

# Eficacia de dos esquemas de erradicación de *Helicobacter pylori* en niños con dolor abdominal recurrente

Dr. Alfredo Larrosa-Haro,<sup>\*,\*\*\*</sup> Dra. Elsa Ofelia Martínez-Puente,<sup>\*</sup> Dr. Pedro Coello-Ramírez,<sup>\*</sup>  
Dra. Yolanda Alicia Castillo de León,<sup>\*</sup> Dra. María del Carmen Bojórquez-Ramos,<sup>\*,\*\*\*</sup>  
Dra. Rocío Macías-Rosales,<sup>\*,\*\*\*</sup> Dr. Osvaldo García-Salazar,<sup>\*</sup>  
Dr. Gonzalo Vázquez-Camacho,<sup>\*\*\*</sup> Dra. María Rosa Flores Márquez<sup>\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

<sup>\*\*</sup> Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Guadalajara, Jalisco. México. <sup>\*\*\*</sup> Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. México.

Correspondencia: Dr. Alfredo Larrosa-Haro. Francisco Martínez de la Vega 533, Col. Lomas de Guadalupe. Zapopan, Jalisco. C.P. 45030, México. Tel. y Fax: 33-3673-2504. Correo electrónico: larrosa@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 31 de marzo de 2003.

Aceptado para publicación: 23 de marzo de 2004.

**RESUMEN Objetivo:** comparar la eficacia clínica y bacteriológica de dos esquemas terapéuticos de erradicación empleados en dos series de pacientes pediátricos con dolor abdominal recurrente (DAR) asociado a infección por *Helicobacter pylori* (H. pylori). **Material y método:** n = 36 niños con DAR asociado a infección por H. pylori. Edad  $9.8 \pm 3.1$  años, 19 niños y 17 niñas. Se comparó la eficacia clínica y bacteriológica de dos esquemas terapéuticos en dos grupos: Grupo A (1991-1993), n = 9, amoxicilina, subsalicilato de bismuto y metronidazol; Grupo B (1996-1997), n = 27, omeprazol, amoxicilina y claritromicina. El diagnóstico inicial y el control postratamiento se realizó por endoscopia y biopsia gástrica. Estadística: "t" de Student,  $\chi^2$ , prueba exacta de Fisher, análisis de varianza de Kruskal-Wallis ( $\alpha = 0.05$ ). **Resultados:** en 33/36 casos se estableció el diagnóstico endoscópico de gastritis, dos de ellos con úlcera duodenal; en más de la mitad de los casos la imagen endoscópica fue de gastritis nodular. Todos llenaron los criterios histopatológicos de gastritis de acuerdo con la clasificación de Sydney modificada. En el grupo A la erradicación se consiguió en 28.6% y en el grupo B en 77.8% ( $< 0.05$ ). En el grupo A 8/9 pacientes persistieron con el dolor posterior al tratamiento mientras que en el B 15/27 persistieron con dolor ( $p = 0.113$ ). **Conclusiones:** se demostró una alta frecuencia de alteraciones endoscópicas e histológicas en niños con DAR asociado a infección por H. pylori. De los dos esquemas terapéuticos evaluados, el conformado por omeprazol, amoxicilina y claritromicina fue superior al conformado por subsalicilato de bismuto, amoxicilina y metronidazol, con una

**SUMMARY Objective:** To compare clinical and bacteriologic efficacy of two therapeutic trials to eradicate *Helicobacter pylori* (H. pylori) in two series of pediatric patients with recurrent abdominal pain (RAP). **Materials and methods:** n = 36 children with RAP-associated H. pylori infection. Age  $9.8 \pm 3.1$  years, 19 boys and 17 girls. Clinical and bacteriologic efficacy of two therapeutic trials was compared: Group A (1996-1997), n = 9, amoxicillin, bismuth subsalicylate, and metronidazole, and group B (1991-1993), n = 27, omeprazole, amoxicillin, and claritromycin. Initially and post-treatment, H. pylori evaluation was carried out with upper endoscopy and gastric biopsies. For statistics, we use Student t test,  $\chi^2$ , Fisher test, and Kruskal-Wallis analysis of variance ( $\alpha = 0.05$ ). **Results:** We found that 33/36 cases had gastritis at endoscopy, two with duodenal ulcer; nodular gastritis was observed in more than one half of total cases. All cases fulfilled histologic criteria of gastritis according to Sydney Score. In group a eradication was achieved in 28.6%, while in group B eradication rose to 77.8% ( $p < 0.05$ ). In group A, 8/9 and in group B 15/27 persisted with RAP ( $p = 0.113$ ). **Conclusions:** High frequency of abnormal and histologic findings was observed in the series presented on children with RAP and H. pylori. Eradication efficacy in the omeprazole/amoxicillin/claritromycin group was higher when compared with bismuth subsalicylate/amoxicillin/metronidazole trial. This efficacy is comparable to pediatric series treated with the same therapeutic trial.

