

# La infección por *Helicobacter pylori* no se asocia con síntomas específicos en los niños con dispepsia no ulcerosa

Nicolas Kalach, MD, PhD<sup>a</sup>, Karine Mention, MD<sup>b</sup>, Dominique Guimber, MD<sup>b</sup>, Laurent Michaud, MD<sup>b</sup>, Claire Spyckerelle, MD<sup>a</sup>, y Frédéric Gottrand, MD, PhD<sup>b</sup>

**OBJETIVOS:** Valorar los síntomas asociados con la infección por *Helicobacter pylori* en niños que presentan dispepsia no ulcerosa.

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Se ha llevado a cabo un estudio prospectivo doble ciego entre marzo de 2001 y abril de 2002, en niños de al menos 6 años de edad con dispepsia no ulcerosa, derivados para la práctica de una endoscopia gastrointestinal superior por dolor epigástrico. Un gastroenterólogo infantil pasa un cuestionario estandarizado a ciegas, que caracteriza el dolor epigástrico y los factores asociados. La infección se confirma mediante cultivo positivo y examen histológico de la mucosa gástrica.

**RESULTADOS:** De 100 niños incluidos, se ha encontrado infección en 26 (12 niñas, 14 niños; edad media,  $11,4 \pm 2,6$  años), y 74 no presentan infección (44 niñas, 30 niños; edad media,  $10,4 \pm 3,1$  años). No hay diferencias en la edad o las características de los síntomas entre los grupos, excepto en el dolor epigástrico durante las comidas, que es más frecuente en los niños no infectados que en los que sí lo están (el 25,6 frente al 3,8%;  $p < 0,01$ ).

**CONCLUSIÓN:** No existen características específicas de los síntomas en los niños infectados por *H. pylori* con dispepsia no ulcerosa en comparación con los no infectados.

El papel de *Helicobacter pylori* en la colonización del estómago en adultos y niños con gastritis crónica, úlcera péptica y, posiblemente, carcinomas gástricos está bien documentado actualmente<sup>1</sup>, y la erradicación de la bacteria es muy efectiva en la prevención de las recaídas de la úlcera péptica tanto en adultos<sup>2</sup> como en niños<sup>3</sup>.

El dolor abdominal recurrente (DAR), según los criterios de Apley, es decir, al menos 3 episodios recortados de dolor abdominal de la suficiente intensidad como para interrumpir las actividades diarias o el rendimiento

que suceden durante un período de 3 o más meses<sup>4</sup>, y la dispepsia no ulcerosa (DNU), entendida como dolor o malestar en la parte superior del abdomen<sup>5</sup>, son cuadros difíciles de definir en los niños, ya que muchos de ellos tienen síntomas imprecisos. Además, el papel y las manifestaciones clínicas de *H. pylori* siguen sin estar claros en estos niños. Los vómitos y el dolor abdominal agudo relacionado con la enfermedad ulcerosa se pueden asociar con infección por *H. pylori*, mientras que el papel de esta bacteria en los niños con DAR y DNU es el motivo de trabajos con resultados contradictorios. El dolor epigástrico localizado<sup>6</sup> y el despertar nocturno<sup>7,8</sup> se han descrito ocasionalmente en niños con esta infección. Sin embargo, una incidencia elevada de infección por *H. pylori* en el curso de una DAR no prueba una relación causal entre esta infección y el dolor abdominal<sup>9</sup>. Recientemente, un consenso pediátrico europeo ha recomendado buscar la infección por *H. pylori* empleando endoscopia gastrointestinal (GI) superior con biopsia gástrica en los niños que presentan síntomas digestivos superiores sugestivos de enfermedad orgánica sin otra información clara sobre la naturaleza de estos síntomas<sup>10</sup>.

