

Erradicación de *Helicobacter pylori*, consideraciones clínicas según la edad

Margarita Pizarro R.¹ y Arnoldo Riquelme P.^{1,2,3}

¹Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Centro de Educación Médica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

³Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a:

Dr. Arnoldo Riquelme Pérez
Departamento de Gastroenterología,
Centro de Educación Médica,
Departamento de Ciencias de la Salud,
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Teléfono:
562 23543837
a.riquelme.perez@gmail.com

Helicobacter pylori eradication, clinical considerations related to age

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a gram negative bacteria that survives in the gastric acid environment. The infection is acquired mainly during childhood. Fifty to 70% of adult population has the infection. However, in the last 10 year, a decrease in the prevalence of this infection has been observed in all age groups, in particular in pediatric population and elderly patients over 60 years old. The evolution of the infection depends on bacterial factors (virulence and toxins) and host immune response. People infected mainly develop gastrointestinal diseases such as gastritis, peptic ulcer and MALT lymphoma. *H. pylori* infection is the main risk factor of gastric cancer and for that reason, the eradication is recommended if *H. pylori* has been detected through invasive or non-invasive tests. Among children, eradication is not recommended unless there is a clinical manifestation that merits. *H. pylori* eradication is recommended in symptomatic adults and there is a controversy about massive eradication in asymptomatic population due to the risk of development of antibiotic resistance. Treatment is based on the use of proton pump inhibitors (PPI) associated to antibiotics, that should be chosen taking into account the increasing antibiotic resistance, and local availability. Clarithromycin (CLA) and levofloxacin resistance is increasingly high, and CLA-free quadruple therapy schemes are currently recommended for first-line therapy. *H. pylori* eradication must be confirmed with invasive or non-invasive tests. Second-line therapy based on antibiotics not previously used, PPI high doses and bismuth is recommended.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, antibiotic resistance, age, children and adults.

Resumen

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es una bacteria gramnegativa que sobrevive en el medio ácido gástrico. La infección se adquiere principalmente en la niñez. Un 50 a 70% de la población adulta es portadora, pero en los últimos 10 años, se ha observado una disminución en la prevalencia de infección en todos los grupos etarios, en particular en población pediátrica y mayores de 60 años. La evolución de la infección depende de factores propios de la bacteria (virulencia, toxinas) y de la respuesta inmune del huésped. Los individuos infectados desarrollan principalmente patologías gastrointestinales como gastritis, úlcera péptica y linfoma MALT. La infección por *H. pylori* es el principal factor de riesgo del cáncer gástrico por lo que se recomienda su erradicación en caso de haberse detectado mediante test invasivo o no invasivo. En niños, no es recomendable la erradicación a menos que exista una manifestación clínica que lo amerite. Se recomienda su erradicación en adultos sintomáticos y existe controversia respecto a la erradicación masiva en población asintomática debido al riesgo de desarrollar resistencia antibiótica. El tratamiento se basa en el uso de inhibidores de la bomba de protones asociado a antibióticos, los cuales deben ser escogidos teniendo en cuenta la tasa de resistencia antimicrobiana y disponibilidad local. La resistencia a claritromicina (CLA) y levofloxacino es creciente, por lo que se recomienda el uso de esquemas de cuadriterapia libre de CLA en esquemas de primera línea. Se recomienda confirmar su erradicación con test no invasivos y retratar con esquema de segunda línea con antibióticos no utilizados previamente, asociado a dosis altas de inhibidores de bomba de protones y sales de bismuto.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, erradicación, resistencia antibiótica, edad, niños y adultos.

Introducción

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es una bacteria gramnegativa que sobrevive en la acidez gástrica. Estudios de migración sugieren que *H. pylori* se diseminó desde el Este de África, con los humanos hace 60.000 años, pero solo fue conocido científicamente en 1983¹ y su descubrimiento permitió el uso de antibióticos para tratar la enfermedad úlcero-péptica, disminuyendo la necesidad de su resolución quirúrgica y las respectivas complicaciones². Desde 1994, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido la infección crónica por *H. pylori* como un carcinógeno tipo I³ y lo reconfirmó en 2009⁴. A pesar de miles de publicaciones relacionadas con la infección por *H. pylori* a la fecha, sigue siendo un campo de investigación activo y su erradicación es un problema de salud pública mundial.

Epidemiología

Se estima que aproximadamente un 50% de la población mundial es portadora de esta infección,

siendo mayor la prevalencia en África y Latinoamérica⁵ (Figura 1).

La infección por *H. pylori* se adquiere principalmente en la niñez, transmitido de persona a persona especialmente entre los miembros de la familia, los que comparten predisposición genética, el estado socioeconómico y están expuestos a la misma fuente de infección⁶. En países en los cuales las condiciones de vida han mejorado, hay evidencia de que la infección por *H. pylori* está disminuyendo. En Chile el 2013, se observó una frecuencia de 18,1% de esta infección en escolares⁷. Otro estudio, en Polonia, en 1984 niños sintomáticos realizado durante 7 años (edad $9,5 \pm 4,1$) encontró 11% de infectados, sin asociación entre la infección por *H. pylori* y los síntomas gastrointestinales⁸.

