

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Respuesta al tratamiento de primera línea para erradicación de *Helicobacter pylori*, en el Servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco De Asís, CCSS, entre febrero 2017 a febrero 2019

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado para optar por el grado y el título de especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva

Dr. JOSÉ MARÍA VARGAS JIMÉNEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

CARTA DE FILOLOGA



San José, 09 de diciembre de 2019

Sistema de Estudios de Posgrado
Universidad de Costa Rica

Estimadas personas:

Por medio de la presente hago constar que, en mi calidad de filóloga, graduada de la Universidad de Costa Rica, miembro de la Asociación Costarricense de Filólogos, bajo el número de asociada 0101, Tannya de los Ángeles Soto Hernández, cédula 1-13160355, he revisado el documento llamado "Respuesta al tratamiento de primera línea para erradicación de *Helicobacter pylori*, en el Servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco De Asís, CCSS, entre febrero 2017 a febrero 2019"; realizado por JOSÉ MARÍA VARGAS JIMÉNEZ, cédula 112860927.

Dicha revisión fue de tipo estilográfica mas no de contenido y el autor del documento tomó la decisión de realizar los cambios que le fueron pertinentes.

Sin más por el momento,

Facebook: Filóloga en línea
filologaenlinea@gmail.com
25000918
84567837

DEDICATORIA

A Dios.

A mis padres, por todo su apoyo incondicional, consejos y enseñanzas;

a mis hermanos por su apoyo en momentos difíciles;

a los amigos residentes quienes hacen esta etapa más amena;

a mis mentores, quienes me han mantenido siempre con

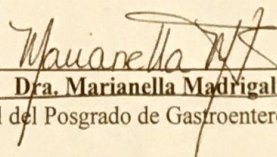
el deseo de aprender.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Christian Campos Núñez, por la ayuda en la elaboración de este trabajo.

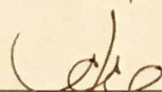
A los compañeros de Archivo Clínico del Hospital San Francisco De Asís, por su ayuda para la obtención de los datos.

“Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado Gastroenterología y Endoscopia Digestiva de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado y título de Médico Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva.”



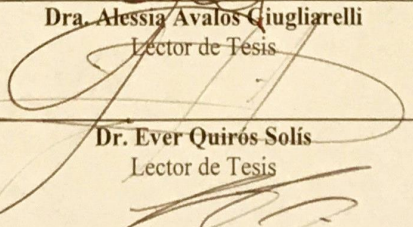
Dra. Marianella Madrigal Borloz

Coordinador nacional del Posgrado de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva



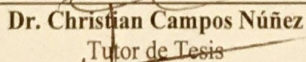
Dra. Atesia Avalos Ciugliarelli

Lector de Tesis



Dr. Ever Quirós Solís

Lector de Tesis



Dr. Christian Campos Núñez

Tutor de Tesis



Dr. José M. Vargas Jiménez

Candidato

TABLA DE CONTENIDOS

CARTA DE FILOLOGA	II
DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTOS	IV
TABLA DE CONTENIDOS	VI
RESUMEN	VII
INDICE DE GRÁFICOS	VIII
MARCO TEÓRICO	1
OBJETIVOS	9
MATERIALES Y MÉTODOS	10
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFIA	26

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El *Helicobacter pylori* es un bacilo gram negativo, el cual se ha vinculado a múltiples patologías gástricas, entre ellas: la enfermedad ulcero péptica, linfoma gástrico y de manera importante al cáncer gástrico.

El tratamiento antibiótico óptimo para la erradicación de la bacteria tiene beneficios importantes en el paciente, múltiples esquemas de tratamiento existen, sin embargo, la terapia triple de primera línea, que consiste en dos antibióticos (amoxicilina y claritromicina) asociado a inhibidor de bomba de protones, sigue siendo aún una de las más frecuentemente prescritas, sin embargo, la efectividad de dicha terapia en el medio costarricense no es conocida.