eficacia de 77.8%, comparable a otras series pediátricas manejadas con un esquema similar.

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

**Key words:** Recurrence abdominal pain, *Helicobacter pylori*.

## INTRODUCCIÓN

El dolor abdominal recurrente (DAR) es un síndrome de etiología multicausal, que se puede asociar a patología orgánica o a trastornos funcionales. En estos pacientes se han demostrado alteraciones de la motilidad gastrointestinal e hipersensibilidad visceral, los que parecen modulados por variables psicosociales.<sup>1-6</sup> El DAR constituye un motivo relativamente frecuente de consulta pediátrica de primer contacto y particularmente en la consulta del gastroenterólogo pediatra.<sup>7</sup>

En diversas series publicadas se ha reportado una asociación de infección gástrica por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y DAR en niños, en una proporción de 5 a 17%.<sup>8-10</sup> En la mayor parte de los niños infectados, la presencia de *H. pylori* no se asocia a enfermedad clínica aparente a pesar de la presencia de gastritis crónica activa.<sup>11</sup> Aunque a la fecha sigue siendo controversial la participación de *H. pylori* como agente causal de DAR en niños en un consenso reciente de la *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, se recomienda el tratamiento de erradicación cuando se demuestra infección activa por *H. pylori* asociada a enfermedad gastrointestinal sintomática.<sup>11</sup>

El objetivo de este trabajo es comparar la eficacia clínica y bacteriológica de dos esquemas terapéuticos de erradicación empleados en dos series de pacientes pediátricos con DAR asociado a infección por *H. pylori*.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

Fueron estudiados 36 pacientes pediátricos que fueron divididos en dos grupos: Grupo A, constituido por nueve pacientes estudiados de 1991 a 1993<sup>12</sup> y Grupo B, por 27 pacientes estudiados de 1996-1997. Los casos fueron enviados al Servicio de Gastroenterología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente para estudio y tratamiento por DAR con una evolución mayor a tres meses. Se incluyó a todos los pacientes de los periodos estudiados en los que se iden-

tificó *H. pylori* por medio de biopsias endoscópicas del antro gástrico.

La edad promedio en el grupo A fue  $9.6 \pm 2.9$  y en el B  $10.1 \pm 3.3$  meses, sin diferencia significativa al comparar sus promedios ( $p = 0.712$ ). El grupo A estuvo conformado por cuatro niños y cinco niñas y el B por 15 y 12, respectivamente; tampoco se encontraron diferencias al comparar las frecuencias de sexo ( $p = 0.706$ ).

## MÉTODO

### Diseño

Se compararon dos grupos de pacientes estudiados en dos periodos distintos (1991-93 y 1996-97) en cada uno de los cuales se realizó un ensayo clínico abierto con un esquema terapéutico específico en el que los pacientes fueron su propio control.

### Protocolo de estudio

El protocolo de estudio de DAR incluyó historia clínica completa y los siguientes estudios de laboratorio: Biometría hemática y plaquetas, velocidad de sedimentación globular, glucosa, creatinina, examen general de orina (urocultivo en los casos con leucocituria y/o bacteriuria), búsqueda de sangre oculta en heces y copropasitoscópico seriado. Como estudios de gabinete se realizaron RX simple del abdomen, serie esófago gastroduodenal, tránsito intestinal y ultrasonido abdominal. En casos seleccionados se llevaron a cabo pruebas de funcionamiento hepático, cistograma miccional, urografía excretora y tomografía abdominal computarizada.

