



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN**

Respuesta a esquema erradicador de *Helicobacter pylori* basado en triple terapia
en el “Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

Alberto Adrián Solís Ortega

TUTORES DE TESIS:

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Dr. Alfonso Gulias Herrero

Ciudad de México, México

Febrero 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INCMNSZ

Título de tesis

**Respuesta a esquema erradicador de Helicobacter pylori
basado en triple terapia en el "Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán"**



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponco de León Rosales
Director de Enseñanza INCMNSZ

Dr. Alfonso Gullas Herrero
Subdirector de Servicios Médicos
Profesor titular del curso de Medicina Interna

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Jefe del departamento de Gastroenterología
Tutora de tesis

Tutor de tesis

DEDICATORIA

A mi hijo, Matias, apenas tenias 3 años cuando parti de Mérida a cumplir mi sueño de ser el mejor médico en el mejor hospital de México, con la esperanza de que algun día me admiraras y proyectarte la confianza y seguridad de perseguir los tuyos. Te agradezco haberme recibido cada vez con los brazos abiertos en el aeropuerto y me duele cada lagrima que derramaste siempre que nos dijimos adios en el mismo lugar, para mi ha sido dificil cada día estar lejos de ti y a la vez eres la razon por la que no me permito rendirme. Ahora tienes 6 años, estas aprendiendo a leer y nunca he sentido tanta felicidad y orgullo en la vida. Sigue adelante, da tus propios pasos y tropiezos, aprende y levántate, siempre estare a tu lado a pesar de la distancia, orgulloso de que seas quien tu quieras ser. Te ama papá.

A mi Tía Mari, porque siempre has creído en mi, desde que era un niño y te preocupabas por mi aprendizaje. Cuando entre a la carrera y te conte que mi mayor sueño era irme a estudiar a un gran hospital, nunca me dejaste de alentar a perseguirlo, fuiste mi apoyo incondicional durante toda la carrera, la especilidad y lo que sigue. Gracias por estar pendiente siempre de Matias y enseñarle el amor con el que yo crecí. Te amo Nipi.

A mi mamá bonita, sin duda, este logro es de ustedes, no se que habria sido de mí, sin su amor, comprensión y apoyo, siempre viste que no me faltara nada y estuviste ahí. Ha sido dificil para mi estar lejos de ti, ahora que atravesaste por una etapa dificil y le doy gracias a dios tenerte en mi vida y que veas que estoy agradecido por todo lo que me has enseñado. La casa donde pase mis años de universidad, siempre sera mi hogar por todos los hermosos recuerdos que pase a su lado. Te ama tu principe.

A mi mamá, gracias por escucharme siempre de vuelta a casa, hablar contigo me hace sentir más cerca, gracias por tu apoyo para mis proyectos de vida, el inmenso amor que le tienes a mi kiki y por siempre recibirme con los brazos abiertos en la casa, espero estes orgullosa de mi y sepas que tambien has ayudado a construir mi futuro.

A mi hermanita, mi mejor amiga, mi complice, mi consejera y diseñadora de moda. Gracias por nunca dejar que viera hacia atrás y siempre estar ahí en los momentos dificiles así como en los más felices. Se que sabes lo que significa para mi estar lejos de mi familia y cuando regreso a casa, siempre me demuestras lo

mucho que me extrañas. Amo los momentos de reflexión a tu lado. Te amo mucho flaquita.

A Carlos Arabolaza Q.E.P.D. Che! Te mando un abrazo hasta el cielo. Gracias por abrir tu corazón conmigo y aconsejarme sobre la vida y lo que realmente importa, que es la felicidad, sobre todo por ser la de mi mamá. No olvidare la gran persona que fuiste y sigues siendo en nuestras vidas, el gran ejemplo de actitud positiva y carisma ante la vida. Se te extraña Charly.

A mi prometida y futura esposa Alicia Hickman. Gracias por siempre alentarme a ser mejor persona y permitirme entrar en tu vida, sin duda ha sido lo más hermoso que me ha ocurrido en este trayecto de vida, se que seremos muy felices juntos. Tambien te agradezco ser paciente conmigo y siempre celebrar nuestro amor, haciendo que disfrute cada instante juntos. Te amo con todo mi corazón meme.

A mis abuelitos Jose y Geny que me han inculcado la disciplina y constancia para nunca claudicar, que me han apoyado todo este tiempo y que me han recibido con los brazos abiertos. Nunca voy a olvidar los momentos de mi infancia, aprendiendo a multiplicar con mami, cantando canciones en el auto junto a mi hermana y papi, así como los consejos de mi abuelo por las tardes. Parte del hombre en el que me convertí es gracias a ustedes. Soy muy afortunado de tenerlos en mi vida.

A todas las personas que estuvieron a mi lado apoyandome desde el inicio y que por diferentes razones en la actualidad ya no estan, así como a mis amigos de la facultad de medicina, a mis amigos del bachillerato y a mis nuevos amigos y hermanos de la especialidad, gracias a todos por ser parte de esta historia.

INDICE

INTRODUCCIÓN	7
ANTECEDENTES	8
EPIDEMIOLOGÍA	9
MICROBIOLOGÍA	10
FISIOPATOLOGÍA	11
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	12
DIAGNÓSTICO	15
TRATAMIENTO	16
OBJETIVOS	18
MATERIAL Y MÉTODO	19

RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

INTRODUCCIÓN

A 30 años de que la bacteria gram negativa, *Helicobacter pylori*, se identificó como agente causal de gastritis crónica, por el patólogo y biólogo australiano, ganador del premio nobel, Barry Marshall, en 1984 [1], la infección por dicho agente, continúa representando un problema de salud individual y pública en nuestros días, con nuevos casos reportados cada año en México.

La distribución de la infección tiene carácter mundial, y la prevalencia varía de acuerdo a la población estudiada, estando relacionada al nivel de desarrollo del país y el nivel de sanidad del medio ambiente, siendo un indicador de pobreza. México, un país en vías de desarrollo, cuenta con una prevalencia reportada del 70-90% en comparación con un 30% reportado en países como Estados Unidos y Canadá [2].

La primoinfección se adquiere desde la infancia (14-48% de los casos), por un mecanismo fecal-oral, aumentando la prevalencia con la edad, siendo el pico máximo entre los 40-50 años [3]. En una encuesta nacional realizada en México en 2007, que utilizó serología como método de escrutinio en población abierta, se demostró una frecuencia global de 66%, con resultados positivos, en incremento, directamente proporcionales a la edad, siendo mayor del 80% en personas de 26 años o más.

Un aspecto de importancia creciente, está representado por una mayor tasa de fallo al tratamiento, observada al administrar el esquema de triple terapia, clásicamente, considerado de primera línea, consistente en IBP más una combinación de dos de los siguientes antibióticos: claritromicina, amoxicilina, metronidazol o tetraciclina, con un incremento sobre todo de la resistencia a metronidazol y claritromicina en todo el mundo. Esto se ha atribuido fundamentalmente al uso indiscriminado, durante mucho tiempo, de estos antibióticos, en el tratamiento de múltiples patologías infecciosas de índole respiratorio, gastrointestinal y urinario, debido a que la dosis y el tiempo de tratamiento son subóptimos para alcanzar la erradicación de *H. Pylori*.

A pesar de este aumento, de carácter global, en las tasas de resistencia, existe una amplia variabilidad, de acuerdo a la población de estudio, para los diferentes antibióticos empleados en los esquemas de erradicación, teniendo que en E.U.A se ha reportado una frecuencia de resistencia a metronidazol del 25% y a la

claritromicina de 7-14%, en China un estudio reportó cepas con 47% de resistencia a metronidazol, 14% a claritromicina, 10% a levofloxacino y 3.6% a amoxicilina [6].

En México la tasa de resistencia a claritromicina reportada en algunos estudios es del 8-25% [4]. Un estudio publicado en 2001, realizado por Javier Torres y cols. que incluyó a 195 cultivos de pacientes (51 niños y 144 adultos) de 1995 a 1997, derechohabientes de Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, que no habían recibido tratamiento de erradicación previo, reportó resistencias a metronidazol en 76.9%, claritromicina en 47%, amoxicilina 36%, sin embargo en relación a este último antibiótico, se ha demostrado que la resistencia es transitoria [22] habiéndose documentado que el principal factor para falla al tratamiento es la resistencia, ya sea, a metronidazol o a claritromicina.[23]

A sí mismo se observó un incremento en la multidrogoresistencia de 1995 a 1997 metronidazol + claritromicina en 35%, metronidazol + amoxicilina: 25% y metronidazol + claritromicina + amoxicilina en 17%, únicamente mostrando significancia estadística en los grupos de metronidazol + claritromicina ($p= 0.004$) y metronidazol + claritromicina y amoxicilina ($p=0.01$) [8].