Ha habido varias propuestas para definir los criterios de dispepsia gastrointestinal funcional en los niños lo bastante maduros para proporcionar una historia exacta del dolor<sup>5</sup>. La dispepsia funcional se subdivide en 3 formas: dispepsia similar a la ulcerosa, caracterizada por un dolor centrado en el abdomen superior (dolor epigástrico); dispepsia similar a dismotilidad, caracterizada por un malestar desagradable centrado en el abdomen superior o asociado con sensación de plenitud abdominal superior, saciedad precoz, distensión o náuseas, así como dispepsia inespecífica<sup>5</sup>. El empleo de las características clínicas detalladas del DAR puede ser de ayuda para identificar a un subgrupo de pacientes con DAR, en los que la infección por *H. pylori* puede requerir estudio y tratamiento<sup>11</sup>. Por tanto, el objetivo de este estudio es caracterizar los síntomas de los niños infectados por *H. pylori* con dispepsia no ulcerosa.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo un estudio prospectivo, doble ciego y bicéntrico, entre marzo de 2001 y abril de 2002, en niños con DNU derivados por los pediatras después de una valoración clínica y analítica para realizar una endoscopia GI superior a causa de dolor epigástrico. Un gastroenterólogo infantil pasa un cues-

<sup>a</sup>Department of Pediatrics, Clinique de Pédiatrie Saint Antoine, Hôpital Saint Vincent de Paul, Catholic University, Lille, Francia.

<sup>b</sup>Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Hôpital Jeanne de Flandre, Faculty of Medicine, Lille, Francia.

TABLA 1. Características sintomáticas en niños infectados y no infectados por *H. pylori* sin dispepsia ulcerosa, n = 100 (media ± DE)

	Niños infectados por <i>H. pylori</i> n = 26	Niños no infectados por <i>H. pylori</i> n = 74	p <sup>a</sup>
Edad (meses)	137 ± 32	125 ± 38	
Sexo	12 mujeres, 14 varones	44 mujeres, 30 varones	NS
Características del DAR			
Valor de intensidad del DAR (VAS)/100	71 ± 15	66 ± 20	NS
Frecuencia del DAR (días por semana)	4,1 ± 1,9	4,4 ± 2,3	NS
Dolor diurno (durante el día)	25 (96,1%)	73 (98,6%)	NS
Dolor nocturno (despertar nocturno)	9 (34,6%)	26 (35,1%)	NS
Dolor epigástrico a la palpación	15 (57,6%)	42 (56,7%)	NS
Otras localizaciones de DAR	12 (46,1%)	34 (45,1%)	NS
DAR antes de las comidas	7 (26,9%)	15 (20,2%)	NS
DAR durante las comidas	1 (3,8%)	19 (25,6%)	0,01
DAR después de las comidas	18 (69,2%)	40 (54%)	NS

<sup>a</sup>Prueba de la  $\chi^2$ ; p < 0,05.

DAR: dolor abdominal recurrente; NS: no significativo.

tionario estandarizado a ciegas, el mismo día, antes de la endoscopia y, por tanto, antes de que se conozca el estado de la infección por *H. pylori* en el paciente. Sólo se han incluido los pacientes de 6 años de edad o más, asumiendo que son lo suficientemente maduros para proporcionar una historia exacta de las características de su dolor.

Primero se muestra y se explica a todos los niños incluidos una figura que enseña la localización de la región epigástrica. El dolor y el malestar epigástricos son identificados por un gastroenterólogo infantil después de una valoración clínica cuidadosa; después se pasa un cuestionario donde se les pide a los niños que describan las características de su dolor epigástrico, es decir, su intensidad empleando una escala analógica visual (VAS; de 0 a 100 mm entre los extremos, 0 para la ausencia de dolor y 100 para el grado más alto de dolor) y su frecuencia (días por semana). Otros aspectos incluidos son la presencia de lo siguiente: despertar diurno o nocturno; malestar epigástrico; relación de los episodios de dolor con la comida (antes, durante o después); náuseas o episodios de vómitos, o pérdida de peso (más del 5% del último peso corporal). El cuestionario también registra los episodios de hematemesis, cualquier fármaco tomado durante el último mes (antiespasmódicos o analgésicos), las ausencias escolares y la cualquier antecedente familiar de enfermedad ulcerosa péptica.