OBJETIVO

Determinar la respuesta al esquema de tratamiento de primera línea en una población definida, atendida en un servicio de gastroenterología, para comprobar si el esquema propuesto en Guías internacionales es aún una opción adecuada para pacientes en Costa Rica

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio que aquí se contiene supuso una búsqueda de todos los pacientes del Servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco de Asís que poseyeran infección por *Helicobacter pylori*, y que recibieran tratamiento de primera línea para su erradicación por 14 días, en el periodo comprendido entre febrero 2017 a febrero 2019. Se identificaron un total de 572 casos, 203 casos no fueron incluidos por incumplir con los criterios de inclusión y exclusión, dejando 369 casos para el análisis final de los datos.

RESULTADOS

Se identificaron un total de 369 casos, un 22.4% (n-76) de los pacientes tenían antecedentes familiares de cáncer gástrico. La metaplasia intestinal fue la indicación más frecuente para tratamiento en un 21.7%; y el diagnóstico se realizó con biopsia casi en la totalidad de los casos (99.7%). La respuesta al tratamiento de primera línea se alcanzó en un 90.5%, corroborada por antígeno fecal (92.1%).

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio muestran que la terapia triple con amoxicilina, claritromicina e inhibidor de bomba de protones por 14 días, mantiene para la población descrita un adecuado nivel de eficacia. Sin embargo, hay que considerar que como limitante principal estos datos son únicamente de un centro y puede que no reflejen la realidad del país.

INDICE DE GRÁFICOS

Cuadro 1-Criterios de inclusión de los sujetos para el estudio de respuesta al tratamiento de primera línea para erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> , en el Servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco De Asís, CCSS, entre febrero 2017 a febrero 2019	12
Cuadro 2-Criterios de exclusión de los sujetos para el estudio de respuesta al tratamiento de primera línea para erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> , en el Servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco De Asís, CCSS, entre febrero 2017 a febrero 2019	12
Gráfico 1: Distribución absoluta y relativa del género de los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea para la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> , en el servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco de Asís. (N = 369 pacientes)	13
Gráfico 2: Distribución absoluta y relativa del antecedente heredofamiliar de cáncer gástrico en primer grado en los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea para la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> , en el servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco de Asís.	14
Gráfico 3:Distribución relativa de la indicación para tratamiento en los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea para la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> , en el servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco de Asís.	15
Gráfico 4:: Distribución absoluta y relativa de la realización de la biopsia para el diagnóstico de infección por <i>Helicobacter pylori</i> , en el servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco de Asís.	16

Gráfico 5:Distribución absoluta y relativa de la utilización del antígeno fecal para el diagnóstico de infección por <i>Helicobacter pylori</i> , en el servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco de Asís. _____	16
Gráfico 6:Distribución absoluta y relativa del resultado del antígeno fecal y la biopsia de los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea para la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> , en el servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco de Asís. _____	17
Gráfico 7:Distribución absoluta y relativa del resultado del antígeno fecal en los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea para la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> , en el servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco de Asís. (N = 368) _____	18
Gráfico 8:Distribución absoluta y relativa del resultado de la biopsia en los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea para la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> , en el servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco de Asís. (N = 48 pacientes) _____	18
Gráfico 9:Distribución relativa de la indicación para tratamiento, según resultado de la prueba del antígeno fecal en los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea para la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> , en el servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco de Asís. _	19
Gráfico 10:Comparación de las dos pruebas confirmatorias en pacientes que recibieron tratamiento de erradicación del <i>Helicobacter pylori</i> , en el servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco de Asís. (N = 48 pacientes) _____	20

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Tras el descubrimiento del *Helicobacter pylori* en el año 1982 por los ganadores del premio nobel, Barry J. Marshall y Robin Warren, se genera un cambio radical en el dogma de la enfermedad ácido péptica, demostrando la relación entre la bacteria y la fisiopatología de la enfermedad ácido péptica.(1,2)

El *Helicobacter pylori* es un bacilo gram negativo, que tiene su hábitat en la mucosa gástrica(3). La infección con esta bacteria es adquirida en la niñez, y se puede mantener de manera asintomática durante el paso del tiempo o causar patología en algunas personas.(3–5). La bacteria ha sido asociada a diferentes patologías tales como: el cáncer gástrico, ulcera péptica y linfomas gástrico tipo MALT, cuyo tratamiento de erradicación ha mostrado una prevención o mejor control de la patología asociada.