El creciente aumento en las tasas de resistencia ha contribuido a disminuir la erradicación y aumentar la morbilidad asociada a esta infección [5]. Aunado a esto estudios observacionales recientes, reportan que solo el 35% de los pacientes que han sido tratados, son llevados a prueba de confirmación de erradicación. [40]

Debido a estas diferencias epidemiológicas en los patrones de resistencia de *H. Pylori* y la respuesta al tratamiento, se hace indispensable conocer la prevalencia, local, de falla al tratamiento erradicador de primera línea propuesta en las últimas guías de la American College of Gastroenterology y por el Maastricht V-Florence Consensus ambas publicadas en el 2017, que consiste en esquema OCA (omeprazol, claritromicina y amoxicilina), en la población atendida en un centro de tercer nivel, con el objetivo de hacer una mejor selección del esquema de primera línea de erradicación, mejorando las tasas de la misma y disminuyendo el incremento en las resistencias.

Por esta razón surge la pregunta:

¿Cuál es la prevalencia de falla al tratamiento erradicador de *H. pylori* en la población atendida en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran?

ANTECEDENTES

En 1892 Bizzozero, un anatomista de Turín, describió por primera vez especies del género *Helicobacter* colonizando las glándulas gástricas de mamíferos, las cuales posteriormente se catalogaron como *Helicobacter felis*, *Helicobacter canis* o *Helicobacter heilmannii*.

En el humano se encontró una especie localizada de manera predominante en la región antropilórica, la cual por su semejanza con el género *Campylobacter*, se nombró inicialmente *Campylobacter pylori*, la que más tarde se clasificaría como *Helicobacter pylori*.

En 1984 Robín Warren y Barry Marshall, consiguieron cultivar *Helicobacter pylori*, demostrando su asociación con gastritis y úlcera péptica, mediante la autoinoculación en el tubo digestivo de B. Marshall, quien desarrolló a los pocos días gastritis, demostrando así la causalidad, ganando por este descubrimiento, el premio nobel de Medicina y Fisiología en el 2005.

En 1994 la conferencia “consensus” de los Institutos Nacionales de Salud, declaran a *H. pylori* como la principal causa de úlcera péptica y en ese mismo año, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud, declaró a *H. pylori* un agente cancerígeno clase I (definido) en humanos (28,29) al asociarse con el desarrollo de adenocarcinoma gástrico y linfoma gástrico tipo MALT. Posteriormente se asoció al desarrollo de anemia ferropénica, de causa no explicada y a casi el 50% de las causas de trombocitopenia inmune primaria.

EPIDEMIOLOGIA.

La infección por *Helicobacter pylori* afecta a más del 50% de la población mundial, sin importar el género, la edad, raza, país, ocupación o nivel socioeconómico.

Sin embargo esta prevalencia varía de acuerdo al país y al tipo de población que se estudie dentro de una misma región.

En países desarrollados se estima que la prevalencia oscila entre el 15-40%, mientras que en países en vías de desarrollo, como México, oscila entre 50 y 80%. A sí mismo dentro de un mismo país la frecuencia de esta infección es muy variable, influyendo factores como la mala higiene, hacinamiento y pobreza influyen en su transmisión, siendo más prevalente en población indígena, rural, inmigrante y menos prevalente en población urbana y de alto nivel socioeconómico.

El momento de adquisición de la bacteria, es predominantemente en la edad pediátrica, reportándose una seroprevalencia que va del 10 al 80%, aumentando

la incidencia de nuevos casos conforme avanza la edad, llegando a un pico máximo entre los 40 y 50 años, para posteriormente descender paulatinamente [24]

En México un estudio de prevalencia a nivel poblacional, mediante serología, encontró aumento de la seropositividad con la edad, reportándose una frecuencia mayor al 80% en personas de 26 años o más. Estudios llevados a cabo en población pediátrica en Morelos demostraron que hasta el 5.5% de los lactantes tienen la infección, así mismo, en Puebla un estudio llevado a cabo en niños de edad escolar, demostró una prevalencia mayor en niños con un nivel socioeconómico bajo y proveniente de un medio rural (24.4%) respecto a una población de nivel socioeconómico alto (2%) reflejando las diferencias de acuerdo al nivel socioeconómico estudiado. En un estudio llevado en Cuernavaca Morelos en adolescentes encontró una prevalencia creciente conforme a la edad, siendo del 40.6% entre los 11 y 14 años, la cual se incrementó al 59% entre los 18 y 24 años.

Un estudio realizado en Perú encontró que existía una prevalencia mayor en personas que vivían en la sierra comparados con un medio urbano, siendo mayor la frecuencia de gastritis crónica y metaplasia gástrica. (9)

El primer estudio sobre la frecuencia en México de cepas de *Helicobacter pylori* drogoresistentes fue llevado a cabo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) publicado en 1998 por Y. López Vidal y Cols. Quienes estudiaron cual era la prevalencia de resistencias de H. Pylori a 6 antimicrobianos contenidos en diferentes esquemas de erradicación, entre los que se encontraban tetraciclina, doxiciclina, amoxicilina, ampicilina, metronidazol, y subsalicilato de bismuto. Para cumplir dicho objetivo, se estudiaron 31 cultivos de biopsias gástricas obtenidas de pacientes con sintomatología digestiva alta, entre dos periodos 1988 (14 cultivos) y 1992 (17 cultivos), las cuales resultaron positivas para H. Pylori, todas con diagnóstico histopatológico de gastritis antral crónica, en pacientes que no habían recibido tratamiento antimicrobiano previo con fines de erradicación. Los resultados de este estudio mostraron que los aislamientos eran susceptibles a la mayoría de los antimicrobianos estudiados reportando una prevalencia de 0% de resistencias a ampicilina, doxiciclina, amoxicilina, tetraciclina, con una resistencia a metronidazol en 1988 del 42% y en 1992 del 64% ($p=0.19$), cuando el punto de corte que se estableció para una concentración mínima inhibitoria (CMI) era de ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$ y de 28% (en 1988) a 64% (en 1992) cuando el punto de corte que se estableció para una CMI era de ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$ ($p=0.04$) [7]. Desde entonces no se han hecho estudios que hablen sobre el fenotipo de drogoresistencia H. Pylori, en años ulteriores. (7)

MICROBIOLOGÍA

Helicobacter pylori es una bacteria Gram negativa, de forma espiral, que mide aproximadamente 3.5 micras de largo y 0.5 micras de ancho. In vitro, es un organismo de crecimiento lento que puede ser cultivado en medios selectivos, como agar sangre.

Es de tamaño uniforme, posee múltiples flagelos en uno de sus polos (lofótrica), lo que le permite amplio rango de movilidad.

Se han descrito algunas formas cocoides de la bacteria, sobre todo en cultivos, lo cual puede representar una adaptación al medio hostil que la rodea y que le permite sobrevivir por largos periodos de tiempo fuera del hombre, en heces o agua, aumentando la transmisibilidad. (10)

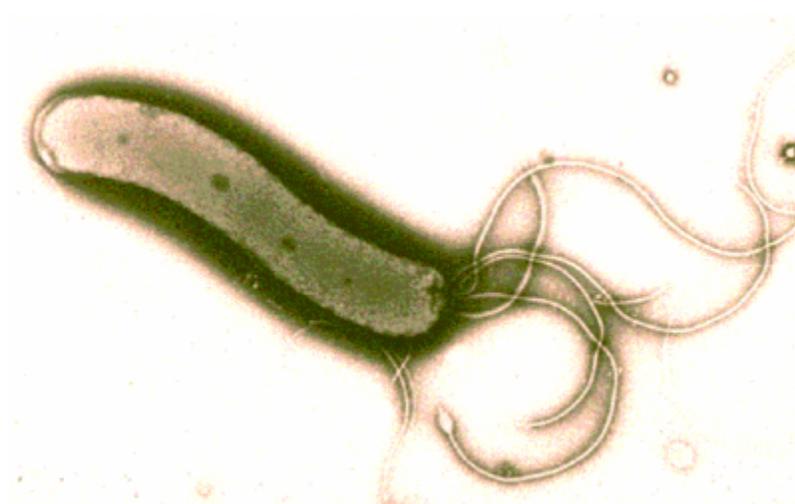


Figura 1. *Helicobacter pylori* ¹¹

FISIOPATOLOGÍA

El daño a la mucosa gástrica, esta determinada por la interacción entre el hospedero, el ambiente y el agente microbiano, ya que a pesar de la gran incidencia de esta infección existe un amplio espectro de morbilidad entre los individuos.