En todos los casos se practicó panendoscopia bajo sedación con midazolam IM o IV ( $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ /dosis única), se utilizó un endoscopio pediátrico Olympus GIF XP-10 y se tomaron de cuatro a seis biopsias del antro, las que fueron fijadas en formaldehído neutro al 10%. Tanto el panendoscopio como la pinza de biopsia fueron lavados mecánicamente con jabón quirúrgico y posteriormente desinfectados con yodovínipirrodidona al 5%

en el grupo A y con gluteraldehído al 10% en el B, después de cada endoscopia.

Las biopsias se incluyeron en parafina, fueron cortadas a 3-4  $\mu\text{m}$  y teñidas con las técnicas hematoxilina-eosina y Warthin-Starry. Para todas las biopsias de los dos grupos fueron evaluadas por el mismo patólogo que participó en el trabajo; se utilizó la clasificación histológica se Sydney Modificada.<sup>13,14</sup> Para fines de la identificación histológica inicial de *H. pylori* tanto como de su erradicación, las biopsias fueron revisadas con cegamiento del caso por un segundo patólogo y las frecuencias de resultados positivos o negativos se compararon con la prueba  $\chi^2$ .

Se incluyeron en el estudio los casos en quienes se identificó *H. pylori* en las biopsias gástricas y se excluyeron los casos en quienes a pesar de demostrarse *H. pylori* se encontró patología orgánica asociada como esofagitis erosiva por enfermedad por reflujo gastroesofágico, litiasis vesicular, uropatía y duodenitis por *Giardia lamblia*.

La valoración clínica de la respuesta al tratamiento se realizó por la presencia o no de dolor abdominal en el interrogatorio llevado a cabo en la Consulta Externa en la consulta subsiguiente a la terminación del tratamiento. La erradicación de *H. pylori* se evaluó con un segundo procedimiento endoscópico con toma de biopsias gástricas, el que fue realizado cuando menos ocho semanas después de concluido el tratamiento.

### Esquemas terapéuticos

Los pacientes del Grupo A fueron manejados con subsalicilato de bismuto (480 mg/1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal en tres dosis/día durante cuatro semanas), amoxicilina (50 mg/kg/día en tres dosis/día durante dos semanas) y metronidazol (20 mg/kg/día en tres dosis/día por dos semanas). Los pacientes del grupo B fueron manejados con omeprazol (0.7 mg/kg/día en una dosis diaria por cuatro semanas), amoxicilina (50 mg/kg/día en tres dosis por dos semanas) y claritromicina (20 mg/kg/día en dos dosis por 10 días).<sup>15-18</sup>

### Estadística

La comparación de la edad entre los grupos se realizó con la prueba "t" de Student ( $\alpha = 0.05$ ). La comparación de las variables cualitativas (clínicas, endoscópicas e histológicas) se realizó con las pruebas  $\chi^2$ , prueba exacta de Fisher y análisis de varianza de Kruskal-Wallis ( $\alpha = 0.05$ ).

### Aspectos éticos

Los pacientes fueron evaluados con las guías diagnóstico-terapéuticas vigentes en los periodos en que fueron estudiados y se obtuvo para tal efecto una carta de consentimiento informado de sus padres o tutores a su ingreso al hospital. Los datos del presente estudio fueron obtenidos de los expedientes de los pacientes, de la base de datos de procedimientos endoscópicos del Servicio de Gastroenterología y de los informes del Departamento de Anatomía Patológica.

## RESULTADOS

### Endoscopia

Los hallazgos endoscópicos se resumen en el *cuadro 1*. En todos los pacientes del grupo A y 24 del B (88.1%) se observaron alteraciones endoscópicas en forma de gastritis. En el grupo B se encontraron dos casos con úlcera duodenal. En más de la mitad de los casos de los dos grupos la imagen endoscópica fue la de gastritis nodular. No hubo diferencias significativas al comparar la frecuencia relativa de los hallazgos endoscópicos entre los grupos estudiados.