Se recogen los estados socioeconómicos de los niños incluidos y el número de personas que viven en sus domicilios. El origen étnico de cada niño se define como europeo ("blanco"), norteafricano, de Oriente Medio, africano, asiático o del Lejano Oriente, según el lugar de nacimiento de la madre. El nivel educativo de la madre se define como no escolarizada, escuela primaria y secundaria (instituto) o terciaria. El estado socioeconómico del padre se define como sin trabajo, bajo intermedio o alto, según el sistema de clasificación social nacional francés (INSEE).

Hemos excluido a los niños menores de 6 años de edad, a los que ya han sufrido infecciones gástricas por *H. pylori*, a los niños con encefalopatía y los que han recibido antibióticos, medicamentos supresores ácidos o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo durante el mes anterior a la evaluación.

La infección por *H. pylori* se confirma por un cultivo positivo como se ha descrito previamente<sup>12</sup> y mediante examen histológico (clasificación de Sydney) de muestras de biopsia de antro y fondo gástricos. Los niños no infectados se definen como los que tienen cultivos negativos para *H. pylori* y hallazgos histológicos negativos en su mucosa gástrica. Los cultivos y los hallazgos histológicos de las muestras de biopsia se han llevado a cabo de forma cegada. Se ha obtenido el consentimiento informado de los padres de todos los pacientes incluidos.

Todas las pruebas estadísticas se han realizado empleando el programa StatView (Abacus®, CA, Estados Unidos). Se han calculado las medias, desviaciones estándar (DE), medianas y extremos de todos los parámetros cuantitativos. Las diferencias entre los parámetros cualitativos se han analizado utilizando pruebas de la  $\chi$ . Se ha tomado como estadísticamente significativo un valor de p < 0,05.

TABLA 2. Características histológicas de los niños incluidos según la clasificación de Sydney<sup>a</sup> (n = 100)

	Niños infectados por <i>H. pylori</i> n = 26 n (%)	Niños no infectados por <i>H. pylori</i> n = 74 n (%)	p <sup>b</sup>
Inflamación grado 0	0	21 (28,3)	0,004
Inflamación grado 1	6 (23)	46 (62,1)	0,005
Inflamación grado 3	14 (53,8)	5 (6,7)	0,0001
Inflamación grado 4	6 (23)	2 (2,7)	0,0003
Actividad grado 0	1 (3,8)	61 (82,5)	0,00001
Actividad grado 1	16 (61,5)	13 (17,5)	0,0008
Actividad grado 2	9 (34,6)	0	0,001

<sup>a</sup>Ninguno de los niños incluidos mostraba atrofia o displasia de la mucosa gástrica.

<sup>b</sup>Prueba de la  $\chi^2$ ; p < 0,05.

## RESULTADOS

Se ha incluido a 100 niños: 68 del Saint Antoine Hospital y 32 del Lille University Hospital. Corresponden a 56 niñas y 44 niños, con una edad media de 11 años (intervalo, 6-17). Hay 26 niños infectados por *H. pylori* (edad media, 11,4 ± 2,6 años; 12 niñas y 14 niños), y 74 niños no infectados (edad media, 10,4 ± 3,1 años; 44 niñas y 30 niños). La distribución por edad y sexo no difiere de forma significativa entre los dos grupos. No existen diferencias entre los centros en la prevalencia de infección por *H. pylori*, o en la distribución por edad, razón de sexo, características de los síntomas, nivel educativo o estado socioeconómico. No ha habido niños que hayan presentado enfermedad ulcerosa durante el período del estudio.

