

Helicobacter pylori: qué debemos saber en el año 2018. Revisión de la evidencia y nuevas recomendaciones de tratamiento

Daniel da Costa G., Claudia Defilippi G.

Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, HCUCH.

SUMMARY *Helicobacter pylori* (HP) is the most widely chronic human infection around the world, and the main risk factor for the development of gastric cancer. Our country has high rates of this neoplasia and a high prevalence of HP infection. Even both have fallen in the last year, is a major concern to diagnose the population infected with HP in early stages, before the development of premalignant lesions and properly eradicate this infection. In this review, we discussed the different methods for the diagnosis of HP and factors that change positivity as the use of proton pump inhibitors. Also, we discussed the factors to be considered in the choice of the treatment, like local resistance to antibiotics, specially clarithromycin. In the last years has been documented in Chile a significant increase in resistance to clarithromycin, from 20 to 46%, which predicts inadequate effectiveness for the classic triple therapy. As the result of the previous analysis we discussed new possible therapies, including bismuth quadruple therapy and concomitant therapy.

Fecha recepción: marzo 2018 | Fecha aceptación: octubre 2018

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori (HP) es la infección humana crónica más extendida a nivel mundial, afectando al 50% de la población, la cual puede llegar a 90% en países en desarrollo y, a 20% en países desarrollados.

Desde su descubrimiento y asociación con patología gastroduodenal en 1982 por Warren y Marshall, se ha desarrollado una intensa investigación y

compresión de su rol patogénico, lo que ha beneficiado a millones de personas en el mundo, surgiendo en la actualidad la recomendación de erradicar a toda persona infectada⁽¹⁾ con el propósito de prevenir el cáncer gástrico en zonas de alta prevalencia como Chile⁽²⁾. Este patógeno se asocia a cáncer gástrico, úlcera péptica, erosiones gástricas, dispepsia, halitosis⁽³⁾, hiperemesis gravídica⁽⁴⁾, anemia ferropénica idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática y déficit de vitamina B12.

En esta revisión de HP se discutirá su epidemiología, su rol patogénico, su diagnóstico y tratamiento según recomendaciones internacionales y nueva evidencia nacional que sugiere la necesidad de cambiar los clásicos esquemas de erradicación.

EPIDEMIOLOGÍA

HP se transmite principalmente de persona a persona, por vía fecal oral, orooral o gastrooral. En el año 2007 mediante serología se estableció una prevalencia nacional de infección por HP de 73%⁽⁵⁾. En pacientes derivados para endoscopía digestiva alta, el Hospital Clínico Universidad de Chile en el año 2005 reportó una prevalencia determinada por test de ureasa de 44,9%⁽⁶⁾ y en el año 2015, de 28,9%⁽⁷⁾ (Tabla 1). Esta significativa disminución de 16% en 11 años puede deberse a varios factores, como la indicación universal de erradicación de HP, la mejoría del nivel socioeconómico, el uso masivo de inhibidores de la bomba de protones y al envejecimiento de la población⁽⁷⁾.

ROL PATOGENICO

HP es la causa más importante de cáncer gástrico, gastritis y úlcera péptica^(1,2). El cáncer gástrico en Chile es la primera causa de muerte por cáncer en

hombres y la tercera en mujeres⁽⁸⁾, estando su mortalidad directamente relacionada con la distribución regional de la prevalencia de esta infección⁽⁵⁾. Esto apoya la definición de la OMS de HP como un carcinógeno tipo I. Existen múltiples investigaciones que han logrado demostrar la asociación entre infección por HP y el cáncer gástrico⁽⁹⁻¹³⁾, la cual es producida por la inflamación local y sistémica, humoral y celular que genera HP y que inicia la conocida cascada de Correa de gastritis aguda, gastritis crónica, gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal y displasia⁽¹⁴⁾. La colonización gástrica por HP es una enfermedad infecciosa independiente de los síntomas y complicaciones que pueda producir⁽²⁾. Estudios recientes han logrado demostrar reducción en la incidencia de cáncer gástrico mediante la erradicación de HP, la cual tiene un mayor impacto en zonas de mayor incidencia de cáncer gástrico⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. En zonas de alta incidencia de cáncer gástrico, como Japón, se ha estimado un número necesario a tratar de 15⁽¹⁷⁾. Es posible que el número necesario a tratar en Chile sea similar. Es así como el consenso de Maastricht V considera a HP como el principal factor etiológico de cáncer gástrico, el cual puede ser prevenido mediante la erradicación precoz antes de la aparición de las lesiones premalignas como gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal y displasia⁽²⁾.