### Histología gástrica

Los hallazgos histopatológicos se presentan en el (*Cuadro 2*). En todos los pacientes de los dos grupos estudiados se llenaron criterios histopatológicos de gastritis de acuerdo con la clasificación de Sydney modificada.<sup>13,14</sup> En los dos grupos se observó tanto gastritis

#### CUADRO 1

HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS EN 36 NIÑOS CON DOLOR ABDOMINAL RECURRENTE E INFECCIÓN GÁSTRICA POR *H. PYLORI*. CLASIFICACIÓN DE GASTRITIS: WCOG DE LOS ÁNGELES 1994 MODIFICADA.<sup>19</sup> COMPARACIÓN ESTADÍSTICA CON ANÁLISIS DE VARIANZA DE KRUSKAL-WALLIS, P = 0.565

Diagnóstico endoscópico	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)
Normal	0	3 (11.1)
Gastritis eritematosa	3 (33.3)	2 (07.4)
Gastritis erosiva	1 (11.1)	2 (07.4)
Úlcera duodenal	0	2 (07.4)
Gastritis nodular	5 (55.6)	18 (66.7)

**CUADRO 2**

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN 36 NIÑOS CON DOLOR ABDOMINAL RECURRENTE E INFECCIÓN GÁSTRICA POR *H. PYLORI*. LA GASTRITIS SE CLASIFICÓ EN AGUDA O CRÓNICA Y EN 3 GRADOS, LEVE, MODERADA Y SEVERA.<sup>13,14</sup> LA GASTRITIS FOLICULAR SE CONSIDERÓ COMO DATO ASOCIADO A LA GASTRITIS. COMPARACIÓN ESTADÍSTICA CON ANÁLISIS DE VARIANZA DE KRUSKAL-WALLIS, P = 0.062

Tipo y grado de gastritis	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)
Aguda		
Leve	4 (44.4)	4 (14.8)
Moderada	2 (22.2)	10 (37.0)
Severa	-	2 (07.4)
Crónica		
Leve	2 (22.2)	4 (14.8)
Moderada	1 (11.1)	6 (22.2)
Severa	-	1 (03.7)
Folicular	5/9 (55.5)	19/27 (70.4)

aguda como crónica; la comparación de las frecuencias relativas de los grados y tipos de gastritis no mostró diferencias significativas. La gastritis folicular se observó como un hallazgo histológico asociado a la gastritis aguda o crónica en 55.5% de los pacientes del grupo A y en 70.4% del grupo B. En tres casos con endoscopia normal la biopsia mostró diversos grados y tipos de gastritis.

**Erradicación de *H. pylori***

Los resultados de erradicación de *H. pylori* posterior a los esquemas de tratamiento utilizados en los grupos A y B valorada a través de un segundo procedimiento endoscópico con toma de biopsias del antro gástrico se presenta en el *cuadro 3*. En el grupo A la

erradicación se consiguió en 28.6% de los casos y en el grupo B en 77.8%, con diferencia estadísticamente significativa.

*Identificación de erradicación de *H. pylori* entre los dos patólogos participantes:*

- a) Grupo A (n = 9).** La frecuencia de identificación positiva y negativa fue la misma para los dos patólogos ( $\chi^2$  con corrección de Yates 0.32, p = 0.57).
- b) Grupo B (n = 27).** El patólogo A identificó a 21 de los 27 casos como erradicados y el patólogo B a 20 de los 27 ( $\chi^2$  0.10, p = 0.75).

**Respuesta clínica**

Los resultados de la remisión o persistencia del dolor abdominal después de concluidos los esquemas de tratamiento empleados en los grupos A y B se presentan en el *cuadro 4*. En el grupo A 8/9 pacientes persistieron con el dolor posterior al tratamiento mientras que en el B 15/27 persistieron con dolor. La comparación de las frecuencias de remisión del dolor abdominal en los grupos de estudio no mostró diferencia estadística significativa.

Se seleccionaron los pacientes del grupo B para comparar los casos en quienes se logró la erradicación de *H. pylori* de los casos en que ésta no se consiguió, con el objetivo de determinar su asociación con la persistencia o remisión del dolor abdominal. En esta comparación intragrupo tampoco se encontraron diferencias significativas (*Cuadro 5*).