En relación a la mucosa gástrica del hospedero, esta se encuentra protegida contra la colonización por microorganismos mediante 3 mecanismos: la producción de secreciones ácidas, los movimientos peristálticos y la respuesta inmune. Esta última consiste en neutrófilos que de manera inicial responden ante una agresión, seguido de la respuesta de macrófagos, linfocitos T y B y células plasmáticas, estas últimas responsables de la generación de anticuerpos contra la

bacteria que no logran erradicar la infección y contribuyen al daño epitelial de la mucosa gástrica.

Como ya se comentó, un ambiente propicio, dado por condiciones precarias de higiene, pobre suministro de agua, nivel socioeconómico bajo y hacinamiento, permiten la transmisión de la bacteria, principalmente por vía fecal-oral ó por ingesta de agua contaminada.

En relación a *H. pylori* cuenta con características intrínsecas que le permiten adaptarse a este medio ácido, como son la producción de ureasa que hidroliza la urea gástrica proveniente de los alimentos para formar amoníaco, una sustancia alcalina, que contribuye a neutralizar el ácido y forma un halo de protección que le permiten alcanzar el moco gástrico. Una vez ahí su forma espiral, los flagelos y las enzimas mucolíticas le facilitan el paso por la capa de moco, hacia el epitelio gástrico, adhiriéndose a dichas células mediante receptores específicos. (12)

Estos mecanismos de evasión que posee *H. pylori* son comunes al género, sin embargo el desenlace clínico y el espectro de la enfermedad, depende de la diferente expresión de proteínas entre las distintas cepas de *H.pylori*, lo cual determina que existan distintos fenotipos microbiológicos, en función de la capacidad de transcripción y traducción proteica. El primer fenotipo observado entre las distintas cepas fue la capacidad o incapacidad de producir la citotoxina *vacA*, presente en el 50% de las cepas, la cual tiene actividad vacuolizante. El segundo fenotipo es la producción de *cagA* presente en el 60%, una proteína que aumenta la producción de citoquinas por las células del huésped, produciendo inflamación sobre todo por un aumento en la respuesta a interleucina 8, la cual es un factor quimiotáctil potente, capaz de reclutar y activar neutrófilos, esto mediante el factor de transcripción nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$). (25)

MANIFESTACIÓN CLÍNICA Y ESPECTRO DE LA ENFERMEDAD

La gran mayoría de las personas infectadas por *H. pylori* nunca desarrollan enfermedad sintomática (5 al 15%), sin embargo, histológicamente todos presentan grados variables de gastritis superficial aguda/crónica.

La historia natural de la enfermedad es extremadamente variable e impredecible, y depende, como se había comentado previamente, de las interacciones entre el hospedero y el microorganismo.. Así pues, dentro del espectro de morbilidad asociada a esta infección se encuentran las siguientes:

1.- Dispepsia.

El termino dispepsia incluye a un amplio espectro de síntomas gastrointestinales superiores no específicos (dolor epigástrico, distensión postprandial), la cual puede ser orgánica o funcional haciendo este ultimo termino referencia a la ausencia de una patología estructural macroscópicamente evidente. Esta sintomatología afecta del 15 al 40% de la población y se ha demostrado una disminución del 25% de las consultas por dispepsia en 2 a 7 años con el tratamiento de H.pylori, en pacientes sin alteración orgánica, con un número necesario a tratar de 12 para alcanzar mejoría en la sintomatología. (13)

2.- Enfermedad ulcerosa péptica.

Se refiere a una solución de continuidad mayor a 0.5 cm, que abarca más allá de la muscular de la mucosa a nivel de estómago y duodeno y que es producida por lesión de la mucosa, cuando los factores nocivos superan a los factores protectores, como en el caso de infección por H. pylori, el cual es la causa en el 70% de los casos, seguida por un 25% de los casos atribuida a AINES e idiopática en un 5% de los casos.

En relación a frecuencia según la ubicación de la ulcera, se sabe que el 80% de las úlceras gástricas y el 95% de las duodenales son debidas a H. pylori, aunque solo el 10-15% de los pacientes colonizados desarrollaran la enfermedad. Cofactores que contribuyen al desarrollo y perpetuación de las úlceras pépticas por H. pylori pueden ser ambientales como el consumo de alcohol, tabaco, AINES ó propios del huésped como el sexo masculino, grupo sanguíneo O y factores hereditarios. (26).

3.- Gastritis

Termino que hace referencia a la inflamación de la mucosa gástrica y por lo tanto es un concepto histopatológico, el cual en la mayor parte de los casos de infección por H. pylori no es asociado a sintomatología y prácticamente está presente en el 100% de las personas infectadas. La historia natural de la enfermedad y manifestaciones clínicas dependerán de la distribución e intensidad de la inflamación, la cual se encuentra en antro y cuerpo en el 80% de las ocasiones, únicamente en cuerpo en el 10% y únicamente en antro en el 8%.

Cuando el predominio es antral, existe un aumento de la secreción de gastrina y el cuerpo gástrico secreta mayor cantidad de protones, disminuyendo el pH luminal, que llega a la mucosa duodenal, causando en última instancia una ulcera. En cambio cuando la distribución es en cuerpo y antro es decir existe una pancreatitis, no existe hiperacidez pero sí atrofia de la mucosa en el 5% de los

casos, que con el tiempo conlleva a metaplasia, posteriormente a displasia y en última instancia a adenocarcinoma gástrico en el 1%. (14,27)

4.- Cáncer gástrico.

Representa la complicación más temida de la infección por H. pylori, siendo este clasificado como carcinógeno clase I desde 1994. (28,29)

Existen 2 tipos de adenocarcinoma gástrico, el intestinal y el difuso, ambos relacionados con la infección por H. pylori.

Por un lado el intestinal suele afectar a personas de edad avanzada, predominando en hombres y siguiendo la secuencia descrita de atrofia, metaplasia, displasia y por último adenocarcinoma.

El tipo difuso afecta más comúnmente a personas jóvenes, no tiene predominio de género y no está asociado a condiciones premalignas como metaplasia intestinal o displasia.

El riesgo de desarrollar cáncer gástrico aumenta de forma exponencial en relación al grado de gastritis atrófica y metaplasia intestinal, en donde un sujeto con gastritis atrófica multifocal y severa presenta un riesgo 90 veces mayor de desarrollar cáncer gástrico que un sujeto con mucosa gástrica normal. Esto se ha visto sobre todo en cepas productoras de CagA y VacA cuando están presentes en individuos susceptibles que poseen distintos polimorfismos genéticos que los predisponen al desarrollo de la enfermedad, como los que se encuentran en la región del gen promotor de IL-1b, que aumentan la producción de esta proteína, la cual reduce el pH ácido del estómago, presentando un riesgo 3 veces mayor de hipoclorhidria, atrofia gástrica y adenocarcinoma gástrico, en comparación con individuos que poseen polimorfismos asociados a niveles menores de IL1-b. (15)

La erradicación en pacientes asintomáticos disminuye el riesgo de desarrollar adenocarcinoma gástrico, como fue demostrado en un metanálisis realizado en 2016 por Lee y colaboradores (30), sin embargo la búsqueda y tratamiento en pacientes asintomáticos únicamente se recomienda en regiones con alta incidencia de cáncer gástrico como en China y Japón en donde existen programas de detección y tratamiento desde 2013 (31,32)

5.- Linfoma Gástrico tipo MALT (tejido linfoide asociado a mucosas)

A diferencia del adenocarcinoma gástrico, el MALToma es una entidad poco frecuente, que suceden en <1% de los pacientes infectados. Sin embargo del 72 al 98% de los pacientes con MALToma están colonizados por H. pylori.