Por lo anteriormente expuesto, el tratamiento antibiótico óptimo para la erradicación de la bacteria beneficia a la población infectada con la misma. La terapia de erradicación con dos antibióticos y un inhibidor de bomba de protones (IBP) se asocia a tasas de erradicación cercanas al 80%, sin embargo, la resistencia antibiótica, se asocia a fallo terapéutico.(6,7), por ende el conocimiento de la resistencia bacteriana local, basado en cultivos y antibiogramas, es de gran utilidad a la hora de seleccionar de la terapia más óptima para los pacientes.

Por consiguiente, es de suma importancia conocer qué tan eficaz es la respuesta al tratamiento de primera línea, tanto a nivel local como nacional, y así determinar el esquema de tratamiento óptimo para los pacientes, máxime que hasta la fecha existen pocos datos o registros robustos que documenten la eficacia de las terapias utilizadas en el medio costarricense.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *H. pylori*, es la infección crónica más común a nivel mundial en el ser humano(8), esta bacteria se ha demostrado en todo el mundo, la edad de infección y adquisición está en relación a si la persona vive en países industrializados o no, ya que se ha demostrado que esta bacteria se adquiere a edades más tempranas en países no industrializados(9);el simple hecho de adquirir la bacteria no es sinónimo de desarrollar la patología gastroduodenal.

En Costa Rica la prevalencia exacta del *H.pylori* se desconoce a nivel de poblaciones generales, aunque existen diferentes estudios que reportan prevalencias en cierto grupos poblacionales. Un estudio que utilizó anticuerpos séricos para medir la prevalencia de *H.pylori* entre dos zonas con diferentes riesgo para cáncer gástrico: Turrucare y Hojanca, demuestra una prevalencia del 65.8% y 72.4% respectivamente(10). Estudios más recientes comparan zonas de bajo y alto riesgo mostrando un 82% y 83% respectivamente(11). En poblaciones sintomáticas se ha logrado demostrar prevalencias del 93% (12). En lo que respecta a la transmisión, la ruta exacta por la cual la infección ocurre, aún se desconoce, pero se describe la ruta de transmisión fecal- oral como las más probable (8).

FISIOPATOLOGÍA

Para entender de manera adecuada cómo esta bacteria es capaz de generar cambios fisiopatológicos, es importante conocer los mecanismos, propiedades intrínsecas y extrínsecas por la cual el *H.pylori*, es capaz de colonizar la mucosa gástrica y generar así la enfermedad.

El *Helicobacter pylori* es una bacteria de 3.5 micrones de largo y 0.5 micrones de ancho, es gram negativa, espirilada, microaerofílica, y bioquímicamente se puede caracterizar como catalasa, oxidasa y ureasa positivos(13), estas propiedades son de vital importancia para la colonización y supervivencia de la bacteria en un ambiente hostil como es el estómago.

El *H.pylori* tiene la capacidad de producir enzimas que de manera directa o indirecta facilitan el desarrollo de la infección con el consiguiente daño celular; entre ellas las más importantes son: la ureasa, la cual permite la formación de amonio para neutralizar el ácido gástrico y a su vez formar un microambiente óptimo para que la bacteria penetre la mucosa gástrica, facilitado por su forma espiral. Adicionalmente, la presencia de fosfolipasas bacterianas altera la estructura e integridad de la mucosa gástrica. Es de suma importancia la producción de catalasas que protegen la bacteria contra los mecanismos de defensa generados por los neutrófilos, permitiéndole sobrevivir y proliferar (13–16).

Es vital mencionar que las cepas de *H.pylori* no son iguales entre sí, sus diferencias se relacionan con la capacidad de virulencia y daño tisular que puedan generar. Entre los más estudiados es posible mencionar la proteína CagA (Cytotoxin- associated gene E), la toxina vacuolizante: Vac y el gen dupA (duodenal ulcer promoting) (17). Caracterizar estos factores de virulencia es de gran utilidad al clínico para determinar la agresividad que la infección pueda tener en los pacientes y a su vez, tomar decisiones terapéuticas oportunas.