**DISCUSIÓN**

La decisión de realizar endoscopia y toma de biopsias del tubo digestivo alto en niños con DAR sigue siendo

**CUADRO 3**

RESPUESTA BACTERIOLÓGICA EN BIOPSIA TRANSENDOSCÓPICA EN 36 NIÑOS CON DOLOR ABDOMINAL RECURRENTE ASOCIADO A GASTRITIS E INFECCIÓN GÁSTRICA POR *H. PYLORI*. LA COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS DE IDENTIFICACIÓN DE *H. PYLORI* PRE Y POST-TRATAMIENTO SE REALIZÓ CON  $\chi^2$  (PRUEBA EXACTA DE FISHER)

Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Total n	p
Sí	2 (28.6)	21 (77.8)	23	0.004
No	7 (71.4)	6 (22.2)	13	
Total	9	27	36	

## CUADRO 4

RESPUESTA CLÍNICA EN 36 NIÑOS CON DOLOR ABDOMINAL RECURRENTE ASOCIADO A GASTRITIS E INFECCIÓN GÁSTRICA POR *H. PYLORI*. LA COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS DE PERSISTENCIA DEL DOLOR ABDOMINAL PRE Y POSTRATAMIENTO SE REALIZÓ CON  $\chi^2$  (PRUEBA EXACTA DE FISHER)

Persistencia del dolor abdominal	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Total	p
Sí	8 (88.9)	15 ( 57.7)	23	0.113
No	1 (11.1)	12 (42.3)	13	
Total	9	27	36	

## CUADRO 5

RESPUESTA CLÍNICA EN 27 NIÑOS CON DOLOR ABDOMINAL RECURRENTE ASOCIADO A GASTRITIS E INFECCIÓN GÁSTRICA POR *H. PYLORI*. SE COMPARARON LAS FRECUENCIAS DE PERSISTENCIA DEL DOLOR DE LOS CASOS EN LOS QUE LOGRÓ LA ERRADICACIÓN DE *H. PYLORI* CON QUIENES NO SE CONSIGUIÓ ESTA ERRADICACIÓN ( $\chi^2$ , PRUEBA EXACTA DE FISHER)

Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>	Persistencia del dolor abdominal		Total	p
	Sí	No		
No	4	2	6	0.661
Sí	11	10	21	
Total	15	12	27	

controversial.<sup>5,11</sup> Tanto la experiencia clínica empírica como los resultados de ensayos clínicos en los que se ha intentado evaluar la respuesta sintomática a la erradicación de *H. pylori* muestran resultados contradictorios<sup>20-23</sup> y a la fecha no existe una posición definitiva respecto a la indicación y tipo de tratamiento, por lo que la decisión ante el caso individual la debe tomar el clínico junto con los padres del paciente.<sup>11</sup> El impacto a mediano y largo plazos de la erradicación del *H. pylori* y del tratamiento de la gastritis en los pacientes de edades pediátricas sobre el desarrollo ulterior de úlcera péptica y de neoplasias –adenocarcinoma o linfoma– se desconoce.<sup>24,25</sup>

En el contexto de considerar a la gastritis crónica y/o nodular asociada a infección por *H. pylori* como un hallazgo anormal que se puede asociar a síntomas gastrointestinales como DAR, el diagnóstico específico de entidades como gastritis crónica activa, úlcera péptica o neoplasia (adenocarcinoma y linfoma) solamente puede realizarse confiablemente por endoscopia y biopsias múltiples.<sup>3,26</sup> El resto de estudios solamente ofrecen evidencia de la presencia de la bacteria, pero no de la patología asociada.<sup>27-32</sup> En las dos series de niños con DAR

del presente trabajo llama la atención la alta frecuencia de gastritis en la exploración endoscópica, lo que puede ser un indicador de la magnitud de la afectación gástrica en contraste con otras series pediátricas de pacientes con gastritis demostrada histológicamente en quienes el estómago se reporta como normal en la endoscopia en una alta proporción de casos.<sup>33-35</sup> De los casos reportados, en 23 de 26 hubo alteraciones endoscópicas y en todos ellos se demostraron alteraciones histológicas compatibles con gastritis, particularmente gastritis folicular.