La prevalencia de la infección por *H. pylori* fue estudiada en Chile el año 2010 en más de 5.000 pacientes sintomáticos y afectaba a más del 70% de la población, disminuyendo en el subgrupo de edad avanzada⁹. En los últimos 10 años, se ha observado una disminución en la prevalencia de infección por *H. pylori* en todos los grupos etarios (Figura 2). En menores de 40 años, la baja infección está dada por el

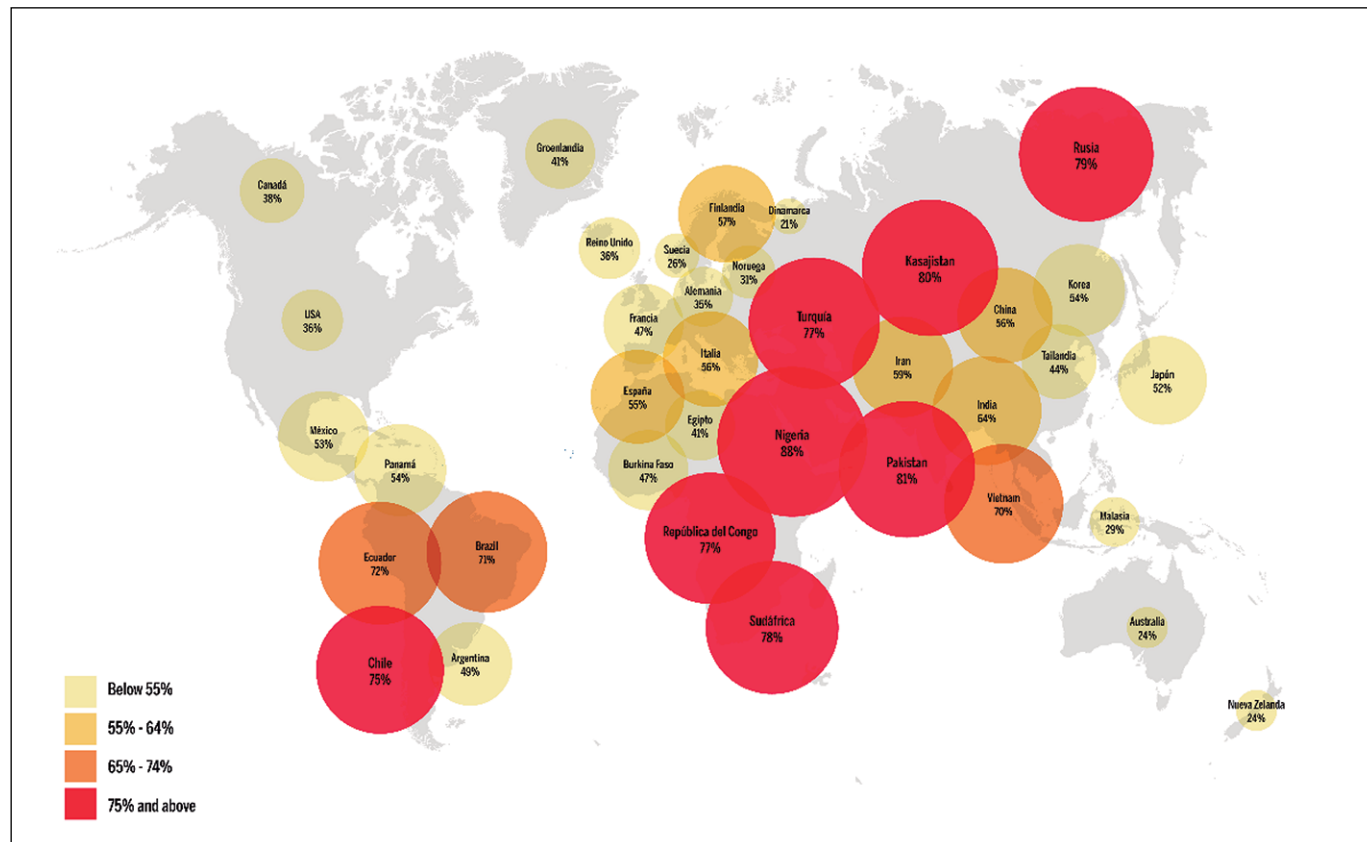


Figura 1. Prevalencia de infección por *H. pylori* (Adaptado de Hooi JKY et al. Gastroenterology 2017)⁵.

