116: 990-994.

San Sebastián a 3 de Octubre de 2002