Los esquemas de erradicación de *H. pylori* utilizados fueron los vigentes en el tiempo en que se realizaron los estudios. Resulta evidente la nula eficacia del esquema subsalicilato de bismuto, amoxicilina y metronidazol contra el esquema omeprazol, amoxicilina y claritromicina con el cual se alcanzó una eficacia en erradicación de 77.8%, el cual se acerca al criterio de tratamiento exitoso en adultos, que es de alrededor de 80%.<sup>36</sup> La eficacia de erradicación de *H. pylori* con el esquema omeprazol, amoxicilina y claritromicina en series pediátricas varía de 75 a 92%,<sup>37-40</sup> por lo que la tasa de erradicación del grupo B del presente estudio se puede considerar como satisfactoria. Sin embargo, los resultados de

la comparación de los dos esquemas de erradicación reportados deben ser considerados con la reserva del diseño del estudio, porque el presente trabajo no se realizó como un ensayo clínico controlado, sino como la comparación de dos ensayos clínicos abiertos en dos series de pacientes y en épocas diferentes.

La valoración de la respuesta del dolor abdominal es más difícil de interpretar porque se trata de una percepción subjetiva en la que seguramente participan: el efecto placebo —el que solamente podría ser valorado adecuadamente en un estudio doble ciego controlado—, la virulencia de *H. pylori* relacionada con su genotipo, su capacidad de producción de toxinas, la magnitud de los cambios inflamatorios en la mucosa del aparato digestivo y su relación con la respuesta de hipersensibilidad visceral, entre otros.<sup>5</sup> Las observaciones realizadas en el presente estudio no permitieron demostrar asociación entre la erradicación de *H. pylori* y la remisión del dolor abdominal, hallazgo publicado en otras series similares.<sup>42,43</sup>

En resumen, los datos presentados muestran una alta frecuencia de alteraciones endoscópicas e histológicas en niños con DAR asociado a infección por *H. pylori*. De los esquemas terapéuticos evaluados, el conformado por omeprazol, amoxicilina y claritromicina fue superior al conformado por subsalicilato de bismuto, amoxicilina y metronidazol, con una eficacia de 77.8%, comparable a otras series pediátricas manejadas con un esquema similar.

## REFERENCIAS

- Kellow JE, Phillips SF. Altered small bowel motility in irritable bowel syndrome is correlated with symptoms. *Gastroenterology* 1998; 92: 1885-93.
- Dimson SB. Transit time related to clinical findings in children with recurrent abdominal pain. *Pediatrics* 1971; 47: 666-74.
- Kopel FB, Kim IC, Barbero GJ. Comparison of rectosigmoid motility in normal children with recurrent abdominal pain and children with ulcerative colitis. *Pediatrics* 1967; 39: 539-44.
- Pineiro-Carrero VM, Andres JM, Davis RH, Mathias JR. Abnormal gastroduodenal motility in children and adolescents with recurrent functional abdominal pain. *J Pediatr* 1988; 113: 820-5.
- Boyle JT. Abdominal pain. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Wastins JB, editors. Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management. Ontario, Canadá: B.C. Decker, Inc.; 2000, p. 135-7.
- Hyams JS, Burke G, Davis PM, Rzepski B, Androlonis PA. Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents: a community-based study. *J Pediatr* 1996; 129: 220-6.
- Van der Meer SB, Forget PP, Loffeld RJ, Stobberingh E, Kuijten RH, Arend JW. The prevalence of *Helicobacter pylori* serum antibodies in children with recurrent abdominal pain. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 799-801.
- O'Donahoe JM, Sullivan PB, Scott R, Rogers T. Recurrent abdominal pain and *Helicobacter pylori* in a community-based sample of London Children. *Acta Pediatr* 1996; 85: 961-4.
- 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.
- Macarthur C, Saunder N, Feldman W. *Helicobacter pylori*, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. *JAMA* 1995; 273: 729-34.
- Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassall E, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 490-7.
- Martínez-Puente EO. Frecuencia de *Helicobacter pylori* en niños con dolor abdominal crónico recurrente (tesis). Guadalajara, Jalisco. México: Universidad de Guadalajara; 1995.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Pelayo C. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney System. In: Graham DY, Genta RM, Dixon MF, editors. Gastritis. China: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999, p. 35-49.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-81.
- Blecker U, Gold BD. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 391-9.
- Harris A. Current regimens for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Br Med Bull* 1998; 54: 195-205.
- Rowland M, Imrie C, Bourke B, Drumm B. How should *Helicobacter pylori* infected children be managed? *Gut* 1999; 45(Suppl 1): 136-9.
- Behrens R, Lang T, Keller KM, Bindl L, Becker M, Rodeck B, et al. Dual versus triple therapy of *Helicobacter pylori* infection: results of a multicentre trial. *Arch Dis Child* 1999; 81: 68-70.
- Reports of the Working Groups. World Congress of Gastroenterology, 1994. Los Angeles, CA, USA.
- Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, van Zanten SV, Labenz J, Stolte M, et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia: Omeprazole Plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAY) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1875-81.
- McCull K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El-Nujumi A, Wirz A, et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1869-74.
- Talley MJ, Janssens J, Lauritsen K, Racz I, Bolling-Sternevald. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomized double blind placebo controlled trial with 12 months follow up. The Optimal Regimen Cures *Helicobacter* Induced Dyspepsia (ORCHID) Study Group. *Br Med J* 1999; 318: 833-7.
- Talley NJ, Vakil N, Ballard ED 2<sup>nd</sup>, Fennerty MB. Absence of benefit from eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999; 341: 15: 1106-11.
- Howden CW. For what conditions is there evidence-based justification for treatment of *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterology* 1997; 113: S107-12.
- Sherman PM, Hunt RH. Why guidelines are required for treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. *Clin Invest Med* 1996; 19: 362-7.
- Dohil R, Hassall E, Jevon G, Dimmick J. Gastritis and gastropathy of childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 378-94.
- Elitsur Y, Hill I, Lichtman SN, Rosenberg AJ. Prospective comparison of rapid urease tests (Pylori Tek, CLO test) for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: a pediatric multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 217-9.
- Westblom TU. Molecular diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Immunol Invest* 1997; 26: 217-9.
- Khanna B, Cutler A, Israel NR, Perry M, Lastovica A, Fields PI. Use caution with serologic testing for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Infect Dis* 1998; 178: 460-5.
- Fallone CA, Elizov M, Cleland P, Thompson JA, Wild GE, Lough J, et al. Detection of *Helicobacter pylori* infection by saliva IgG testing. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1145-9.