Artículo de Revisión

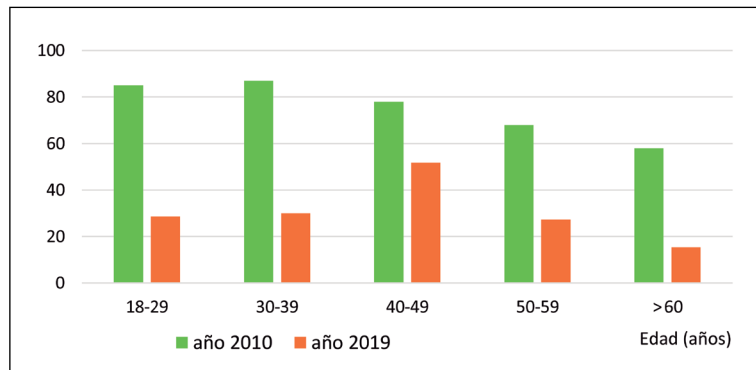


Figura 2. Distribución porcentual de la infección por *H. pylori* según edad en Región Metropolitana. Comparación 2010-2019.

mayor desarrollo socioeconómico del país, lo que incluye higienización. Entre 40 y 50 años, la prevalencia sigue siendo alta, pero siempre inferior al año 2010. De los 50 años en adelante, se observa una reducción progresiva, probablemente relacionada con cambios en el estómago, como atrofia, que genera un ambiente inhóspito para *H. pylori*, sumado al efecto de la implementación del GES que garantiza la erradicación en pacientes sintomáticos¹⁰. Estos resultados, observados en estudios de pacientes sintomáticos que acuden a centros de endoscopia en Región Metropolitana, deben ser confirmados por estudios poblacionales, ya que el último estudio poblacional corresponde a test de aire espirado en una comuna de bajo nivel socioeconómico de la Región Metropolitana, realizado entre los años 2009 y 2012, con 76% de infección por *H.*

*pylori*¹¹, lo que es similar al diagnosticado en estudio endoscópico del Centro Endoscópico Universitario de la comuna de San Joaquín¹⁰ (Figura 3).

Fisiopatología

La infección por *H. pylori* puede durar toda la vida. La bacteria produce efectos indirectos a través de sus productos y la reacción inmune del huésped.

1. Factores dependientes de la bacteria

a. Colonización

H. pylori es una bacteria gramnegativa, espiroídea y flagelada, cuya infección puede durar toda la vida del individuo ya que es capaz de sobrevivir a la acidez gástrica a través de la acción de la ureasa. Esta enzima convierte la urea presente en el lumen gástrico en dióxido de carbono y amoníaco, lo que alcaliniza el medio alrededor de la bacteria. La ureasa es uno de los antígenos más reconocidos por el sistema inmunitario y participa en la patogenia de enfermedades asociadas con *H. pylori*. Una vez en el lumen gástrico, la bacteria se mueve a través de la capa de mucus usando sus flagelos llegando a las células del epitelio gástrico. Presenta quimiotaxis positiva para urea, bicarbonato de sodio y los iones sodio y negativa para el pH ácido.

b. Adherencia

Un bajo número de *H. pylori* se adhiere al epitelio a través de adhesinas (AlpA/AlpB, HopZ, HpaA y OipA), proteínas expuestas en la superficie bacteriana que interactúan con receptores celulares. La adhesión mejor caracterizada es la proteína de membrana

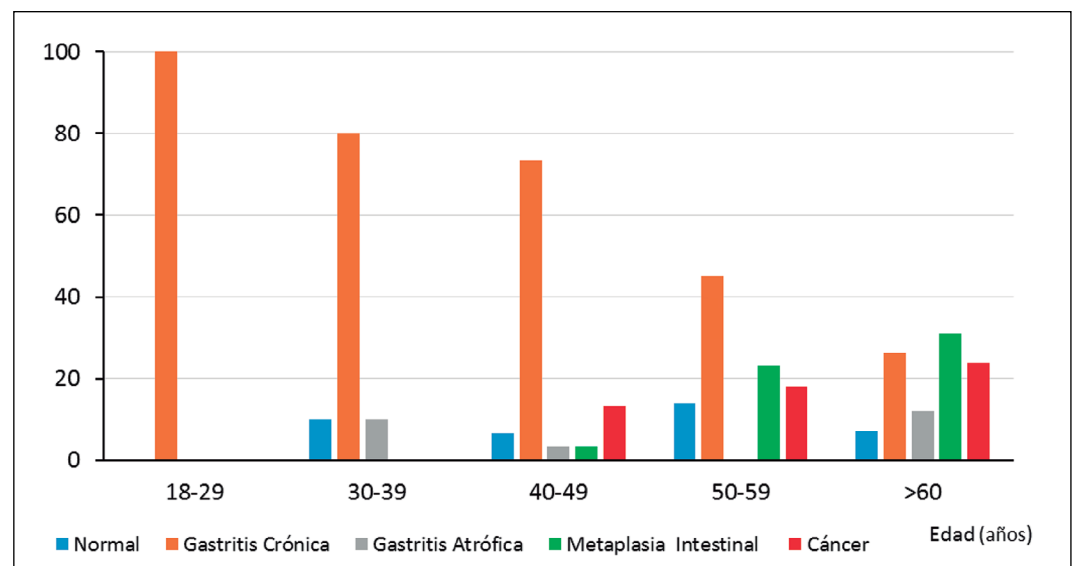


Figura 3. Hallazgos histológicos en biopsias gástricas según edad.