De igual manera el 70% de los MALTomas de bajo grado presentan regresión si *H. pylori* es erradicado, con una probabilidad de recurrir si la persona se recontamina con dicha bacteria (16,20)

6.- Enfermedad extragástrica

ERGE: existen datos que sugieren que *H. pylori* es un factor protector, contra la esofagitis por reflujo y el desarrollo de cáncer de esófago, esto es plausible, cuando disminuye la acidez gástrica. Los estudios realizados al respecto han encontrado que en países occidentales hay una disminución en la incidencia de *H. pylori* y las morbilidades asociadas, con un aumento en la incidencia de ERGE, esofagitis erosiva y adenocarcinoma esofágico, sin embargo esto se ha visto en estudios observacionales y la asociación sigue resultando un enigma. (33)

Otras entidades como anemia ferropénica de causa no explicada y trombocitopenia inmune primaria se han asociado a infección por *H. Pylori*, representando indicaciones de erradicación en pacientes selectos. (34-37)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de esta infección puede ser llevado a cabo mediante pruebas invasivas y no invasivas.

Dentro de las invasivas se encuentra el estudio histopatológico, la prueba de ureasa en una muestra de tejido durante la endoscopia y en caso de sospecha de resistencias el antibiograma para valorar susceptibilidad antimicrobiana.

Dentro de las pruebas no invasivas, las cuales son la herramienta más utilizada, se encuentran la prueba de aliento, antígeno de *H. pylori* en heces y serología mediante técnica ELISA.

Cada una cuenta con grados diferentes de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, los cuales quedan ilustrados en la tabla siguiente:

Comparación de estudios para <i>Helicobacter pylori</i>							
Prueba	Indicación	D	S	E	VPP	VPN	Costo
Serología	Estudios epidemiológicos	+++	86-96	78-95	95	85	+
Aire espirado	Erradicación	++	90-96	88-98	98	84	++/+++
Antígenos en heces fecales	Diagnóstico primario y verificar erradicación	+	86-94	86-95	89	92	++
Anticuerpos en saliva	Diagnóstico primario en niños	+	65-89	72-90	84	92	?
Prueba de urea-ureasa	Diagnóstico primario en tributarios a estudio endoscópico	+++	88-95	95-100	100	84	++/+++
Histología	Diagnóstico primario y evaluar metaplasia o displasia	+++	93-96	98-99	99	89	+++
Cultivo	Evaluar resistencia a antibióticos	++	80-98	100	100	86	+++

Tabla 1. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de las diferentes pruebas de detección de H. pylori. (4)

En relación a la prueba de elección para realizar el diagnóstico, esta dependerá fundamentalmente del contexto clínico del paciente. Así en pacientes con dispepsia, menores de 50 años, sin signos de alarma (pérdida de peso, disfagia, sangrado de tubo digestivo, saciedad precoz y plenitud postprandial) la estrategia corresponderá en realizar un *Test-and-treat*, debido a que la sospecha de cáncer es baja y la incidencia de H. pylori es $\geq 20\%$. Esta estrategia consta en realizar una prueba de aliento con urea marcada con carbono 13, que en caso de salir positiva se considerara meritorio de tratamiento de erradicación. Por otro lado en pacientes con dispepsia mayores de 50 años y/o con signos de alarma, se preferiría la estrategia endoscopy-and-treat, llevando a cabo una panendoscopia con toma de biopsias. (38, 39)

Los contextos en donde está indicada la erradicación de H. pylori son los siguientes :

- Dispepsia no ulcerosa
- Enfermedad ulcerosa péptica
- Gastritis atrófica
- Antecedente de adenocarcinoma gástrico en familiares de 1er grado.
- Linfoma no Hodgkin tipo MALT de estómago.
- Anemia ferropénica de causa no explicada.
- Deficiencia de vitamina B12.
- Trombocitopenia inmune primaria. (38,39)

TRATAMIENTO

El tratamiento de *H. pylori* ha sufrido cambios dinámicos, en relación a la aumento de la tasas de resistencias hacia los antimicrobianos de uso común.

La triple terapia, compuesta de omeprazol, claritromicina y amoxicilina, pudiendo cambiar esta última por metronidazol en caso de alergia a penicilina, esta indicada en países donde la resistencia a la claritromicina es <15%, ofrece una tasa de curación del 70%, lo que incluso, está debajo del 80% esperado para considerar un tratamiento como eficaz. Sin embargo se considera de primera elección aun en las guías de la ACG y en the Maastricht V/Florence Consensus Report. (38,39)

En zonas, como México, donde la tasa de resistencia a claritromicina es mayor de 15-20%, la triple terapia debe ser evitada. En dichas zonas se recomiendan los esquemas basados en bismuto, como tratamiento de primera línea, como el esquema cuádruple, de subsalicilato de bismuto, inhibidor de bomba de protones (IBP), tetraciclina y metronidazol, aunque como se comentó previamente, en el estudio realizado en el INNSZ en 1998, *H. pylori* ha desarrollado resistencias, progresivamente mayores al metronidazol, conforme pasa el tiempo.

En caso de falla al tratamiento de primera línea, se debe escoger un esquema de segunda línea, que no tenga en sus componentes, los antibióticos a los cuales ya se expuso el paciente. Así una opción para los pacientes que inician con esquema cuádruple es el de IBP, levofloxacino y amoxicilina.

En caso de fallar a una segunda línea de tratamiento se considera que el paciente debe ser sometido a un antibiograma que permita dirigir mejor el tratamiento. (38,39)

En relación a la eficacia de los distintos IBP's utilizados en los esquemas de erradicación, existen estudios que no demuestran superioridad en relación a eficacia ni efectos adversos, al comparar omeprazol, pantoprazol y lansoprazol, con diferencias en el costo. Siendo el más barato el omeprazol y el más caro el pantoprazol dentro de los mencionados al momento de la realización de este marco teórico. (19)

El seguimiento posterior a completar un esquema de erradicación, varía de acuerdo a la indicación. En el caso de úlcera duodenal, únicamente se valora erradicación a las 4 semanas mediante una prueba no invasiva como, la prueba de aliento con urea marcada, sin ser necesaria la valoración de la cicatrización. En el caso de úlcera gástrica y MALToma se valora cicatrización y erradicación a las

6 semanas, en caso de que esta última se logre, sin lograr cicatrización completa se continúa IBP con seguimiento estrecho mediante endoscopia.

El mejor momento para erradicar *H. pylori* es previo al desarrollo de metaplasia ya que se considera un punto de no retorno disminuyendo el riesgo de cáncer gástrico, puesto que en el estadio de atrofia gástrica la erradicación produce regresión de la lesión cuando se encuentra en el cuerpo, no así cuando se encuentra en el antro. (21)

JUSTIFICACIÓN

Actualmente la infección por *H. pylori* afecta a millones de hombres, mujeres y niños en el mundo; Debido a que se trata de una infección con una amplia gama de morbilidad asociada para quienes la padecen, se hace necesaria la búsqueda de un esquema de tratamiento, que permita una erradicación de >80% de los casos, en nuestro medio.

A este respecto se ha demostrado que la tasa de resistencias a antimicrobianos de uso común en *H. pylori* es algo heterogénea, distinta de acuerdo a la época, el país y la población que se estudie. Esto es debido a una alta prevalencia de la infección desarrollada desde los primeros años de vida y a la exposición de manera indiscriminada de antibióticos para el tratamiento de infecciones de vías aéreas superiores, gastrointestinal y de vías urinarias.

En 2017 se publicó el IV consenso mexicano sobre *H. Pylori* en donde de acuerdo a estudios sobre susceptibilidad antimicrobiana, realizados en diversas partes de México, se concluye tratar a todos los pacientes con cuadruple terapia como primera línea ya sea basada en bismuto o no. Sin embargo dicha práctica no está estandarizada en el manejo de los pacientes del INNSZ, empleando triple o cuadruple terapia a criterio del médico tratante. Por dicha razón se hace necesaria obtener información sobre la respuesta al tratamiento que permita normar la conducta terapéutica basándonos en epidemiología local.

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran, un estudio realizado en 1998 demostró que en pacientes con diagnóstico de *H. pylori*, que no habían recibido tratamiento de erradicación previo, existía un aumento en la tasa de resistencias a metronidazol, cuando se compararon los aislamientos en dos momentos diferentes, 1988 vs. 1992, sin embargo estudios ulteriores no se han realizado, para continuar la vigilancia de la susceptibilidad antimicrobiana de *H. pylori* y así ofrecer mejores esquemas de erradicación, ya que se ha visto que incluso pacientes vírgenes a tratamiento fallan a tratamiento de erradicación cuando se utiliza esquema cuádruple.