No hay diferencia en la mayoría de las características de los síntomas cuando se comparan los niños infectados con los no infectados. Incluyen historias de náuseas (12/26 [46,1%] frente a 35/74 [47,2%]), vómitos (10/26 [38,1%] frente a 27/74 [36,1%]), pérdida de peso (1/26 [3,8%] frente a 6/74 [8,1%]), hematemesis (1/26 [3,8%] frente a 2/74 [2,7%]), no haber tomado fármacos (10 [38,1%] frente a 36 [48,6%]), una historia familiar positiva de enfermedad ulcerosa péptica (16/26 [61,5%] frente a 36/74 [48,6%]) o duración de las ausencias escolares (2,6 ± 4,2 frente a 4,5 ± 10,1 días) (tabla 1).

Por el contrario, los niños infectados por *H. pylori* muestran con menos frecuencia dolor epigástrico durante las comidas que los niños no infectados (1/26 [3,8%] frente a 19/74 [25,6%]; p < 0,01; tabla 1).

Como se esperaba, la infección por *H. pylori* es más frecuente en los niños no blancos que en los blancos (15/26 [57,6%] frente a 9/74 [12,2%];  $p < 0,0003$ ) y entre los que tienen antecedentes de educación y estados socioeconómicos más bajos (26/26 [100%] frente a 62/74 [83,7%] y 19/26 [73%] frente a 32/74 [43,2%], respectivamente;  $p < 0,05$  para ambos).

Finalmente, los niños infectados por *H. pylori* no tenían más frecuencia (0/26) de esofagitis erosiva en comparación con los niños no infectados (7/74 [9,4%];  $p =$  no significativa), pero sí tenían con mayor frecuencia (19/26 [73%]) gastritis nodular en comparación con los niños no infectados (7/74 [9,4%];  $p < 0,001$ ). Sorprendentemente, los niños no infectados muestran con mayor frecuencia signos macroscópicos de gastritis en la endoscopia (55/74 [74,4%]) que gastritis histológica leve (tabla 2). Los niños infectados por *H. pylori* muestran bulbitis y duodenitis nodular (5/26 [19,2%]) en comparación con los niños no infectados (3/74 [4,1%];  $p =$  no significativo).

## DISCUSIÓN

A pesar de una selección estricta de nuestra población, centrada en niños con DNU epigástrica, no hemos detectado ningún síntoma específico en los niños con dispepsia no ulcerosa infectados por *H. pylori*.

No se sabe si la gastritis por *H. pylori* causa síntomas en los niños sin úlcera gástrica o duodenal<sup>9,13-15</sup>. Dos tipos de estudios han intentado aclarar la asociación de la infección por *H. pylori* con el DAR y la dispepsia en niños y adultos<sup>16</sup>. El primer planteamiento investiga la posible asociación entre la infección por *H. pylori* y el DAR, y el segundo, si la erradicación de la infección por *H. pylori* da lugar a la resolución de los síntomas<sup>16</sup>.

La dispepsia está poco caracterizada en los niños. Hyams et al, en un estudio prospectivo en sujetos con dispepsia y subtipos de dispepsia (similar a úlcera y similar a dismotilidad), demuestran que la infección por *H. pylori* es infrecuente<sup>17</sup>. Estos autores sólo encuentran 5 casos de 127 sujetos que cumplen sus criterios de dispepsia y concluyen que la mayoría de los niños con dispepsia no tienen una enfermedad grave<sup>17</sup>. En otro estudio se han encontrado resultados similares, y se han detectado anomalías orgánicas en el curso de un DAR sólo en el 45% de los niños, e infección por *H. pylori* sólo en un caso de 44 niños<sup>18</sup>. Sin embargo, varios autores han sugerido que el dolor nocturno asociado con despertar nocturno, el dolor en ayunas que se calma al comer, el dolor asociado con las comidas, el dolor posprandial, el sabor amargo y la pirosis son signos clínicos que ayudan a diferenciar a los niños con úlcera de los que no la tienen, aunque tengan infección por *H. pylori*<sup>19</sup>.