externa BabA que media la unión de la bacteria a los antígenos de Lewis-b expresados en las células epiteliales. La adhesina SabA media la adhesión de la bacteria a los antígenos de Lewis-x y glucoproteínas conjugadas con ácido siálico que aumenta su expresión en inflamación.

c. Factores de virulencia

HP-NAP es uno de los principales factores proinflamatorios producidos por *H. pylori*, que activa y atrae neutrófilos al sitio de la infección. Se ha descrito correlación entre el infiltrado inflamatorio, el daño a la mucosa gástrica y la aparición de enfermedad ulcerosa.

d. Isla de patogenicidad Cag-PAI

Este es el mayor marcador de virulencia y de patogenicidad de *H. pylori*. Contiene 31 genes putativos que incluyen el gen que codifica la proteína CagA y un sistema secretor (SS-IV) que opera como una jeringa molecular para insertar efectores bacterianos a las células eucariontes diana. La presencia de este islote se correlaciona con mayor inflamación, virulencia y daño. CagA origina una proteína que es inyectada por el SS-IV al citosol donde es fosforilada. Esta secuencia presenta polimorfismos asociados a la procedencia geográfica que altera el número de fosforilaciones y, por tanto, la capacidad de CagA para modificar el ciclo celular, la secreción de IL-8, la remodelación de la superficie celular y activación de protooncogénos.

e. Citotoxina vacuolizante Vac A

Es una toxina formada de poros que genera la vacuolización de células gástricas en cultivo celular. Es un precursor de gran tamaño que se divide en sus dos extremos para su secreción desde la bacteria. Hay dos regiones polimorfas (s y m) y la presencia de determinados alelos se correlaciona con la actividad de la citotoxina. Los alelos s1 y m1 poseen mayor actividad vacuolizante y se correlacionan con mayor gravedad clínica (úlceras y cáncer gástrico) que los alelos s2 y m2.

2. Respuesta inmunitaria del huésped

H. pylori en contacto con la mucosa estomacal induce una respuesta inmunitaria tanto humoral, caracterizada por elevación transitoria de IgM y posterior elevación de IgG e IgA en el suero, como celular. En la mucosa gástrica de pacientes infectados, es posible observar infiltración de polimorfonucleares y de células mononucleares, además, de incrementos en citoquinas proinflamatorias como IL6, IL8, IL-1b y TNF α .

a. Evasión de respuesta inmune innata

H. pylori utiliza numerosos mecanismos para evadir la respuesta inmunitaria y asegurar su persistencia,

como enzimas protectoras contra el óxido nítrico, menor capacidad de activar los receptores tipo Toll (TLR) en componentes del sistema inmunitario, menor actividad del lipopolisacárido y la flagelina sobre células dendríticas a través de sus receptores diana TLR4 y TLR5.

b. Respuesta inmune adaptativa

La infección por *H. pylori* expande clones específicos de linfocitos, tanto del tipo T helper como del tipo Th. La respuesta Th1 se observa en mayor proporción en adultos infectados, caracterizada por elevaciones locales de interferón gamma, lo que se correlaciona con mayor gravedad de la gastritis, úlceras pépticas y el inicio de transformación neoplásica, ayudado por la inflamación crónica. Los niveles de gastritis descritos en niños menores de 12 años infectados por *H. pylori* son significativamente menores que en adultos, lo que se correlaciona con mayores concentraciones de citoquinas reguladoras como IL-10 y TNF-beta y un aumento de células CD4+CD25+Foxp3+ en la mucosa gástrica de niños infectados con respecto a los adultos.

c. Factores externos

Consumo de alcohol, sal, tabaco y el tipo de alimentación, cumplen un rol fundamental como factores de riesgo de desarrollo de patologías de mayor gravedad.

No existe hasta el momento un marcador único, a nivel de la bacteria o del huésped, que prediga la evolución clínica de la infección. La relación entre todos los factores mencionados contribuye de manera diferencial a la evolución de la infección en un individuo en particular¹² (Figura 4).