Este estudio se llevo a cabo con la intención de determinar la frecuencia con la que logramos la erradicación con esquema triple basados en la recomendación más reciente de guías americanas y si es factible continuar considerando este tratamiento como primera línea en nuestro medio.

OBJETIVOS

Objetivo general

- ✚ *Determinar la prevalencia de falla al tratamiento de infección por *H. pylori* a esquema de erradicación de primera línea consistente en triple terapia en un hospital de 3er nivel.*

✚ **Objetivos específicos**

- ✚ Determinar la frecuencia con la que se repiten las pruebas de aliento para corroborar erradicación posterior a tratamiento de primera y segunda línea.
- ✚ Determinar la frecuencia de falla y éxito a tratamiento erradicador de primera línea a base de triple terapia.
- ✚ Determinar la frecuencia de falla y éxito a tratamiento erradicador de segunda línea a base de bismuto en pacientes que previamente fueron tratados con OCA.

TIPO DE ESTUDIO

Se llevara a cabo un estudio observacional, descriptivo, cohorte, retrospectivo.

PLANTEAMIENTO DE HIPOTESIS.

Hipótesis nula: la falla al tratamiento erradicador de *H. Pylori*, de primera línea, basado en esquema triple ha aumentado a lo largo del tiempo.

Hipótesis alterna: la falla al tratamiento erradicador de *H. Pylori*, de primera línea, basado en esquema triple no ha aumentado a lo largo del tiempo.

MATERIAL Y METODO.

Definición de universo:

- Expedientes de pacientes del INNSZ que hayan recibido tratamiento erradicador contra *H. Pylori* del 1ro de mayo del 2013 al 31 de mayo del 2018.

SELECCIÓN DE PACIENTES

- Se seleccionaron expedientes de pacientes con infección por H. pylori que fueron diagnosticados mediante prueba de aliento, siendo tratados con esquema de erradicación a base de triple terapia, a quienes se les repitió la prueba de aliento para corroborar erradicación
- *Tipo de muestreo:* por conveniencia, se seleccionaran todos los expedientes de pacientes que fueron diagnosticados con prueba de aliento, quienes recibieron tratamiento de erradicación, con triple terapia, con corroboración de la misma mediante otra prueba de aliento.

Criterios de inclusión.

- ✚ Pacientes a los que se les realizó una prueba de aliento por sospecha de infección por H. Pylori del 1ro de mayo del 2013 al 31 de mayo del 2019.
- ✚ Pacientes con infección por H. pylori diagnosticados mediante una prueba de aliento que hayan recibido tratamiento de erradicación con triple terapia.
- ✚ Pacientes con infección por H. pylori que fallaron a tratamiento de erradicación a quienes les administro cuadruple terapia a base de bismuto de rescate.

Criterios de exclusión.

- ✚ Pacientes con infección por H. pylori no diagnosticados mediante prueba de aliento.
- ✚ Pacientes con diagnóstico de infección por H. pylori que hayan recibido tratamiento de erradicación con otro esquema diferente a triple terapia .
- ✚ Pacientes a los que no se les realizó una prueba de aliento posterior a recibir tratamiento de erradicación.

Criterios de eliminación:

- ✚ Expedientes incompletos.
- ✚ Ausencia de expediente.

VARIABLES.

Definición operacional de variables

- Infección por H. pylori definida por:
 - Prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 positiva.

- Éxito al tratamiento definida por:
 - Prueba de aliento con urea marcada con carbono 13, negativa, posterior a recibir tratamiento de erradicación.
- Falla al tratamiento definida por:
 - Prueba de aliento con urea marcada con carbono 13, positiva, posterior a recibir tratamiento de erradicación.

Cuadro de variables

Variable	Tipo	Escala de medición	Unidad de medición
Infección por H. pylori	Cualitativa	Nominal dicotómica	Presente o ausente
Éxito y falla al tratamiento	Cualitativa	Nominal dicotómica	Presente o ausente

RESULTADOS

3541 pacientes del 1ro de mayo del 2013 al 31 de mayo del 2019, fueron evaluados con prueba de aliento, por sospecha de infección por H. Pylori (dispepsia sin datos de alarma, anemia ferropénica de causa no aparente, trombocitopenia en estudio).

1,984 obtuvieron resultado negativo en la prueba de aliento.

541 pacientes con prueba de aliento positiva recibieron tratamiento a base de esquema distinto a triple terapia.

1,016 pacientes con prueba de aliento positiva, recibieron tratamiento con triple terapia.

A 534 pacientes se les realizó prueba posterior a tratamiento erradicador, a base de triple terapia, lo cual representa el 53% de los 1,016 pacientes.

En 482 casos no se repitió la prueba posterior a tratamiento erradicador, lo cual representa el 47% de los 1,016 pacientes.

305 pacientes **respondieron** lo cual representa el **57%** de los 534 que tuvieron prueba posterior a tratamiento erradicador con triple terapia.

229 pacientes **no respondieron** lo cual representa el **43%** de los 534 que tuvieron prueba posterior a tratamiento erradicador con triple terapia.

A 98 pacientes de los 229 que no respondieron a primera línea, no se les repitió prueba de aliento posterior a segunda línea de tratamiento a base de bismuto, lo cual representa un 42%.

A 131 pacientes de los 229 que no respondieron a primera línea, se les repitió prueba de aliento posterior a segunda línea de tratamiento de bismuto, lo cual representa un 58%.

51 pacientes que no respondieron a primera línea, **respondieron** a segunda línea de tratamiento. Lo cual representa **38%** de los 131 que no respondieron y se les repitió la prueba después de segunda línea a base de bismuto.

80 pacientes que **no respondieron** a primera línea, no respondieron a segunda línea de tratamiento. **62%** de los 131 que no respondieron y se les repitió la prueba después de segunda línea.

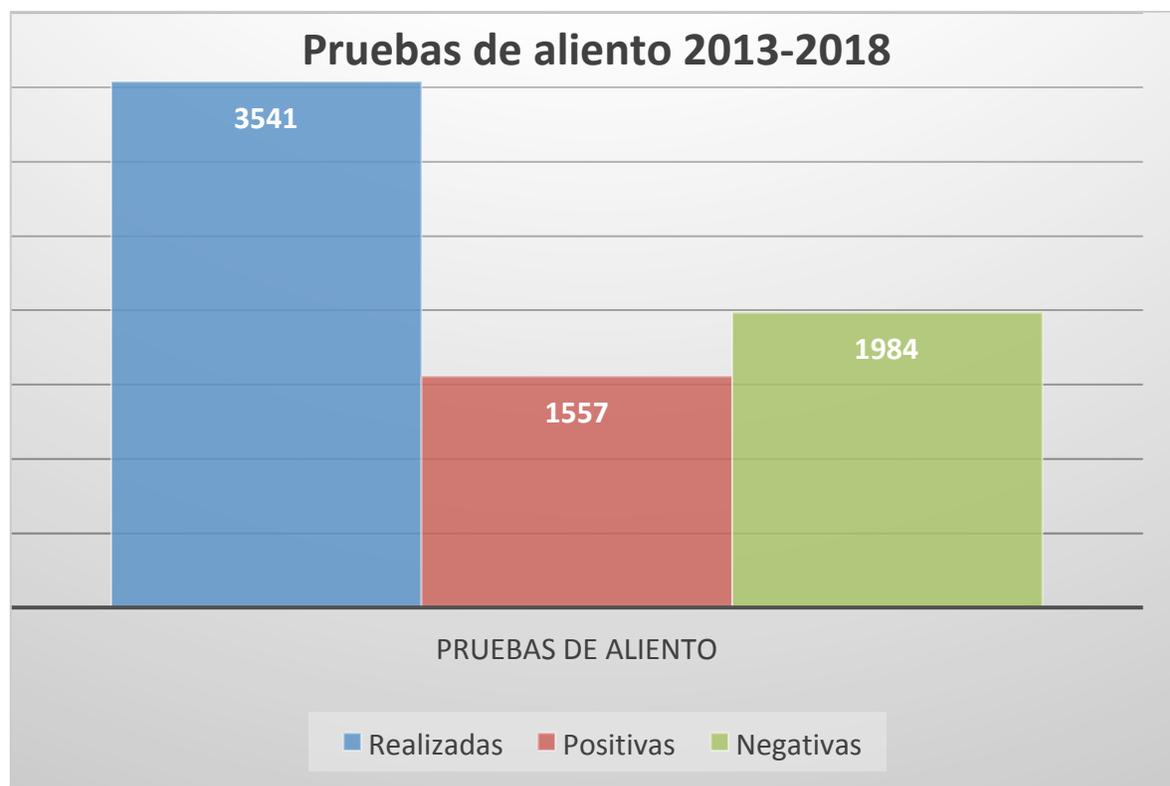


Grafico 1.- Pruebas de aliento realizadas en pacientes con sospecha de infección por H. pylori del 01 de mayo del 2013 al 31 de mayo del 2018.