La proteína CagA es la principal y es la que ha sido estudiada con más detalle, su presencia se asocia con una mayor virulencia de la bacteria, lo que se traduciría en mayor patología gastroduodenal (18,19). Esta proteína es introducida a las células gástricas epiteliales por un sistema de secreción, codificado por la isla de patogenicidad cagPAI, en donde interacciona con los componentes celulares y altera las vías de señalización, generando cambios en las uniones intercelulares y aumentando la transcripción de genes proinflamatorios y anti-apoptóticos (20–22).

Respecto a la toxina vacuolizante es una proteína capaz de inducir la vacuolización de las células, inducir la apoptosis, interrumpir la respuesta inmune y aumentar la permeabilidad del epitelio (19,23,24), afectando así la respuesta del hospedero y aumentando la virulencia de la bacteria.

Por su parte, el gen *VacA* está presente en todos los *H.pylori*, sin embargo solo aquellas cepas que expresan el gen *cagA* pueden co-expresar dicho gen vacuolizante (25,26). Este gen presenta polimorfismos que dan variaciones en la actividad citotóxica, las más importantes se encuentran en la región señal (s) en los alelos *s1* y *s2*, así como en la región intermedia (m), con los alelos *m1* y *m2*, permitiendo varias combinaciones de alelos. Según el fenotipo así será la actividad de la toxina, siendo el fenotipo *s1m1* el de mayor actividad *in vitro*, por ende mayor patología gastroduodenal que los fenotipos *s1m2* y *s2m2* (25,26).

El gen *dupA* es otro factor de virulencia importante en la fisiopatología de la infección por *helicobacter pylori*, dado que la presencia de este gen favorece la producción de interleucinas tipo 8 (IL-8), y el desarrollo principalmente de ulcera duodenal (27,28).

A pesar de tener todas las características mencionadas anteriormente, el *Helicobacter pylori*, no es un organismo invasivo, y muchos de los cambios originados a nivel de la mucosa conducen a patología gástrica y duodenal, como efecto de la respuesta inflamatoria marcada que este germen genera(29). Esta respuesta dependerá tanto de factores propios del hospedero como de la bacteria *per se*.

En su estado normal, la mucosa gástrica no tiene tejido linfóide ni mielóide, la presencia de *H. pylori* es el principal inductor de gastritis, caracterizada por el aumento de citoquinas pro-inflamatorias (*IL-1 β* , *TNF- α* , *IL-8* e *IL-6*), las cuales favorecen la quimiotaxis de células inflamatorias caracterizadas por leucocitos polimorfonucleares y mononucleares (30,31)

A saber, la respuesta inflamatoria producida por las sustancias antigénicas generadas por la bacteria, los factores de virulencia y la respuesta inmune del hospedero, conllevan a cambios en la estructura del epitelio gástrico. El *H.pylori* estimula la activación de células detriticas, macrófagos

y da origen a una respuesta adaptativa tipo Th1, incapaz de erradicar la bacteria y por ende provocando un estado inflamatorio crónico (14,31).

El proceso inflamatorio puede llevar al desarrollo de gastritis aguda y crónica (2); dependiendo de múltiples factores, ambientales, genéticos y propios del *H.pylori* se va a determinar el curso de este proceso infeccioso, principalmente la evolución a gastritis atrófica o no (32), dado que la presencia de esta aumenta de manera significativa el riesgo de progresar cáncer gástrico (33).

DIAGNÓSTICO

Existen diferentes métodos para hacer el diagnóstico de *Helicobacter pylori*, tal como los invasivos y no invasivos; sin embargo, es importante tener claro a quiénes tamizar por esta bacteria, dado que es una infección con alta prevalencia. Las indicaciones para erradicación ya han sido establecidas en Guías internacionales. Entre las indicaciones se tienen: linfoma gástrico de bajo grado, enfermedad ácido péptica activa o historia previa sin haber confirmado erradicación de la bacteria, cáncer gástrico temprano, y algunas otras indicaciones más controversiales, tales como dispepsia no investigada en menores de 50 años sin síntomas de alarma, previo al uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos, anemia por déficit de hierro no explicada y púrpura trombocitopenica idiopática (7,34,35).