Manifestaciones clínicas

Todos los individuos infectados por *H. pylori* desarrollan gastritis, ya sea una pangastritis o una gastritis de predominio antral, siendo una infección fundamentalmente asintomática¹³. Sin embargo, en algunos individuos se asocia a distintas patologías gastrointestinales, como dolor abdominal recurrente propio de los niños, úlcera péptica (gástrica o duodenal) en 1 a 10% de pacientes adultos infectados, linfoma MALT (tejido linfoide asociado a mucosas) se presenta en < 0,01% de los pacientes infectados y en la mayoría de los pacientes, la erradicación del *H. pylori* produce la curación de la enfermedad sin necesidad de otro tipo de tratamiento¹⁴. La infección por *H. pylori* contribuye a la carcinogénesis gástrica, produciendo una inflamación persistente y cambios moleculares que producen inestabilidad del epitelio. El riesgo de cáncer gástrico está influenciado por factores del huésped y de virulencia bacterianos, entre los que principalmente se incluye CagA y VacA^{13,15}.

Artículo de Revisión

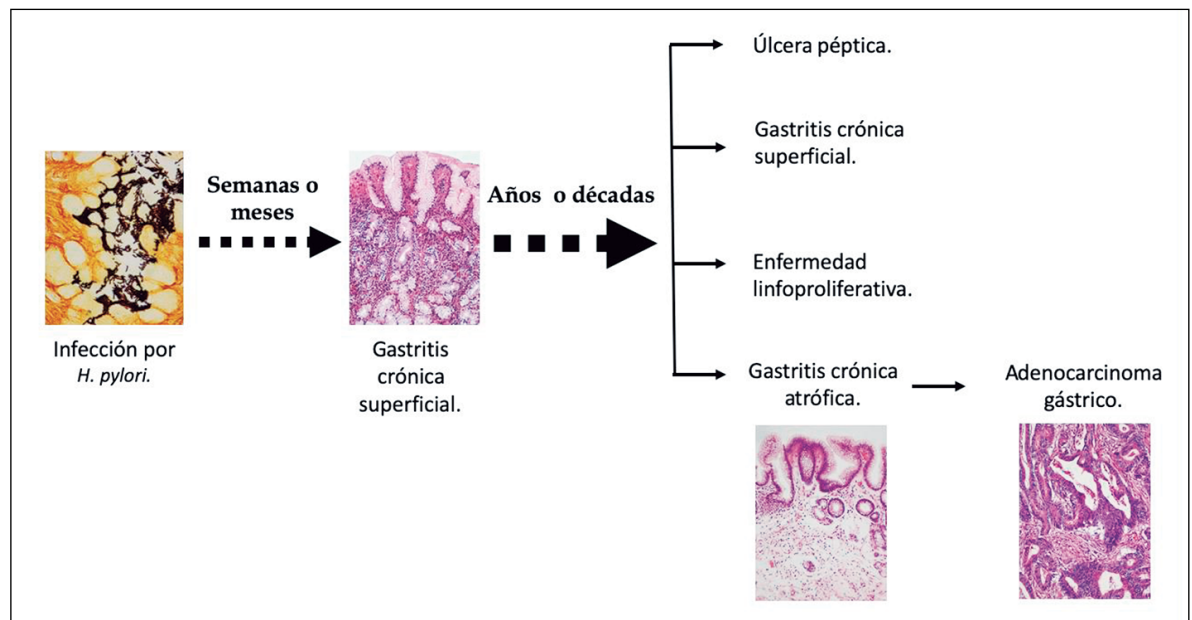


Figura 4. Esquema de la historia natural de la infección por *H. pylori*. Adaptado de Serrano y Harris¹².

La infección por *H. pylori* también se ha relacionado en algunos casos con patologías extradigestivas entre las que se encuentran las siguientes: Anemia ferropriiva no explicada, púrpura trombocitopénico idiopático (PTI), deficiencia de vitamina B₁₂ y, se ha asociado a otras patologías neurológicas, cardiovasculares, endocrinológicas y dermatológicas, pero se requiere mayor evidencia para aceptar o refutar estas asociaciones. Por otra parte, en niños existe una asociación entre la infección por *H. pylori* y la deficiencia de hierro mediada por IL-1b¹⁶.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, existen diversos métodos invasivos y no invasivos (Tabla 1); ninguna prueba es lo suficientemente sensible y específica para determinar la infección y la prueba *gold standard* es, generalmente, una combinación de métodos invasivos y/o no invasivos.

En niños, sólo se diagnostica *H. pylori* en pacientes sintomáticos con sospecha de úlcera gástrica o duodenal; no se recomienda realizar estudios en niños con dolor abdominal funcional. Se deben estudiar los pacientes con anemia refractaria por déficit de hierro, previo descarte de otras causas, y se recomienda el estudio no invasivo en casos de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)¹⁸.

En adultos menores de 40 años, se podría usar la estrategia de "testear y tratar" debido a que la gran mayoría de las lesiones premalignas y malignas apa-

recen después de los 40 años (Figura 3). Sin embargo, esta estrategia de "testear y tratar" no es recomendable en población pediátrica.