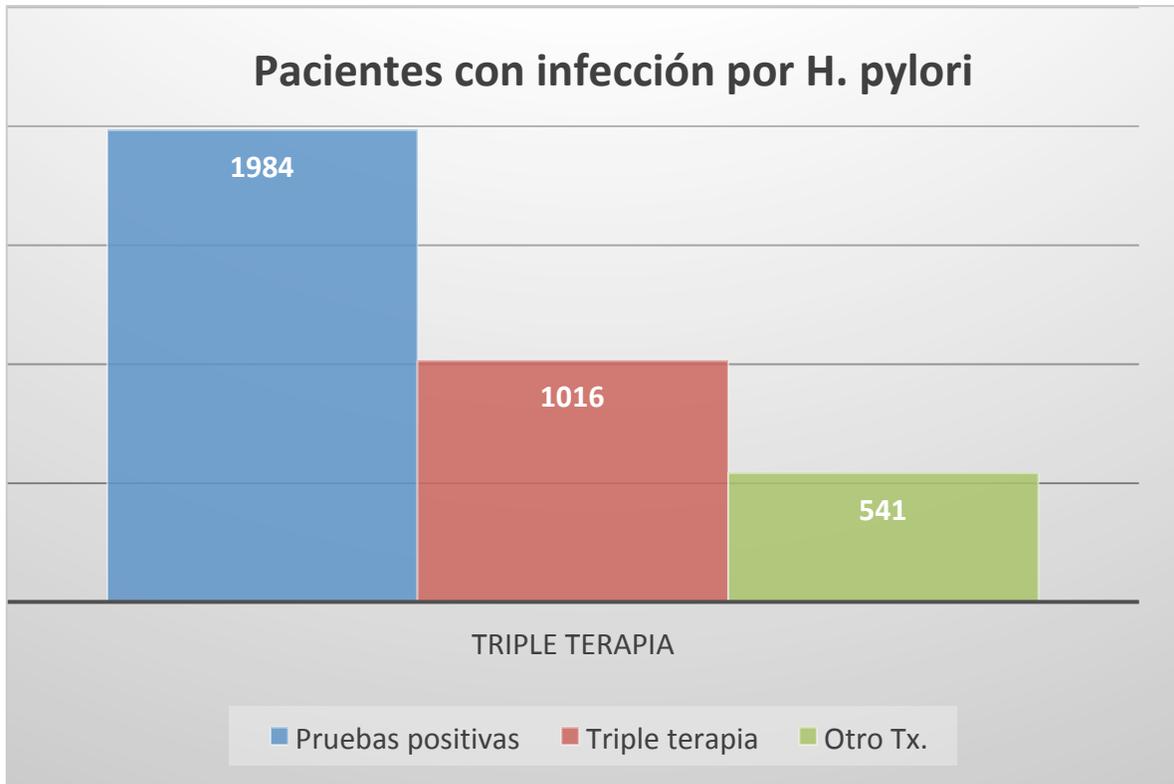


Grafico 2.- Tratamiento empleado en pacientes con infección por H. pylori corroborado con prueba de aliento.

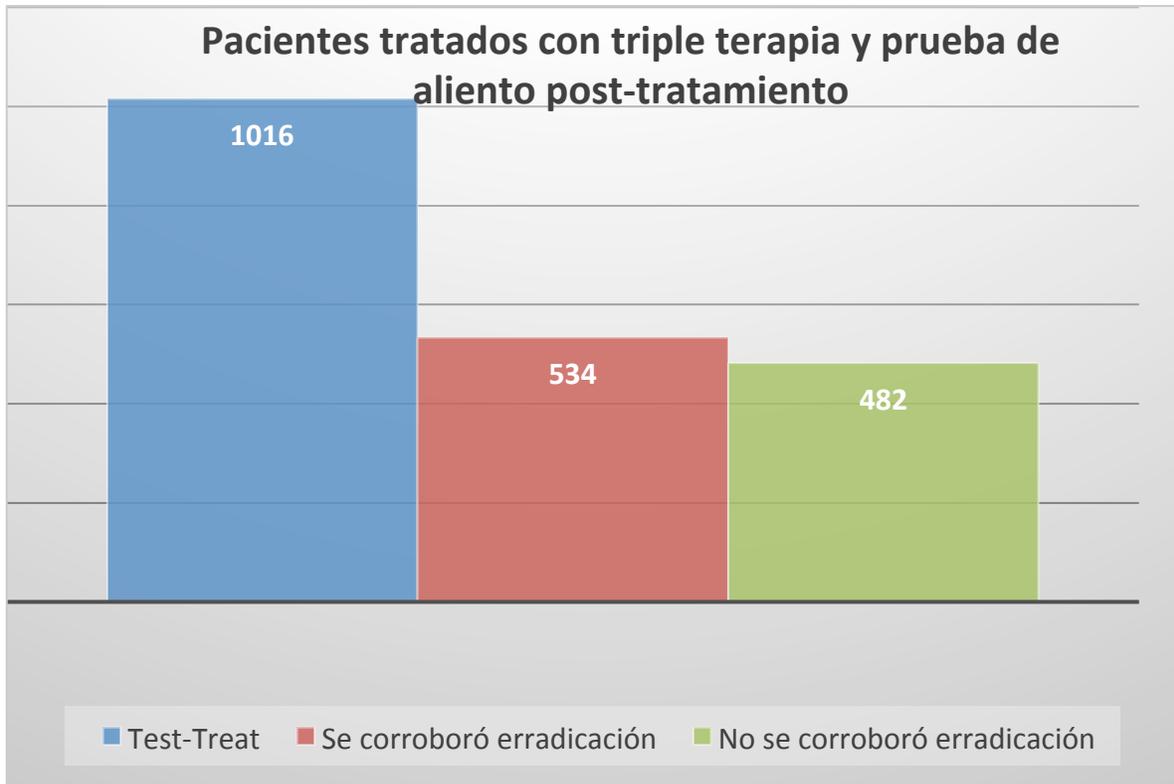


Grafico 3.- Pacientes que posterior a tratamiento con triple terapia, fueron sometidos a una prueba de aliento para corroborar erradicación.