Es importante mencionar que, previo a la realización, se debe de indagar sobre el uso de inhibidores de bomba de protones, antibióticos, o terapias con bismuto en las dos semanas previas, dado que estos compuestos pueden provocar resultados falsos negativos.

Entre los exámenes invasivos existentes para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* es posible mencionar la prueba rápida de ureasa, análisis histológico y cultivo. La limitante

principal de estas pruebas es que se requiere de la realización de un estudio endoscópico alto. Entre las pruebas no invasivas se encuentra la prueba de aliento, antígenos fecales y serología.

La prueba de elección determinará la indicación (tamizaje o confirmación de erradicación), condición del paciente y necesidad de estudio invasivo; sin embargo, existe una preferencia ante la realización de los estudios no invasivos dada la facilidad que estos tienen.

TRATAMIENTO

Todo paciente en el que se haga el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* debe de ser tratado. La selección del régimen antibiótico inicial debe guiarse según epidemiología local, factores de riesgo para resistencia antibiótica a macrólidos (exposición previa y resistencia local mayor al 15% y erradicación menor al 85% con terapia triple) y alergia a penicilina.

Los regímenes recomendados para tratamiento de primera línea dependerán de lo mencionado anteriormente, sin embargo, de manera principal se pueden dividir en dos grandes grupos: aquellos con factores de riesgo para resistencia o no a los macrólidos y aquellos sin factores de riesgo; la terapia inicial consiste en un tratamiento triple (claritomicina-amoxicilina-inhibidor de bomba de protones). Otras terapias potenciales serían: la secuencial o híbrida, y en aquellos pacientes con factores de riesgo terapias a base de bismuto o levofloxacina (7,36). En lo que respecta a la duración de la terapia antibiótica, lo recomendado según las Guías, son 10-14 días, favoreciendo principalmente terapia extendida(7). Es de suma importancia confirmar la erradicación cuatro a ocho semanas después del término del tratamiento antibiótico, ya fuese por biopsia, test de aliento o antígenos fecales.

Estudios en otros países han mostrado una falla en la erradicación de los tratamientos de primera línea, cercanos a un 20% (37), esta falla al tratamiento inicial, en la mayoría de los casos se debe

a resistencia de la bacteria o a poca adherencia al tratamiento por parte del paciente. En dichos casos, se sugiere dar tratamiento de rescate. Es importante recordar que los antibióticos utilizados en el tratamiento inicial deberán, por lo general, evitarse, con la excepción de la amoxicilina, dado que muy pocas veces se desarrolla resistencia (38).

Para el tratamiento de rescate se puede utilizar diferentes terapias, entre ellas: terapia cuádruple con bismuto, terapia triple con levofloxacina, terapia concomitante o tratamiento triple asociado a rifabutin. Aquellos pacientes con fallo a más de dos regímenes antibióticos deberán ser sometidos a pruebas de cultivo para sensibilidad antibiótica.

Actualmente, a nivel mundial hay un aumento en la resistencia del *Helicobacter pylori*, documentando resistencia a claritromicina 27%, metronidazol, 36% y levofloxacina 14%(39), lo cual se traduce en menor éxito de erradicación. Esta tendencia, en su mayoría, ha ocurrido por el uso indiscriminado de antibióticos. La problemática expuesta ya ha sido abordada en las Guías Internacionales, las cuales han emitido recomendaciones para hacer frente a esta problemática, sin embargo, hay que recordar que para el desarrollo de estas Guías se utilizan datos de otras poblaciones que no necesariamente representan a las estadísticas costarricenses, por eso, es de suma importancia basar las terapias según la epidemiología y perfiles de resistencia locales.

En lo que respecta a las tasas de resistencia en Latinoamérica, el meta-análisis publicado por Camargo *et al* en el 2014(40) incluye estudios realizados en la población costarricense, reportando resistencias de 12% para claritromicina, 53% para metronidazol, 4% para amoxicilina, 6% para tetraciclina, 15% para fluoroquinolonas.

En un estudio del 2003 realizado en el Hospital Calderón Guardia por Salas-Aguilar *et al*(41), se evaluó la eficacia de erradicación mediante terapia triple, documentando una tasa de erradicación

de 84.7% de los pacientes (n=127/267), encontrando resistencia en 4 pacientes (n= 2 amoxicilina y n=2 claritromicina) por medio de cultivo (n=31).