Debido a que *H. pylori* es carcinógeno tipo 1 para la OMS, se recomienda su erradicación en caso de haberse detectado mediante test invasivo o no invasivo. No obstante, existe controversia respecto al tamizaje poblacional y erradicación en población asintomática, debido a la sobreexposición a antibióticos y al potencial riesgo de desarrollo de resistencia. En mayores de 40 años, la recomendación es realizar endoscopia digestiva alta en pacientes sintomáticos y búsqueda de *H. pylori*/biopsia gástrica (protocolo *Sydney*) para estratificación del riesgo de cáncer gástrico mediante la clasificación OLGa/OLGIM¹⁹.

Tratamiento de erradicación

Existen múltiples esquemas de tratamiento basados en el uso IBP asociado al menos a dos antibióticos, los cuales deben ser escogidos teniendo en cuenta la tasa de resistencia antimicrobiana y disponibilidad local. Por lo tanto, no existen recomendaciones universales al respecto^{17,20,21}.

En Chile, desde el año 2013, el tratamiento de erradicación de *H. pylori*, en pacientes con úlcera péptica, está garantizado por la Garantía Explícita en Salud. Este programa entrega cobertura de primera línea con CLA 500 mg cada 12 h + amoxicilina 1 g cada 12 h + IBP cada 12 h. La duración del tratamiento es 14 días, ya que comparado con el régimen de 7 días ha

Tabla 1. Métodos diagnósticos de infección por *H. pylori*

Exámenes	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Comentarios
Invasivos			
Examen de ureasa	> 80	> 90	Método rápido, la sensibilidad disminuye con uso de antimicrobianos, inhibidores de la bomba de protones y sangrado
Histología	> 90	> 90	Es operador dependiente para la colección de la biopsia y requiere patólogo entrenado
Cultivo	Variable	> 95	Método laborioso con utilidad en estudio de resistencia bacteriana <i>in vitro</i>
No invasivos			
Examen de aire espirado con ¹³ C o ¹⁴ C	> 90	> 90	Método no invasivo de elección, disminuye su rendimiento ante el uso de inhibidores de la bomba de protones y antibióticos
Serología	> 80	> 80	No distingue infección activa de pasada Muchos kit diagnósticos con exactitud variable
Antígeno en deposiciones	> 90	> 90	Se considera como segunda opción, como método no invasivo de diagnóstico o confirmación poserradicación de <i>H. pylori</i>

Adaptado de Guía Práctica Clínica. Tratamiento de erradicación de *H. pylori* en el paciente con úlcera péptica, 2013. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile¹⁰.

demostrado mejorar la tasa de erradicación en 5 a 6%. En casos de alergia a la penicilina, se recomienda el reemplazo de amoxicilina por metronidazol, con el esquema CLA 500 mg cada 12 h + metronidazol 500 mg cada 12 h + IBP cada 12 h. Rollán y colaboradores²⁰, en un consenso de manejo de la infección por *H. pylori* en Latinoamérica, sugieren que la terapia triple, basada en amoxicilina y CLA, es comparable a una terapia secuencial, y esta última es probablemente una mejor alternativa de primera línea en lugares alta resistencia a CLA. La terapia secuencial consiste en 5 días de IBP cada 12 h + amoxicilina 1 g cada 12 h, seguida de 5 días de IBP + CLA 500 mg cada 12 h y metronidazol 500 mg cada 12 h. Si la primera línea de tratamiento falla, o como alternativa en áreas de alta resistencia antimicrobiana, existen diversos esquemas cuádruples recomendados por 7 a 14 días. Entre ellos se encuentran disponibles el esquema cuádruple con bismuto, basado en IBP cada 12 h + subcitrate de bismuto 120 mg cada 6 h + metronidazol 250 mg cada 6 h + tetraciclina 500 mg cada 6 h, el cual ha demostrado una efectividad superior al 90%. Otros esquemas de segunda o tercera línea, pueden incluir, como alternativa, un esquema de IBP + amoxicilina 1 g cada 12 h + levofloxacino 500 mg al día por 10 días.

En niños, no es recomendable la erradicación a menos que exista una manifestación clínica que lo amerite como úlcera gastroduodenal, linfoma MALT, anemia ferropriva refractaria o antecedente de familiar de primer grado con cáncer gástrico. La confirmación de la erradicación en pacientes pediátricos debe reali-

zarse mediante métodos no invasivos (aire espirado o antígeno en deposiciones)¹⁸.

En población pediátrica, Serrano y cols¹⁷, reportaron una alta resistencia a CLA (21%) y baja resistencia a metronidazol (2%), siendo la mutación A2143G 23S-rRNA la más común y se correlaciona con las fallas al tratamiento. Recientemente, se ha encontrado una resistencia a CLA de 27% y 15% a fluoroquinolona en niños de 2 a 18 años²², aunque este último no es apropiado para población pediátrica por sus efectos adversos, principalmente artropatía destructiva²³ y sólo se utilizaría en casos excepcionales en adolescentes.