Aquí encontramos que los niños no infectados muestran con mayor frecuencia dolor epigástrico durante las comidas que los niños infectados. Sin embargo, este dato clínico no es clínicamente significativo en el grupo de no infectados porque sólo el 26% de ellos muestra dolor epigástrico y el otro 74%, no. La ausencia de características específicas del DAR entre estos 2 grupos en nuestro estudio podría estar relacionada con la dificultad de los niños para describir sus síntomas con precisión o con una selección inapropiada de nuestra población so-

bre la base de sus síntomas: esto podría haber causado un sesgo hacia el grupo similar al reflujo. No obstante, la prevalencia de esofagitis endoscópica es muy débil en los niños estudiados, y varía desde ninguna en los niños infectados hasta sólo el 9,4% en los no infectados. Además, teniendo en cuenta los resultados, observamos que el cálculo de la potencia estadística necesaria para la cifra de niños incluidos para demostrar una diferencia significativa entre ambos grupos no muestra ninguna diferencia respecto a la mayoría de las manifestaciones clínicas de dispepsia.

Por otro lado, en este estudio tenemos una prevalencia extremadamente elevada de gastritis macroscópica en los niños no infectados. En realidad, nuestros resultados en esta población muy seleccionada de niños con dolor epigástrico están de acuerdo con los resultados de Snyder et al<sup>20</sup>, que describen que la gastritis del antro primaria (GAP) se encuentra aproximadamente en el 20% en los 4 grupos de edad diferentes de 408 niños estudiados, en contraste con sólo 4 de 39 niños menores de 10 años de edad con GAP y evidencia de infección por *H. pylori*.

El dato principal de este estudio es que nosotros sólo hemos seleccionado niños con DNU similar a gastritis y que detallamos las características de su dolor abdominal. Por tanto, este estudio se diferencia de otros publicados en que las características del DAR no están completamente descritas<sup>12,21</sup> o están limitadas a una definición imprecisa del DAR<sup>22</sup>. Nuestra hipótesis es que el empleo de características clínicas exactas para describir el DAR puede resultar de ayuda en la identificación de un subgrupo de pacientes con esta alteración en los que la infección por *H. pylori* podría tener que estudiarse y tratarse<sup>11</sup>. Nuestro estudio también emplea un planteamiento doble ciego riguroso, y tiene en cuenta los factores habituales asociados con la infección: estado socioeconómico, número de personas que viven en el mismo domicilio y origen étnico.

Los niños con gastritis asociada a *H. pylori* suelen estar asintomáticos, pero una minoría de los sujetos infectados presentarán complicaciones de úlcera péptica y cáncer gástrico de tipo adenocarcinoma y linfoma<sup>23-25</sup>. Fiedorek et al<sup>26</sup> han estudiado a 245 niños sanos, han investigado para encontrar pruebas de colonización por *H. pylori* y han encontrado que el 30% de ellos lo está. Blecker et al<sup>24</sup> han estudiado a 466 niños asintomáticos buscando pruebas de infección por *H. pylori* empleando suero específico con anticuerpos frente a *H. pylori* y han encontrado que la prevalencia de la infección por *H. pylori* se incrementa del 5,4 al 13,4% al aumentar la edad. Además, Bode et al<sup>27</sup>, en un gran estudio epidemiológico en niños sanos, demuestran que la infección por *H. pylori* no es una causa de síntomas gastrointestinales. Y un estudio holandés no ha conseguido detectar ninguna diferencia en la prevalencia de anticuerpos frente a *H. pylori* entre los niños con DAR empleando los criterios de Apley y controles asintomáticos<sup>28</sup>. Hardikar et al<sup>29</sup> han llevado a cabo un estudio prospectivo de casos y controles en niños con DAR, determinando los anticuerpos séricos IgG anti-*H. pylori*: 5 sujetos (5%) y 14 controles (14%) han presentado aumento de los títulos séricos de anticuerpos, lo que indica una asociación negativa entre esta infección y el DAR. Contrariamente, Chong et al<sup>30</sup> han encontrado que la incidencia de anti-



cuerpos IgG anti-*H. pylori* positivos es significativamente mayor en los niños con DAR (17,4%) que en los que no lo presentan (10,5%).