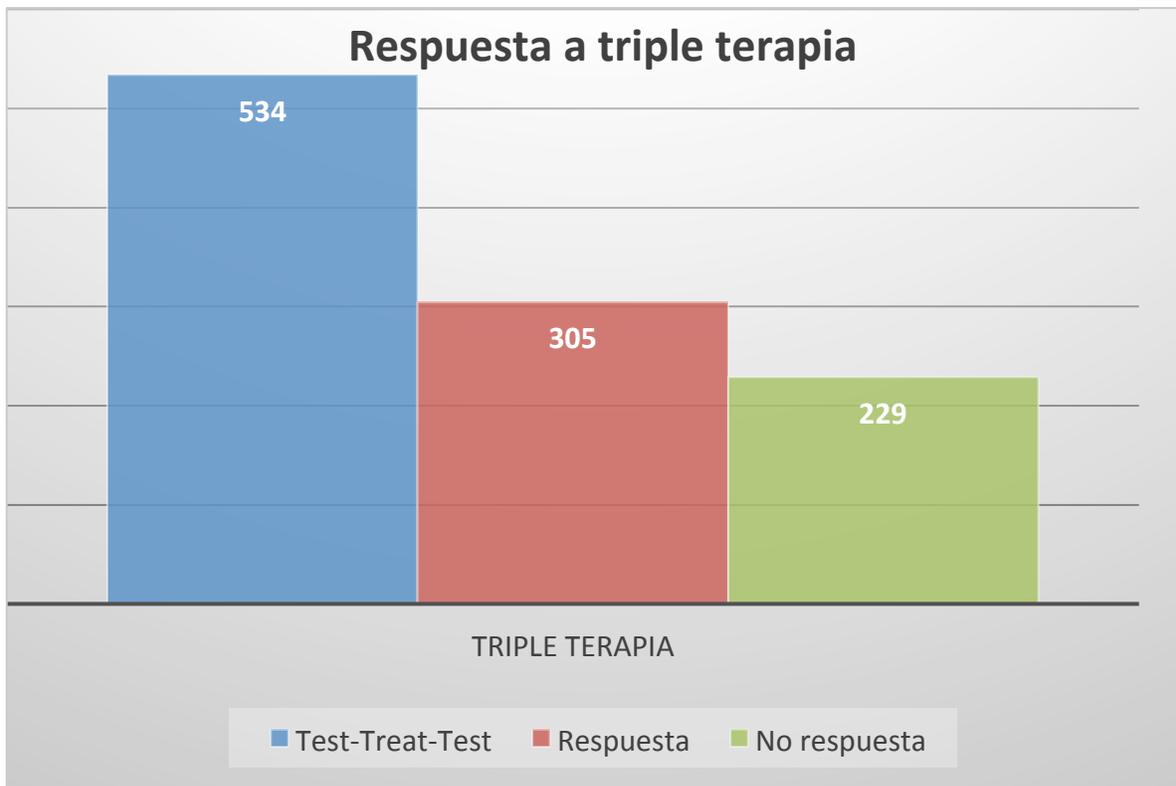


Grafico 4.- Respuesta a tratamiento con triple terapia, corroborada con prueba de aliento.

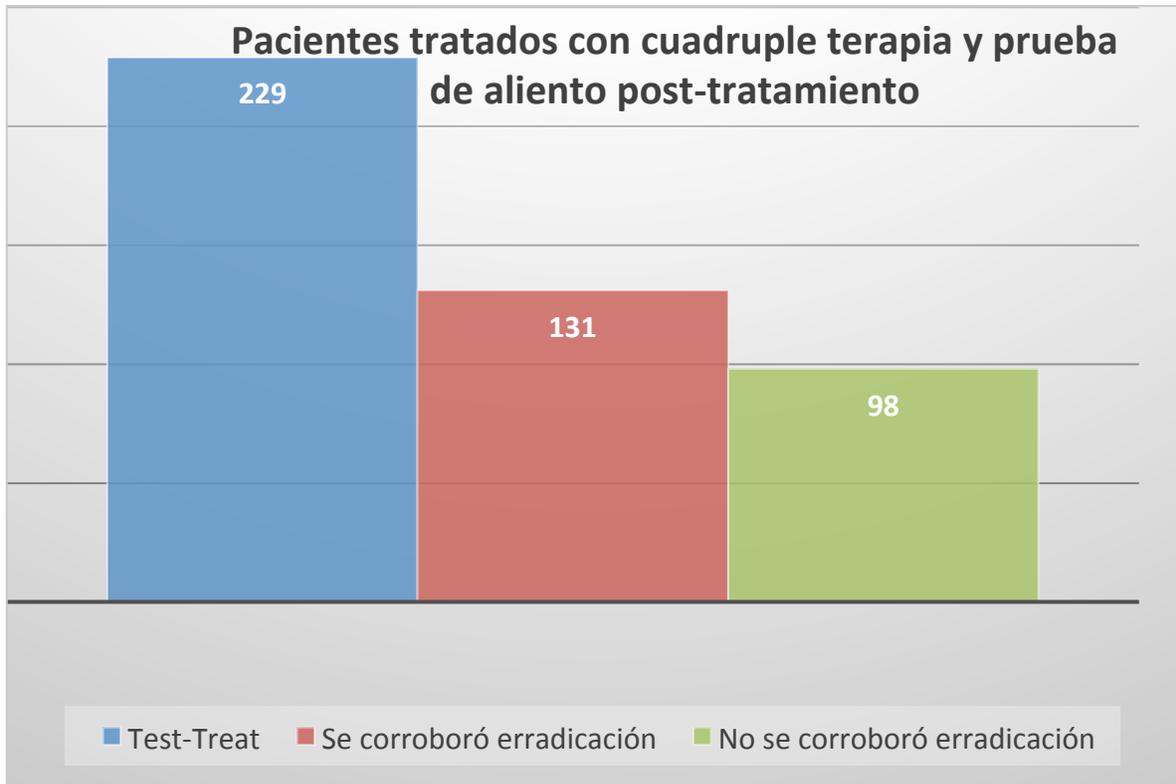


Grafico 5.- Pacientes que recibieron segunda línea de tratamiento a base de bismuto y que se corrobora erradicación con prueba de aliento.

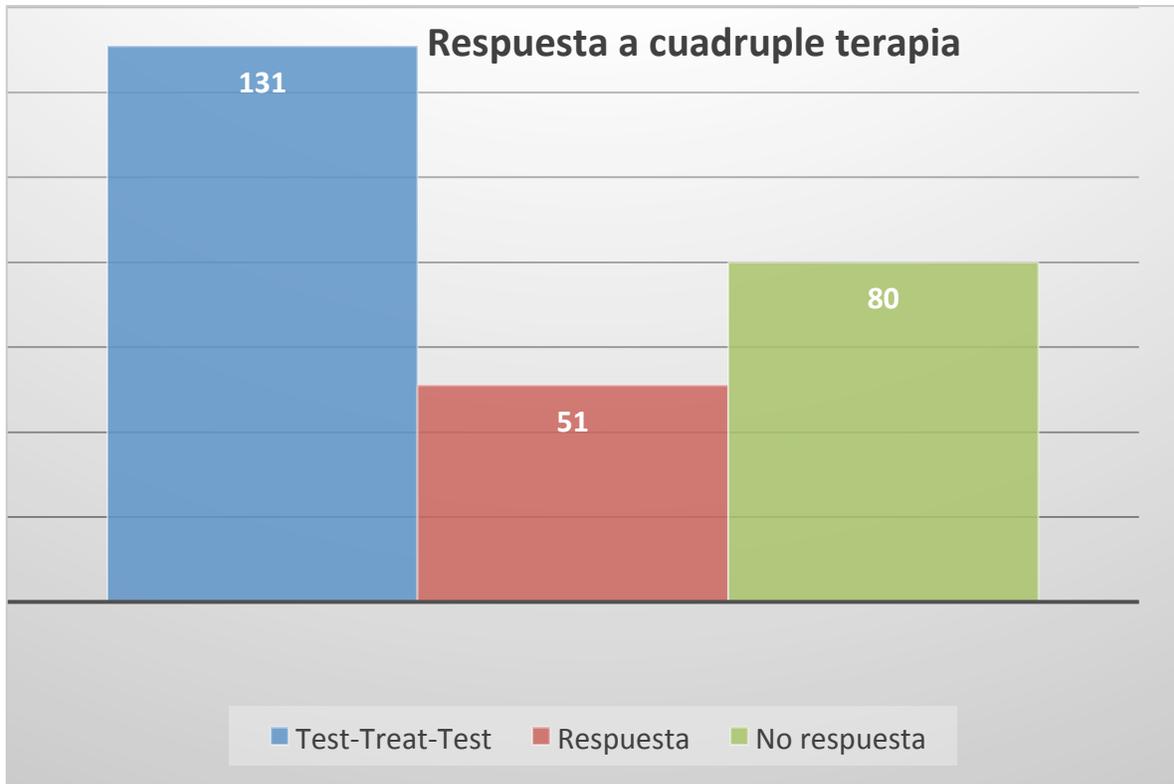


Grafico 6.- Respuesta a tratamiento de segunda línea con esquema cuadruple a base de bismuto.