En el medio costarricense no hay Guías específicas para el manejo de esta patología, de manera que el personal médico se basa principalmente en las Guías Internacionales. En general, se brinda terapia triple (claritromicina, amoxicilina, inhibidor de bomba de protones) de 10 a 14 días, y dada la ausencia de un protocolo establecido, se puede optar por cambiar alguno de los antibióticos para generar combinaciones diferentes para el tratamiento inicial. Es por lo anteriormente mencionado que es de suma importancia protocolizar el manejo de la infección por *Helicobacter pylori*, y realizar estudios de prevalencia, virulencia y resistencia antibiótica en el entorno médico, para así brindar un tratamiento adecuado basado en la epidemiología costarricense y prevenir las complicaciones que este germen puede llegar a causar.

Este estudio tiene como finalidad determinar la respuesta al esquema de tratamiento de primera línea en una población definida, atendida en un servicio de gastroenterología, para comprobar si este esquema propuesto en las Guías Internacionales es la mejor opción para los pacientes de la población definida; sin embargo, hay que considerar que no será posible generalizar los resultados obtenidos, dado que se trata únicamente de una población específica, pero estos resultados podrán generar nuevas interrogantes para estudios futuros, así como replicar estudios similares en otras áreas del país.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la tasa de respuesta al tratamiento de erradicación de primera línea para el *Helicobacter pylori* en una población en estudio.

Objetivos específicos

1. Determinar la prueba más utilizada para el diagnóstico del *Helicobacter pylori* por pruebas convencionales.
2. Considerar las indicaciones más frecuentes para la erradicación del *Helicobacter pylori*.
3. Documentar algunas características sociodemográficas de los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

En el estudio en cuestión supuso una búsqueda en los Servicios de Gastroenterología, Laboratorio Clínico, Estadística y Farmacia del Hospital San Francisco de Asís. La población en estudio corresponde a todos los pacientes diagnosticados con *Helicobacter pylori* y que recibieron tratamiento de primera línea para erradicación, en el periodo comprendido entre febrero 2017 a febrero 2019. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital México.

Se solicitó al servicio de Archivo Clínico una búsqueda de los pacientes con diagnóstico y tratamiento de erradicación para *Helicobacter pylori*. En total se revisaron 572 expedientes clínicos, de los cuales 203 no se incluyeron en el análisis final de los datos por no cumplir criterios de inclusión o tener algún criterio de exclusión (Cuadro 1 y 2), quedando para el análisis final un total de 369 pacientes.

A partir de los casos identificados, se complementaron los datos con la información obtenida al hacer la revisión del expediente clínico, con resultados obtenidos en el sistema de cómputo del Laboratorio Clínico del Hospital San Francisco de Asís y el Servicio de Farmacia del mismo hospital, principalmente para aquellos expedientes en los cuales la información estaba incompleta.

Para este estudio se tomaron en cuenta variables demográficas y de género en todos los casos de pacientes incluidos. Como antecedentes de importancia fue considerado el tabaquismo y el antecedente heredofamiliar (AHF) de cáncer gástrico. A su vez se registró la indicación para tratamiento de erradicación del *Helicobacter pylori*, y por último la prueba utilizada para el diagnóstico y confirmación de la erradicación de la bacteria, ya fuese mediante antígeno fecal o biopsia.

En lo que respecta al protocolo de tratamiento, todos recibieron tratamiento por 14 días, el cual consistía en amoxicilina 1 gramo bid, claritromicina 500mg bid y omeprazol 20 mg bid, todos administrados por vía oral. Se les realizó prueba confirmatoria de erradicación con antígeno fecal a las 4 semanas posteriores al tratamiento, y si ameritaba, un nuevo estudio endoscópico se confirmó la erradicación mediante la toma de biopsia para análisis histopatológico. Todos los pacientes recibieron educación acerca de la importancia de completar el tratamiento por los 14 días y sobre el no uso de antibióticos o inhibidores de bomba a la hora de realización de prueba confirmatoria de erradicación con antígeno fecal.