Glassman et al<sup>21</sup> han valorado la presencia de dolor abdominal y vómitos en los niños sometidos a endoscopia GI superior; no se ha encontrado diferencia entre los niños infectados por *H. pylori* y los no infectados en cuanto a sus manifestaciones clínicas. Mahony et al<sup>31</sup> han detectado, además, que la presencia de dolor epigástrico no discrimina entre los niños con gastritis por *H. pylori* y los que tienen una mucosa normal. Otro estudio retrospectivo ha revisado la sintomatología de 143 niños derivados para endoscopia GI superior a causa de un DAR durante 6 semanas o más; se ha diagnosticado infección por *H. pylori* sólo en el 25,2% de los niños y no se han podido encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los síntomas que presentan los niños infectados por *H. pylori* en comparación con los no infectados<sup>22</sup>. Nuestra experiencia previa está de acuerdo con estos trabajos: hemos encontrado que el DAR no está significativamente presente en los pacientes con *H. pylori*, con un 63 frente a un 49% en un grupo control de 74 niños emparejados negativos para *H. pylori*<sup>12,32</sup>. Un metanálisis de 45 estudios ha demostrado que las tasas encontradas de prevalencia de infección por *H. pylori* en los niños sometidos a endoscopia GI superior por un DAR no son consistentes (mediana = 22%; intervalo, 0-81%), con tasas menores en los niños que cumplen los criterios de Apley (mediana = 6%; intervalo, 0-9%)<sup>33</sup>. Nuestro estudio está de acuerdo con estos estudios: no hemos encontrado diferencias significativas entre los niños infectados y no infectados por *H. pylori* en la intensidad y la frecuencia del DAR o en los otros síntomas. Estos resultados sugieren que no existe evidencia de una asociación de esta infección con el DAR incluso en un subgrupo de niños que presentan DNU de tipo epigástrico<sup>33</sup>.

La evidencia que sustenta una asociación entre la gastritis por *H. pylori* y el DAR se basa en estudios en los que los autores han descrito una mejoría de los síntomas después del tratamiento<sup>34-42</sup>. Por otro lado, un estudio escandinavo ha obtenido resultados contradictorios en niños infectados por *H. pylori* con dispepsia no ulcerosa, en los que un estudio de seguimiento a largo plazo después del tratamiento con subcitrate de bismuto coloidal y tinidazol no revela ningún alivio de los síntomas en los niños en los que se erradica la infección<sup>43</sup>. La mayoría de estos estudios presentan problemas metodológicos porque son retrospectivos, abiertos y no aleatorizados frente a los ensayos con placebo. Wever et al<sup>44</sup> han llevado a cabo un estudio con tratamiento doble ciego para elucidar si los síntomas desaparecen en los niños con infección por *H. pylori* y DAR después de la erradicación bacteriana. Las tasas de erradicación son del 81% (30/37) en el grupo global y del 74% (17/23) en el grupo cegado; sin embargo, no se ha observado correlación entre la erradicación de *H. pylori* y la desaparición del DAR después de 3 o 6 meses de observación en el grupo total o en el grupo cegado de los niños estudiados. Por tanto, ha sido imposible demostrar ninguna relación causal entre el DAR y la infección por *H. pylori*.

No obstante, la interpretación de los ensayos de tratamiento con una sola rama, aunque hayan sido llevados a cabo correctamente, debe ser prudente, ya que falta un

grupo de comparación que reciba el tratamiento estándar, tenga investigadores no sesgados y disponga de escalas para los síntomas subjetivos de los pacientes. Además, en la mayoría de los estudios publicados se ha perdido el seguimiento de cifras elevadas de niños, lo que hace que la interpretación de los efectos del tratamiento a largo plazo sea difícil<sup>32</sup>.

Por tanto, esta cuestión no se puede resolver. Sólo se podría conseguir una respuesta adecuada mediante ensayos clínicos terapéuticos prospectivos, bien estructurados, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en niños infectados por *H. pylori* con dispepsia no ulcerosa, en grupos comparables apareados por edad y clases socioeconómica, que sean sometidos a un tratamiento específico diseñado para aliviar los síntomas de dispepsia. Sólo estos estudios darán lugar a recomendaciones estandarizadas para el tratamiento.