Tabla 1. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en Chile publicada en los últimos 15 años

Año (referencia)	Población	Técnica de medición	Nº de pacientes	Prevalencia de infección
2000 (38)	Hospital de Temuco	Histología	200	82%
2007 (6)	Endoscopía HCUCH	Test de ureasa	276	45%
2007 (5)	Encuesta Nacional de Salud	Serología IgG	2.615	73%
2010 (39)	Endoscopía La Florida	Test de ureasa	5.644	78%
2014 (40)	Mujeres embarazadas Concepción	Serología IgG	274	69%
2016 (41)	Endoscopía HCUC	Histología	124	49%
2016 (7)	Endoscopía HCUCH	Test de ureasa e histología	1.862	29%

HCUCH: Hospital Clínico Universidad de Chile

HCUC: Hospital Clínico Universidad Católica

Años atrás era reconocido el hecho de que las úlceras pépticas tendían a recurrir y los pacientes debían mantener tratamiento de supresión ácida. Hoy en día, el tratamiento de la úlcera péptica es la erradicación de HP con una disminución de la recurrencia de úlcera duodenal de 67% a 6% y, de úlcera gástrica, de 59% a 4%⁽¹⁹⁾, sin necesidad de mantener la supresión ácida; sin embargo, con uso asociado de antiinflamatorios no esteroideos, la sola erradicación de HP es insuficiente para prevenir la recurrencia y se sugiere la mantención de la supresión ácida⁽²⁰⁾.

La dispepsia funcional es un cuadro clínico caracterizado por plenitud postprandial, saciedad precoz, dolor y ardor epigástrico, que no es explicada por enfermedad orgánica, por lo que requiere estudio mediante endoscopia digestiva alta⁽²¹⁾. Dentro de las enfermedades orgánicas que deben descartarse, están la úlcera péptica, el cáncer gástrico, la enfermedad biliopancreática, medicamentos y la gastritis asociada a HP. En los estudios de dispepsia que incluyeron la gastritis asociada a HP, se observó que la erradicación de HP logró una mínima, pero significativa reducción de los síntomas en estos pacientes (10%), la cual fue mayor en regiones con alta prevalencia de la infección⁽²²⁾.

En los últimos años tanto los criterios de Roma IV⁽²¹⁾ como el Consenso Global de Kyoto, separan el término dispepsia funcional de gastritis por HP. En todo paciente con dispepsia se recomienda la realización de una endoscopia digestiva alta y el diagnóstico de dispepsia funcional requiere que no existan lesiones endoscópicas y que el paciente sea HP negativo. Si existe gastritis por HP, esta debe ser tratada mediante la erradicación de la infección⁽²⁾.

HP también se asocia a anemia ferropénica idiopática, púrpura trombocitopénico idiopático y déficit de vitamina B12. La erradicación de HP aumenta los niveles de hemoglobina, en particular en aque-

llos pacientes con anemia moderada y severa⁽²⁴⁾. En algunos pacientes con púrpura trombocitopénico idiopático, la erradicación de HP logra aumentar los recuentos de plaquetas, cuyo efecto es mayor en países con alta prevalencia de la infección y en aquellos con gastritis crónica atrófica. Por este motivo, la Sociedad Americana de Hematología recomienda buscar y erradicar a HP en esta condición⁽²⁵⁾. Así también, algunos estudios han demostrado asociación entre la infección por HP y malabsorción de vitaminas, incluyendo déficit de vitamina B12⁽²⁶⁾.