31. Rowland M, Lambert I, Gormally S, Daly LE, Thomas JE, Hetherington C, et al. Carbon 13-labeled urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr* 1997; 131: 815-20.
32. Jones NL, Bourke B, Sherman PM. Breath testing for *Helicobacter pylori* infection in children: a breath of fresh air? *J Pediatr* 1997; 131: 791-3.
33. Black DD, Haggitt RC, Whittington PF. Gastroduodenal endoscopic histologic correlation in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 353-8.
34. Hassal E, Dimmick JE. Unique features of *Helicobacter pylori* disease in children. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 417-23.
35. Ashorn M. What are the specific features of *Helicobacter pylori* gastritis in children? *Ann Med* 1995; 27: 617-20.
36. Harris A. Current regimens for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Br Med Bull* 1998; 54: 195-205.
37. Rowland M, Imrie C, Bourke B, Drumm B. How should *Helicobacter pylori* infected children be managed? *Gut* 1999; 45: 1336-9.
38. Behrens R, Lang T, Keller KM, Bindl L, Becker M, Rodeck B, et al. Dual versus triple therapy of *Helicobacter pylori* infection: results of a multi-centre trial. *Arch Dis Child* 1999; 81: 68-70.
39. Tiren U, Sandstedt B, Finkel. *Helicobacter pylori* gastritis in children: efficacy of two weeks treatment with clarithromycin, amoxicillin and omeprazole. *Acta Paediatr* 1999; 88: 166-8.
40. Kato S, Takeyama J, Ebina K, Naganuma H. Omeprazole-based dual and triple regimens for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Pediatrics* 1997; 100: E3.
41. Torres J. Aspectos epidemiológicos y clínicos de la infección por *H. Pylori* en niños. *Rev. Gastroenterol Mex* 2000; (Supl 2): S13-S19.
42. Chong SK, Lou Q, Asnicar MA, Zimmerman SE, Croffie JM, Lee CH, et al. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain in childhood: comparison of diagnostic tests and therapy. *Pediatrics* 1995; 96: 211-5.
43. 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.