## CONCLUSIONES

Este estudio no demuestra ninguna característica específica de los síntomas en los niños con dispepsia no ulcerosa infectados por *H. pylori*. Nuestros resultados proporcionan una fuerte evidencia de la ausencia de una relación causal entre la DNU epigástrica y la infección por *H. pylori*. Los niños infectados por *H. pylori* no se pueden diferenciar de los que no están infectados basándose en los síntomas de presentación, por lo que no existe ninguna indicación para buscar en los niños con DAR y DNU la infección por *H. pylori* de forma sistemática. Por tanto, una mejor definición de la DNU nos permitiría definir el pequeño grupo de niños (probablemente, como en los adultos, inferior al 5%) que se podría beneficiar de una pauta de erradicación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* Peptic Ulcer Disease. JAMA. 1994;272:65-9.
2. Hentschel E, Brandstaller G, Dragosics B, et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. N Engl J Med. 1993;328:308-12.
3. Yeung CK, Fu KH, Yuen KY, et al. *Helicobacter pylori* and associated duodenal ulcer. Arch Dis Child. 1990;65:1212-6.
4. Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pain: a field survey of 1,000 school children. Arch Dis Child. 1958;33:165-70.
5. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, et al. childhood functional gastrointestinal disorders. Gut. 1999;45 Suppl II:1160-8.
6. Mahony MJ, Wyatt JI, Littlewood JM. *Campylobacter pylori* gastritis. Arch Dis Child. 1988;63:654-5.
7. Gormally SM, Prakash N, Durnin MT, et al. Association of symptoms with *Helicobacter pylori* infection in children. J Pediatr. 1995;126:753-6.
8. Goggin N, Rowland M, Imrie C, Walsh D, Clyne M, Drumm B. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural history of duodenal ulcer disease. Arch Dis Child. 1998;79:502-5.
9. Gormally S, Drumm B. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms. Arch Dis Child. 1994;70:165-6.
10. Drumm B, Koletzko S, Oderda G, on behalf of the European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;30:207-13.
11. Gottrand F. The role of *Helicobacter pylori* in abdominal pain in children. Arch Pédiatr [in French]. 2000;7:197-200.