En adultos, se han reportado resistencias a CLA entre 12-20% y a metronidazol entre 45-53%²⁴. Recientemente, en un estudio en Región Metropolitana²⁵, se encontró resistencia a CLA de 26%.

Según el consenso de Maastricht V²⁶, el esquema de terapia triple, basada en amoxicilina y CLA, debería ser abandonada en poblaciones donde se reporte una resistencia a CLA mayor al 15%. En Chile, la recomendación correspondería al uso de esquemas de cuadriterapia libres de CLA, con o sin uso concomitante de sales de bismuto. Actualmente, la tasa de erradicación con triterapia por 14 días es sólo de 63% en Región Metropolitana, en comparación con cuadriterapia concomitante de primera línea (esomeprazol, amoxicilina, CLA, metronidazol por 14 días) de 92% en análisis por protocolo²⁷ y cuadriterapia de segunda línea con esomeprazol, tetraciclina, metronidazol y subsalicilato de bismuto por 14 días de 85,7%²⁵.

Artículo de Revisión

En el caso de edad avanzada hay que considerar el aumento de lesiones premalignas y malignas, así como el aumento de resistencia con los años. Estudios no publicados, en Chile, muestran que la resistencia a levofloxacino aumenta con la edad, desde 16,1% en menores de 40 años, hasta 41,9% en mayores de 60 y la resistencia a CLA es de 19,6% y 40% en los mismos grupos etarios. (González P. et al., datos no publicados).

En casos de persistencia de la infección, en estos pacientes se debería tomar una biopsia gástrica para cultivo de *H. pylori* y evaluación de la susceptibilidad antibiótica. En general, tanto niños como adultos deberían tener esquemas de erradicación similares, cuadriterapia libre de CLA, es decir, considerar que ambos grupos presentan una resistencia a CLA mayor al 15%.

La recurrencia de la infección por *H. pylori* ocurre por dos mecanismos: recrudescimiento y reinfección. El primero refleja la reaparición de la cepa original de *H. pylori* después de fracasar su erradicación. La reinfección, en cambio, se produce después de la erradicación y el paciente puede reinfestarse con la cepa original o una nueva cepa de *H. pylori*. La reinfección es mucho menor que el recrudescimiento en el primer año pos erradicación²⁸. Según un metaanálisis publicado en 2017²⁹, la recurrencia global, la reinfección y el recrudescimiento fueron: 4,3% (95% CI, 4-5), 3,1% (95% CI, 2-5) y 2,2% (95% CI, 1-3), respectivamente. En América Latina, la tasa de recurrencia del primer año es de 11,2 casos por cada 100 personas-año y baja a 6,2 en los años posteriores³⁰. La recurrencia, en general, es inversa al índice de desarrollo.

Conclusión

La infección por *H. pylori* es de alta prevalencia en Chile y el mundo. Los cambios en las condiciones sanitarias y mejoría en los indicadores socioeconómicos

de países en vías de desarrollo, sumado a la erradicación en pacientes sintomáticos han tenido un impacto en la reducción de esta infección, particularmente en niños y adolescentes. El estudio de la infección por *H. pylori* está reservada para pacientes sintomáticos. La erradicación en población pediátrica está acotada a la enfermedad péptica y algunas condiciones como anemia ferropriva refractaria sin causa y PTI. En adultos entre 18 y 40 años, se podría plantear la posibilidad de incluir la estrategia de “testear y tratar” en casos sintomáticos sin síntomas de alarma. En mayores de 40 años el estudio debe ser invasivo mediante EDA, test de ureasa y biopsia gástrica (protocolo *Sydney*). El desarrollo de resistencia a macrólidos y quinolonas debería generar un cambio en los esquemas de erradicación de *H. pylori*, abandonando la triterapia estándar, para pasar a esquemas de cuadriterapia concomitante y/o esquemas libres de CLA en población pediátrica y adulta. En adultos mayores, en particular en mujeres mayores de 60 años, no es recomendable el uso de CLA ni levofloxacino en esquemas empíricos de primera o segunda línea. La cuadriterapia con esomeprazol-tetraciclina-metronidazol-bismuto es una buena opción en alérgicos a penicilina o fracasos de primera línea.