DIAGNÓSTICO

Debido a la importancia de la infección por HP, su diagnóstico debe ser realizado de forma correcta y eficiente. Existen diferentes pruebas diagnósticas las que se dividen en invasivas y no invasivas.

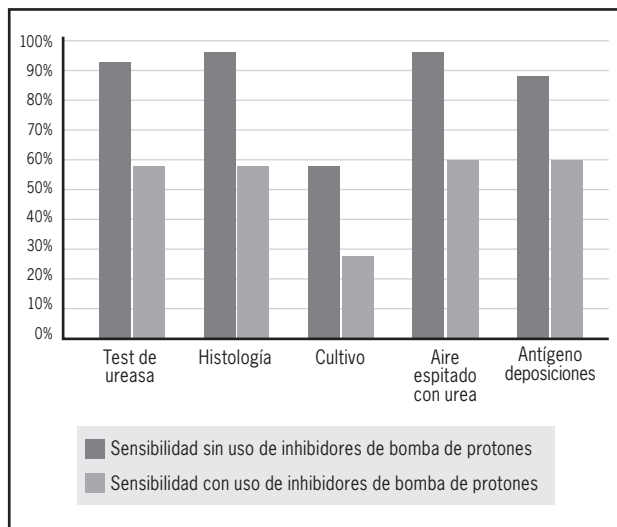
Los exámenes invasivos implican la realización de una endoscopia digestiva alta para toma de muestras gástricas y realización de test de ureasa e histología. En el Hospital Clínico Universidad de Chile se utiliza el test de ureasa rápido al 10% p/v en tubo Eppendorf, el cual utiliza el rojo fenol como indicador de pH para detectar la hidrólisis de la urea cuando está presente la enzima ureasa producida por HP. Esta solución es fabricada por el Laboratorio de Gastroenterología del mismo Hospital, con referencias de sensibilidad de 83%, 97% y 98% y especificidad de 86%, 99% y 99% en las distintas series⁽²⁷⁻²⁹⁾. Además están disponibles en el mercado *kits* comerciales para su detección con sensibilidad y especificidad de 95%.

La histología utiliza tinción de Giemsa para visualizar al bacilo. Tanto el test de ureasa rápido como la tinción de Giemsa requieren de una adecuada carga bacteriana para lograr demostrar la infección, por lo que condiciones que disminuyen el número de bacterias a menos de 10^4 , pueden resultar en falsos negativos⁽³⁰⁾. Estas condiciones incluyen el uso de

inhibidores de bomba de protones, uso concomitante de antibióticos, gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal y hemorragia digestiva. Las dos primeras condiciones se han vuelto un problema en el diagnóstico de la infección HP, ya que se ha descrito que hasta el 70% de los pacientes que asisten a endoscopia están tomando inhibidores de bomba de protones con una reducción de la sensibilidad del test de ureasa y de la histología a 70% (30% de falsos negativos)⁽³⁰⁾.

Los test no invasivos para detección de HP, como el test de urea con C¹³ o C¹⁴ en aire espirado y el antígeno de HP en deposiciones, también disminuyen su sensibilidad con el uso de inhibidores de bomba de protones y de antibióticos (Figura 1). Al igual que las guías de Maastricht V, recomendamos en lo posible suspender los inhibidores de bomba de protones dos semanas y los antibióticos cuatro semanas previo a cualquiera de estos exámenes

Figura 1. Efecto del uso de inhibidores de la bomba de protones en el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*



Efectos de los inhibidores de bomba de protones en la sensibilidad diagnóstica de los diferentes test. El test de ureasa reduce sensibilidad de 95% a 60%; la histología, de 98% a 60%; el cultivo de 60% a 30%; el test de aire espirado con urea, de 98% a 62%; el antígeno de HP en deposiciones, de 90% a 65%. (Adaptado de Referencia 30).

menes diagnósticos invasivos o no invasivos con el fin de evitar falsos negativos. En el caso de no poder suspenderlos, el clínico que solicita el examen diagnóstico como el que lo recibe deberían estimar la posibilidad de un falso negativo.