12. Raymond J, Bergeret M, Benhamou PH, Mensah K, Dupont C. A 2-year study of *Helicobacter pylori* in children. *J Clin Microbiol.* 1994;32:461-3.
13. Macarthur C. Is there an infectious etiology to abdominal pain in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:112.
14. Macarthur C. *Helicobacter pylori*, non-ulcer dyspepsia, and childhood recurrent abdominal pain. *Pediatr RES.* 2001;49:140.
15. Sherman PM, Macarthur C. Current controversies associated with *Helicobacter pylori* infection in the pediatric population. *Front Biosci.* 2001;6:E187-92.
16. Splawski JB. *Helicobacter pylori* and nonulcer dyspepsia: is there a relation? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:274-7.
17. Hyams JS, Davis P, Sylvester FA, Zeiter DK, Justinich CJ, Lerer T. Dyspepsia in children and adolescents: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:413-8.
18. Stordal K, Nygaard EA, Bentsen B. Organic abnormalities in recurrent abdominal pain in children. *Acta Paediatr.* 2001;90:638-42.
19. Nijevitch AA, Sataev VU, Vakhitov VA, Loguinovskaya VV, Kotsenko TM. Childhood peptic ulcer in the Ural area of Russia: clinical status and *Helicobacter pylori*-associated immune response. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33:558-64.
20. Snyder JD, Hardy SC, Thorne GM, Hirsch BZ, Antonioli DA. Primary antral gastritis in young American children. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci.* 1994;39:1859-63.
21. Glassman MS, Dallal S, Berezin SH, et al. *Helicobacter pylori*-related gastroduodenal disease in children: diagnostic utility of enzyme-linked immunosorbent assay. *Dig Dis Sci.* 1990;35:993-7.
22. Blecker U, Hauser B, Lanciers S, Keymolen K, Vandenplas Y. Symptomatology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Paediatr.* 1995;85:1156-8.
23. Drumm B. *Helicobacter pylori* in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am.* 1993;22:169-82.
24. Blecker U, hauser B, Lanciers S, Peeters S, Suys B, Vandenplas Y. The prevalence of *Helicobacter pylori*-positive serology in asymptomatic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;16:252-6.
25. Parsonnet J, Freidman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;325:1127-31.
26. Fiedorek SC, Malaty HL, Evans DL, et al. Factors influencing the epidemiology of *Helicobacter pylori* in children. *Pediatrics.* 1991;88:578-82.
27. Bode G, Rothenbacher D, Brenner H, Adler G. *Helicobacter pylori* and abdominal symptoms: a population-based study among preschool children in southern Germany. *Pediatrics.* 1998;101:634-7.
28. Van Der Meer SB, Forget PP, Loffeld RJLF, Stobberingh E, Kuijten RH, Arends JW. The prevalence of *Helicobacter pylori* serum antibodies in children with recurrent abdominal pain. *Eur J Pediatr.* 1992;151:799-801.
29. Hardikar W, Feekery C, Smith A, Oberklaid F, Grimwood K. *Helicobacter pylori* and recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;22:148-52.
30. Chong SKF, Lou Q, Asnicar MA, et al. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain in childhood: comparison of diagnostic tests and therapy. *Pediatrics.* 1995;96:211-5.
31. Mahony MJ, Wyatt JJ, Littlewood JM. Management and response to treatment of *Helicobacter pylori* gastritis. *Arch Dis Child.* 1992;67:940-3.
32. Kalach N, Benhamou PH, Raymond J, et al. *Helicobacter pylori* gastric infections in children [in French]. *Presse Med.* 1997;26:1688-94.
33. Macarthur C, Saunders N, Feldman W. *Helicobacter pylori*, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. *JAMA.* 1995;273:729-34.
34. Oderada G, Dell'Olio D, Morra I, Ansaldi N. *Campylobacter pylori* gastritis: long term results of treatment with amoxycillin. *Arch Dis Child.* 1989;64:326-9.
35. 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.* 1990;11:310-6.
36. Maarros HI, Rågo T, Sipponen T, Siurala M. *Helicobacter pylori* and gastritis in children with abdominal complaints. *Scand J Gastroenterol.* 1991;26 Suppl 186:95-9.
37. Sferlazza C, Tuccari G, Lombardo M, Nibali SC, Pasquale GD, Magazzu G. Symptoms and *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr.* 1996;128:588-9.
38. Frank F, Stricker T, Stallmach T, Braegger CP. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31:424-7.
39. Shamaly H, Berkowith D, Rosenthal E, Naveh Y. Efficacy of bismuth-based triple therapy in children with recurrent abdominal pain and *Helicobacter pylori* gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:198-200.
40. Shashidhar H, Peters J, Lin CH, Rabah R, Thomas R, Tolia V. A prospective trial of lansoprazole triple therapy for pediatric *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:276-82.
41. Ozen H, Dinder G, Akyon Y, Kocak N, Yuce A, Gurakan F. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain in Turkish children. *Helicobacter.* 2001;6:234-8.
42. Uc A, Chong SK. Treatment of *Helicobacter pylori* gastritis improves dyspeptic symptoms in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:281-5.
43. Ashorn M, Ruuska T, Karikoski R, Miettinen A, Maki M. *Helicobacter pylori* gastritis in dyspeptic children. A long-term follow-up after treatment with colloidal bismuth subcitrate and tinidazole. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29:203-8.
44. Wever V, Anderson LP, Paerregaard A, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* in children with recurrent abdominal pain. *Helicobacter.* 2001;6:244-8.