DISCUSIÓN

La infección por *H. Pylori* es un problema sumamente prevalente en nuestro país en todos los niveles de atención de salud, no siendo la excepción el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. De acuerdo al último consenso Mexicano y en función de la epidemiología del patrón de resistencia antimicrobiana, en centros de diferentes niveles de atención, el esquema de erradicación recomendado como primera línea se basa en tratamiento cuadruple basado en bismuto o no. Sin embargo las guías norteamericanas recomiendan como primera línea aun el esquema triple que incluye entre sus componentes, omeprazol, claritromicina y amoxicilina, siendo este último sustituido por metronidazol en caso de alergia a betalactámicos. De igual forma recomiendan que en caso de contar con epidemiología local la elección del esquema se base en esta. Este estudio nos da un panorama más claro de lo que ocurre en nuestra población cuando los pacientes son tratados en primera instancia con esquema triple, encontrando que logramos la erradicación por debajo del 80% de los casos

tratados con dicho esquema, considerandose una respuesta subóptima y que es comparable a lo encontrado en otros centros del país, por lo que de acuerdo a esta información coincidimos en que lo más indicado es tratar a todos los pacientes con base en esquema cuadruple de forma inicial.

De igual forma tanto las guías norteamericanas (ACG) como el consenso Mexicano consideran imprescindible demostrar la erradicación mediante una prueba no invasiva (en nuestro centro se trata de la prueba de aliento con urea marcada) al más de completar el esquema antibiotico, lo cual observamos que no sucede en el 47% de los pacientes tratados con primera línea y en el 42% posterior a segunda línea de tratamiento. Esta información sirve para generar consciencia de la importancia de repetir la prueba de erradicación, en el curso del manejo de los pacientes con infección por H.pylori independientemente de si el paciente logro mejoría sintomatica o no.

Este estudio ofrece la base para generar estudios ulteriores en donde se realice un analisis estadistico de los factores que influyen en la respuesta al tratamiento y poder establecer pautas para incidir en dichos factores, con el objetivo de lograr la erradicación desde un punto de vista más individualizado.

Las debilidades de este estudio, acerca de respuesta a tratamiento erradicador, son las propias de un diseño retrospectivo que impiden controlar la población estudiada bajo tratamiento, impidiendo conocer cuantos pacientes, tuvieron falla al tratamiento por falta de apego o por una verdadera resistencia a los farmacos empleados. Sin embargo esto puede ser visto como una fortaleza, ya que independientemente de la causa que conduce a la falla al tratamiento, es el escenario real en nuestra practica diaria. De igual forma desconocemos si los pacientes a los que no se les realizó la prueba para corroborar erradicación, son omisiones por parte del médico tratante o se trata de pacientes que no acudieron a la realización de la misma, a pesar se haberse solicitado.

CONCLUSIONES

El esquema de erradicación basado en triple terapia en pacientes del Instituto Nacional De Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, presenta una frecuencia de falla al tratamiento elevada.

A cerca de la mitad de los pacientes tratados no se les corrobora erradicación mediante prueba de aliento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1:1311, 1984.
- 2.- Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Barua LG, Bazzoli F et al
WGO-OMGE practice guideline highlights: *Helicobacter pylori* in developing countries.
- 3.- Calva R, Luna J, Lagunas Y, et al. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en tres poblaciones de niños, de la Ciudad de Puebla México y sus factores de riesgo. *Rev Gastroenterol Mex.* 2006 71(4): 440-445.
- 4.- Abdo-Francis JM, Uscanga-Domínguez L. III Consenso Mexicano sobre *Helicobacter pylori*, 72 (*Rev Gastroenterol Méx* 2007), pp. 136-53.
- 5.- Gatta L, Vakil NB, Saracino IM, et al. Antibiotic susceptibility patterns in 239 naïve *Helicobacter pylori* infected patients [abstract].
- 6.- Ming FK, Subbiah D, Teo EK, et al. An update on antibiotic resistant *Helicobacter pylori* among chinese population of Asia [abstract].
- 7.- López-Vidal Y, Rangel-Frausto MS, Calva JJ. Resistencia a antimicrobianos de *Helicobacter pylori* en un centro de referencia infectológico. *Rev Invest Clin* 1998; 50(1): 19-24.
- 8.- Torres J, Carmolingo-Ponce M, Pérez-Pérez G, Madrazo-De la Garza A, Dehesa M, González-Valencia G, et al. Increasing multidrug resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from children and adults in Mexico. *J Clin Microbiol* 2001; 39(7): 2677-80
- 9.- Ramírez A, Gilman H, Wantanabe J. Epidemiología del *Helicobacter pylori* en Perú. *Infectología* 2007 10 (2). ISSN 1667-9067.
- 10.- Goodwin, CS, Worsley, BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:5.
- 11.- <http://demedicina.com/los-sintomas-del-helicobacter-pylori/>
12. Sheila E Crowe. Bacteriology and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection (Publicacion en Linea). EUA 2010 UpToDate, Inc. Support Tag: [ecapp0602p.utd.com-201.153.15.126-85840FAF7-6-177878554]. <http://www.uptodat.com/online/content/>.

13. Moayyedi P, Axon AT. The usefulness of the likelihood ratio in the diagnosis of dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3122e5
14. Dickson B, La Mont T. Classification and diagnosis of gastritis and gastropathy. (Publicación en Línea). EUA 2010 UpToDate, Inc. Support Tag [ecapp0602p.utd.com-201.153.15.126-858420FA7-6-177878554. <http://www.uptodate.com/online/content/>.
15. Versalovic J. *Helicobacter pylori*. Pathology and Diagnostic Strategies. *Am J Clin Pathol* 2003; 119; 403-412.
16. Feldman M, Sleisenger M. Sleisenger y Fordtran's Gastrointestinal and liver Disease 9th (Libro en línea). EUA 2010, Saunders, An imprint of Elsevier.
- 17.- De Koster E, De Bruynel, et al. Evidence based medicine and extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterol Belg* 2000; 63:4 388-92.
- 18.-*Helicobacter Pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008;13:323-40
- 19.- Rinaldi V, Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Winn S, Stoppino V et al. *Helicobacter pylori* eradication with proton pump inhibitor-based triple therapies and retreatment with ranitidine bismuth citrate-based triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:163-8.
- 20.- Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. REGRESSION OF PRIMARY LOW-GRADE ERADICATION OF *Helicobacter Pylori*. *Lancet* 19993;342:575-7
- 21.- Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter Pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion* 201; 83:253-601
- 22.- Dore, M. P., G. Realdi, I. Mura, M. S. Ostato, D. Y. Graham, and A. R Sepulveda. 1997. Amoxicillin-resistant strains of *H. pylori* undergo reversible loss of resistance after storage. *Gut* 41(Suppl. 1):A8.
- 23.- Graham, D. Y. 1998. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implications for therapy. *Gastroenterology* 115:1272–1277
- 24.- Eusebi LH , Zagari RM , Bazzoli F . Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection . *Helicobacter* 2014 ; 19 Suppl 1 : 1 –5
- 25.- Cesini S, Lange C, Xiang Z, et al. *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter*

pylori, ecodes type I-specific and disease associated virulence factors. Proc Natl AcadSci U S A. 1996;93:14648-53.

26.- Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. Lancet. 2017;390:613-62.

27.-Malfertheiner P. The intriguing relationship of *Helicobacter pylori* infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. Dig Dis. 2011;29:459-64.

28.- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med. 1991;325:1127-31, 25.

29.- Eslick GD. Association of *Helicobacter pylori* Infection with gastric carcinoma: A meta-analysis. Am J Gastroenterol. 1999;94:2373-9.

30.- Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2016;150:1113-24.

31.- Hiroi S, Sugano K, Tanaka S, Kawa- kami K. Impact of health insurance cover- age for *Helicobacter pylori* gastritis on the trends in eradication therapy in Japan: ret- ropective observational study and simula- tion study based on real- world data. BMJ Open 2017;7(7):e015855.

32. Tsuda M, Asaka M, Kato M, et al. Effect on *Helicobacter pylori* eradication therapy against gastric cancer in Japan. Helico- bacter 2017;22(5):e12415.

33.- Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gas- tritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med. 1996;334:1018-22.

34.- Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: A systematic review and meta-analysis. Helicobacter. 2008;13:323-40.

35.- Hudak L, Jaraisy A, Haj S, et al. An updated systematic review and meta analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. Helicobacter. 2017;22,

36.- Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of era- dication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: A systematic review.

37.- Blood. 2009;113:1231-40. 61. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2009;113:1231-40.

38.- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht V/Flor- ence Consensus Report. Gut 2017;66:6-30

39.- Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112:212-39.

40.- Rubin J, Lai A, Dulai P, Gupta S, Crowe SE. Low rates of *H. pylori* eradication testing and cure rates in usual care. *Gastroenterology* 2018;154:S503-S504. abstract.