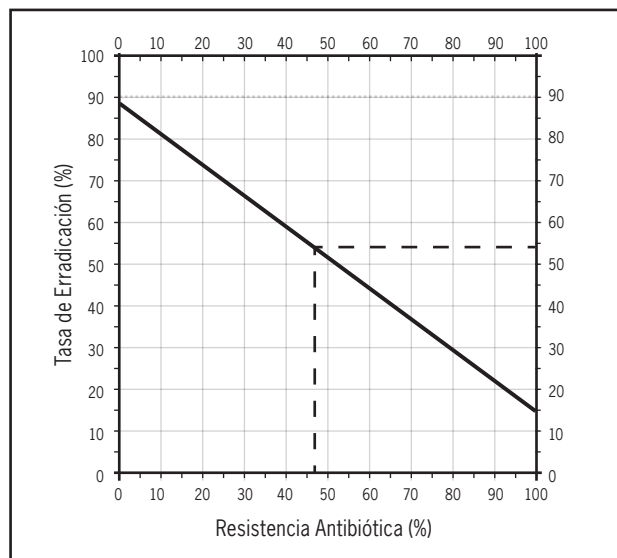
Actualmente se recomienda solicitar test de ureasa a toda endoscopia digestiva alta con el fin de obtener un diagnóstico rápido de la presencia de infección por HP. La práctica de tomar test de ureasa sólo ante el hallazgo de úlcera péptica o erosiones, ha quedado obsoleta con la reciente evidencia de que la infección por HP es un factor de riesgo para cáncer gástrico y su erradicación antes de la aparición de lesiones premalignas gástricas, como atrofia y metaplasia intestinal, logra disminuir la tasa de esta neoplasia. Durante la endoscopia, se recomienda tomar muestras de antro y de cuerpo para test de ureasa, lo cual debería quedar explicitado en el informe de endoscopia.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de erradicación del HP es lograr una tasa de curación mayor o igual al 90%. Cualquier esquema de terapia con efectividad inferior a este valor debe ser considerado inaceptable y evitado como prescripción médica. Existen varios factores a considerar en la elección de la terapia, siendo los más importantes la resistencia local a antibióticos y la adherencia a la terapia. Factores menos importantes son la dosis, la duración y el intervalo de los antibióticos.

En relación a la adherencia a la terapia, la relación médico paciente es fundamental, en el sentido de explicar la importancia de la erradicación, que la erradicación no tiene una urgencia inmediata y que pueden presentarse efectos adversos de los antibióticos, principalmente gastrointestinales. Aunque los antibióticos pueden producir malestar abdominal, diarrea o náuseas, se debe intentar completar el tra-

Figura 2. Nomograma que predice la tasa de erradicación de HP con terapia triple con claritromicina



Considerando una resistencia local a claritromicina de 46%, es posible predecir una tasa de erradicación de HP con terapia triple con claritromicina de sólo 54%, lo que se considera inaceptable.

tamiento de 14 días y sólo suspender ante presencia de dispepsia intolerable u efectos adversos severos como reacciones alérgicas.