Agradecimientos

Alex Arenas A. Gastroenterólogo, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Paul Harris D. Gastroenterólogo Pediatra, Departamento de Gastroenterología y Nutrición pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile. Patricio González H. PhD, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile. Mario Calvo A. Infectólogo, Universidad Austral de Chile. Carolina Serrano PhD, Departamento de Gastroenterología y Nutrición pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile. Javiera Torres, Departamento de Anatomía Patológica, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Referencias

- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-5.
- Soll AH. Consensus conference. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *JAMA*. 1996;275:622-9.
- Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994;61:1-241.
- Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10:321-2
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2017;153:420-9.
- Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Acquisition of *H. pylori* infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. *A J Gastroenterol*. 2009;104:182-9.
- Jaime F, Villagrán A, Serrano C, Cerda J, Harris PR. Frequency of *Helicobacter pylori* infection in 144 school age Chilean children. *Rev Med Chile* 2013;141:1249-54.
- A Chobot A, Porębska J, Krzywicka A, Żabka A, Bąk-Drabik K, Pieniążek W,

- et al, No association between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal complaints in a large cohort of symptomatic children. *Acta Paediatr.* 2019 Jan 17. Epub ahead of print.
- 9.- Ortega JP, Espino A, Calvo B A, Verdugo P, Pruyas M, Nilsen E, et al. *Helicobacter pylori* infection in symptomatic patients with benign gastroduodenal diseases: analysis of 5.664 cases. *Rev Med Chile* 2010;138:529-35.
 - 10.- Ministerio de Salud. Guía Clínica Tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* en el paciente con úlcera péptica. Santiago: MINSAL, 2013. Disponible en: <http://web.minsal.cl/>. [Consultado el 25 de abril de 2015].
 - 11.- Porras C, Nodora J, Sexton R, Ferreccio C, Jiménez S, Domínguez RL, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes Control.* 2013;24:209-15.
 - 12.- Serrano C, Harris P. Meneghello Pediatría. Buenos Aires, Ed Médica Panamericana; 2013. pp. 1448-54.
 - 13.- Graham DY. *Helicobacter pylori* update: Gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015;148:719-31.
 - 14.- Montalban C, Norman F. Treatment of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: *Helicobacter pylori* eradication and beyond. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:361-71.
 - 15.- Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19: 449-90.
 - 16.- Serrano CA, Villagrán A, Toledo H, Crabtree JE, Harris PR. Iron Deficiency and IL1 β Polymorphisms in *Helicobacter pylori*-infected Children. *Helicobacter.* 2016;21:124-30.
 - 17.- Serrano CA, León MA, Palma C, Vera M, Hernández C, Harris P. *Helicobacter pylori*-Clarithromycin Resistance in Symptomatic Pediatric Patients in a High Prevalence Country. 2017;64:e56-e60.
 - 18.- Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(6):991-1003.
 - 19.- Yun CY, Kim N, Lee J, Lee JY, Hwang YJ, Lee HS, et al. A High-risk OLGA/OLGIM stages are important prediction markers for GC regardless of *H. pylori* infection or family history of GC not only for the intestinal type but also for diffuse-type GC. *Helicobacter.* 2018;23:e12542.
 - 20.- Rollan A, Arab JP, Camargo MC, Candia R, Harris P, Ferreccio C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection in Latin America: A Delphi technique-based consensus. *World J Gastroenterol* 2014;20:10969-83.
 - 21.- Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, González-Huezo MS, Pérez-Pérez G, Torres-López J, Abdo-Francis JM et al. The fourth Mexican consensus on *Helicobacter pylori*. *Revista de Gastroenterología de México* 2018;83:325-41.
 - 22.- Güven B, Gülerman F, Kaçmaz B. *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin and fluoroquinolones in a pediatric population in Turkey: A cross-sectional study. *Helicobacter.* 2019;24(3):e12581.
 - 23.- Patel K, Goldman JL. Safety Concerns Surrounding Quinolone Use in Children. *J Clin Pharmacol.* 2016;56:1060-75.
 - 24.- González-Hormazábal P, Musleh M, Escandar S, Valladares H, Enrique L, Castro VG, et al. Prevalence of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* in Santiago, Chile, estimated by real-time PCR directly from gastric mucosa. *BMC Gastroenterology* 2018;18:91.
 - 25.- Arenas A, Serrano C, Quiñones L, Harris P, Sandoval M, Lavanderos M, et al. Efecto de la resistencia a claritromicina y de los polimorfismos genéticos del CYP 2C19 en la erradicación de *Helicobacter pylori* con triple terapia estándar en adultos infectados. *Gastro Lat* 2018;29 (S2) TL21:S104.
 - 26.- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30.
 - 27.- Rollan M, Godoy J y Rollan A. Eficacia de terapia concomitante sin bismuto en la erradicación de *H. pylori* en Chile: estudio prospectivo. *Gastroenterol. Latinoam.* 2017;28:165-9.
 - 28.- Kayali S, Manfredi M, Gaiani F, Bianchi L, Bizzarri B, Leandro G, et al. *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Biomed.* 2018;89:72-6.
 - 29.- Hu Y, Wan JH, Li XY, Zhu Y, Graham DY, Lu NH. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:773-9.
 - 30.- Corral JE, Mera R, Dye CW, Morgan DR. *Helicobacter pylori* recurrence after eradication in Latin America: Implications for gastric cancer prevention. *World J Gastrointest Oncol.* 2017;9:184-93.