El factor más importante para elegir la mejor terapia de erradicación de HP es la resistencia local a antibióticos. Tanto Maastricht V.⁽²⁾ como el Consenso de Toronto de Tratamiento de Infección por HP⁽³¹⁾ recomiendan no usar terapia triple con claritromicina (inhibidor de bomba de protones + amoxicilina + claritromicina) en zonas con resistencia superior a 15% a este fármaco. La presencia de resistencia a la claritromicina determina diferencias muy significativas en los resultados de la erradicación: en cepas susceptibles 88%, mientras que en cepas resistentes, sólo 14% en series internacionales⁽³²⁾. En el año 2007, el HCUCH encontró una resistencia local a claritromicina medida mediante antibiograma de 20%⁽³³⁾, mientras que en el mismo centro se encontró una resistencia local medida mediante reacción de polimerasa en

Figura 3. Tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori*

Primera línea: terapia concomitante
Esomeprazol 40 mg cada 12 + amoxicilina 1 gramo cada 12 + claritromicina 500 mg cada 12 + metronidazol 500 mg cada 12 durante 14 días
Segunda línea: terapia cuádruple con bismuto
Subsalicilato de bismuto 262 mg, 2 comprimidos cada 6 + esomeprazol 40 mg cada 12 + tetraciclina 500 mg cada 6 + metronidazol 500 mg cada 6 durante 14 días
Tercera línea: terapia triple con levofloxacino
Esomeprazol 40 mg cada 12 + amoxicilina 1 gramo cada 12 + levofloxacino 500 mg cada 12 durante 14 días

cadena (PCR) de 46% en el año 2015⁽³⁴⁾ y 34%, en el año 2016⁽³⁵⁾. Si consideramos un nomograma (Figura 2), donde la erradicación con terapia triple en cepas susceptibles es 88% y en cepas resistentes es 14%, y considerando una resistencia a claritromicina de 46% en nuestro medio, se predice una erradicación de sólo 54% con este esquema, lo que es considerado inaceptable. Por lo tanto, esto nos lleva a plantear que la terapia triple con claritromicina no debiera ser usada como terapia de erradicación de primera línea en nuestros pacientes.

Lo ideal sería realizar test de susceptibilidad antibiótica mediante cultivo y antibiograma o técnicas de biología molecular a todos los pacientes infectados con el fin de realizar un tratamiento a la medida (*tailored therapy*). Debido a que esta situación no es factible, guías internacionales recomiendan terapia empírica cuádruple con bismuto en regiones con disponibilidad de este fármaco (tanto subsalicilato o subcitrato de bismuto), mientras que terapia concomitante sin bismuto (inhibidor de bomba de protones + amoxicilina + claritromicina + metronidazol) en regiones sin disponibilidad del fármaco (Figura 3).

La terapia cuádruple con bismuto no se ve afectada por la resistencia a claritromicina y a pesar de la existencia de resistencia a metronidazol, su

efectividad disminuye parcialmente, ya que la resistencia *in vitro* a metronidazol sobreestima la resistencia *in vivo*. A pesar de que no existen trabajos realizados en Chile, en un estudio en Italia con 202 pacientes se reportó una adherencia completa a terapia cuádruple con bismuto de 97% y tasa de erradicación por intención de tratar de 92%. Sus principales efectos adversos fueron malestar general (19,8%), fatiga (15,8%), náusea (6,9%), dolor epigástrico (3,5%), vómitos (1,5%) y diarrea (1,5%), ninguno de ellos graves (36). En Chile está disponible a la venta el subsalicilato de bismuto 262 mg.

En Chile se ha estudiado prospectivamente la terapia concomitante como tratamiento de primera línea, con tasa de erradicación de 92%⁽³⁷⁾, mientras que la terapia cuádruple con bismuto no ha sido estudiada. Por lo tanto, recomendamos de primera línea la terapia concomitante y de segunda línea, la terapia cuádruple con bismuto.

En caso de fracaso a la terapia concomitante y/o la terapia cuádruple con bismuto, se recomienda confirmar la adherencia y nunca repetir la misma terapia, aunque haya sido subóptima (menor a 14 días). De tercera línea recomendamos terapia triple con levofloxacino (inhibidor de bomba de protones + amoxicilina + levofloxacino).

La erradicación de HP post tratamiento siempre debería controlarse, al menos 4 a 6 semanas después de completado el tratamiento. Durante este período, el paciente no debe recibir antibióticos ni inhibidores de la bomba de protones, ya que bajan la sensibilidad de los métodos no invasivos de control de erradicación, como el antígeno de HP en deposiciones y el test espiratorio con C¹³ o C¹⁴.

La recurrencia post tratamiento es poco frecuente, siendo de 1,45% al año en países desarrollados y 12% al año en países en desarrollo. Ésta incluye

la recrudescencia (reaparición de la misma cepa de HP) y reinfección (infección por una cepa diferente). La primera comprende la mayoría de los casos y se concentra en el primer año post tratamiento, mientras que la segunda es muy poco frecuente.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Todo paciente con infección por HP debe ser erradicado.
2. En pacientes chilenos se justifica realizar test de ureasa en toda endoscopia digestiva alta, aunque el paciente sea asintomático y no existan hallazgos patológicos endoscópicos.
3. La prevalencia de infección por HP en Chile ha disminuido.
4. HP se asocia a cáncer gástrico y su erradicación antes del desarrollo de lesiones premalignas lo previene.
5. El diagnóstico de dispepsia funcional requiere excluir la gastritis por HP.
6. Los inhibidores de la bomba de protones afectan el rendimiento diagnóstico de HP, por lo que se recomienda suspenderlos al menos 14 días antes.
7. La alta resistencia local a claritromicina predice una tasa de erradicación con esquema clásico de terapia triple con claritromicina de sólo un 54%.
8. De primera línea recomendamos terapia concomitante.
9. De segunda línea recomendamos terapia cuádruple con bismuto.
10. De tercera línea recomendamos terapia triple con levofloxacino.
11. La erradicación de HP debería controlarse al menos 4 a 6 semanas después de completado el tratamiento. Por su amplia disponibilidad recomendamos el antígeno de HP en deposiciones, el cual debe tomarse sin uso de inhibidores de bomba de protones ni antibióticos.

REFERENCIAS

1. Chey DW, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112:212–39.
2. 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* 2016;66:6–30.
3. Katsinelos P, Tziomalos K, Chatzimavroudis G, Vasiliadis T, Katsinelos T, Pilpilidis I *et al.* Eradication therapy in *helicobacter pylori*-positive patients with halitosis: long-term outcome. *Med Princ Pract* 2007;16:119–23.
4. Poveda GF, Carrillo KS, Monje ME, Cruz CA, Cancino AG. *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal symptoms on Chilean pregnant women. *Rev Assoc Med Bras* 2014;60:306-10.
5. Ferreccio C, Rollán A, Harris PR, Serrano C, Gederlini A, Margozzini P *et al.* Gastric cancer is related to early *helicobacter pylori* infection in a high-prevalence country. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:662-7.
6. Toledo H, Defilippi C, Madrid AM, Defilippi C, Vallejos C, Cáceres D *et al.* Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* según ensayo de la ureasa en pacientes derivados a la Unidad de Endoscopia del Hospital Clínico Universidad de Chile. *Rev Hosp Cli Univ Chile* 2007;18:189-93.
7. Da Costa D, Guidotti F, Cabello N, Trigo F, Contreras C, Vergara F *et al.* Disminución en la frecuencia de infección por *helicobacter pylori* en endoscopías digestivas altas en el Hospital Clínico Universidad de Chile. *Rev Med Chil* 2018;146:555-61.
8. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE Cáncer Gástrico. Santiago, Minsal, 2014.
9. Cheng XJ, Lin JC, Tu SP. Etiology and Prevention of Gastric Cancer. *Gastrointest Tumors* 2016;3:25–36.
10. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998;114:1169-79.
11. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet* 1993;341:1359-62.
12. Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:851-6.
13. *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;49:347-53.
14. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-81.
15. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, *et al.* Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and metanalysis. *Gastroenterology* 2016;150:1113–24.
16. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L *et al.* Metaanalysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009;151:121-8.
17. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy

- asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014;348:g3174.
18. Rugge M. Gastric cancer risk in patients with *helicobacter pylori* infection and following its eradication. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:609-24.
 19. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996;110:1244-52.
 20. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009;374:1449-61.
 21. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J *et al.* Gastroduodenal Disorders Roma IV. *Gastroenterology* 2016;150:1380-92.
 22. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/Florence Consensus Report *Gut* 2012;61:646-64.
 23. Zagari RM, Law GR, Fuccio L, Cennamo V, Gilthorpe MS, Forman D *et al.* Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2010;138:1302-11.
 24. Yuan W, Li Yumin, Yang Kehu, Ma Bin, Guan Quanlin, Wang D *et al.* Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: metaanalysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:665-76.
 25. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-207.
 26. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:2041-2.
 27. Goh KL, Parasakthi K, Peh SC, Puthuchery SD, Wong NW. The rapid urease test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Singapore Med J* 1994;35:161-2.
 28. Thillainayagam AV, Arvind AS, Cook RS, Harrison IG, Tabaqchali S, Farthing MJ. Diagnostic efficiency of an ultrarapid endoscopy room test for *Helicobacter pylori*. *Gut* 1991;32:467-9.
 29. Goh KL, Cheah PL, Navaratnam P, Chin SC, Xiao SD. HUITAI Rapid urease test: A new ultra-rapid biopsy urease test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Dig Dis* 2007;8:139-42.
 30. Calvet X. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in the Proton Pump Inhibitor Era. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:507-18.
 31. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH *et al.* The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016;151:51-69.
 32. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2013;88:33-45.
 33. Vallejos C, Garrido L, Cáceres D, Madrid AM, Defilippi C, Defilippi C *et al.* Prevalence of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance in *Helicobacter pylori* isolated from Chilean patients. *Rev Med Chil* 2007;135:287-93.
 34. Salinas A, Orosco J, Rivera C, Mezzano G, Montenegro C, Rojas R *et al.* Detección de la resistencia del *Helicobacter pylori* a la claritromicina mediante nueva técnica de biología molecular. *Gastroenterol latinoam* 2015;26;Supl. 2, TLP 4.

35. González-Hormazábal P, Castro VG, Musleh M, Lanzarini L, Valladares H, Escandar S *et al.* Alta prevalencia de cepas de resistentes a claritromicina. Experiencia del Hospital Clínico Universidad de Chile. *Gastroenterol Latinoam* 2016;27;Supl. 2, TLP 2.
36. Dore MP, Farina V, Cuccu M, Mameli L, Massarelli G, Graham DY. Twice-a-day bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial of 10 and 14 Days. *Helicobacter* 2011;16:295-300.
37. Rollán MP, Godoy J, Rollán A. Eficacia de terapia concomitante sin bismuto en la erradicación de *Helicobacter pylori* en Chile: estudio prospectivo. *Gastroenterol Latinoam* 2017;28:165-9.
38. Araya JC, Villaseca MA, Roa I, Roa JC. *Helicobacter pylori* and chronic gastritis: relationship between infection and inflammatory activity in a high risk population for gastric cancer. *Rev Med Chile* 2000;128:259-65.
39. Ortega JP, Espino A, Calvo A, Verdugo P, Pruyas M, Nilsen E *et al.* Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos con patología gastroduodenal benigna. Análisis de 5.664 pacientes. *Rev Med Chile* 2010;138:529-35.
40. Poveda GF, Carrillo KS, Monje ME, Cruz CA, Cancino AG. *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal symptoms on Chilean pregnant women. *Rev Assoc Med Bras* 2014;60:306-10.
41. Latorre G, Jiménez M, Robles C, Jensen E, Ramos B, Fritzsche M *et al.* Aumento de detección de lesiones gástricas premalignas mediante protocolo de Sydney en comparación con biopsias no protocolizadas. *Gastroenterol Latinoam* 2016;27:207-14.

CORRESPONDENCIA



Dr. Daniel da Costa Gidi
Sección de Gastroenterología,
Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 562 2978 8350
E-mail: daniel.dacosta.gidi@gmail.com