La prescripción del tratamiento se realizó en dos modalidades, la primera consistió en prescripción directa por médicos gastroenterólogos, y la segunda modalidad en valorar referencias enviadas por medicina general al servicio de gastroenterología para dar tratamiento de erradicación; en estos casos, mediante contrareferencia se les envió el esquema, la dosis, duración del tratamiento y la indicación de realizar la prueba confirmatoria tras 4 semanas posteriores al término del tratamiento.

Finalmente, se describieron las características demográficas, epidemiológicas y clínicas encontradas en los pacientes incluidos.

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva y en el caso de las variables estadísticas y asociaciones, se utilizó el programa *Stata 14*.

Cuadro 1-Criterios de inclusión de los sujetos para el estudio de respuesta al tratamiento de primera línea para erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> , en el Servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco De Asís, CCSS, entre febrero 2017 a febrero 2019
Todos aquellos pacientes en que se haya documentado infección por <i>H. pylori</i> y se les haya brindado tratamiento de erradicación de primera línea.
Rango de edad: Mayores de 18 a
Género: Sin restricción
Etnia: Sin restricción
Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: Sin restricción

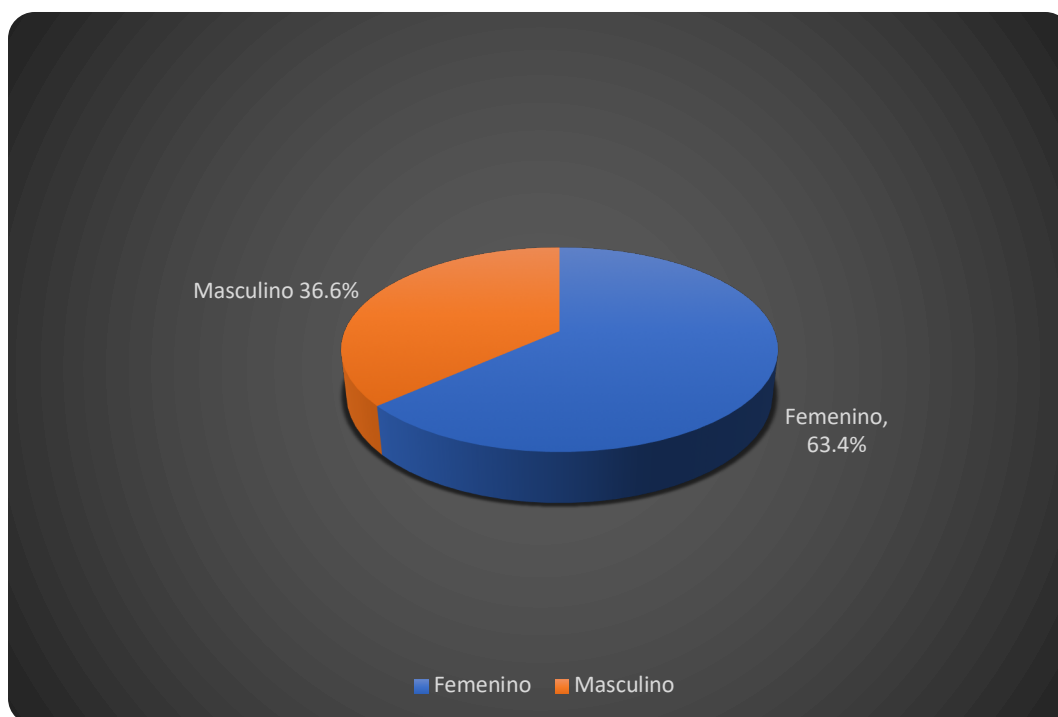
Cuadro 2-Criterios de exclusión de los sujetos para el estudio de respuesta al tratamiento de primera línea para erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> , en el Servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco De Asís, CCSS, entre febrero 2017 a febrero 2019
Pacientes que no se hayan realizado prueba confirmatoria de erradicación.
Pacientes que no hayan completado el tratamiento de erradicación por 14 d.

RESULTADOS

Características de la población en estudio

El 63,4% de los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea para la erradicación del *Helicobacter pylori* fueron mujeres. (Gráfico 1)

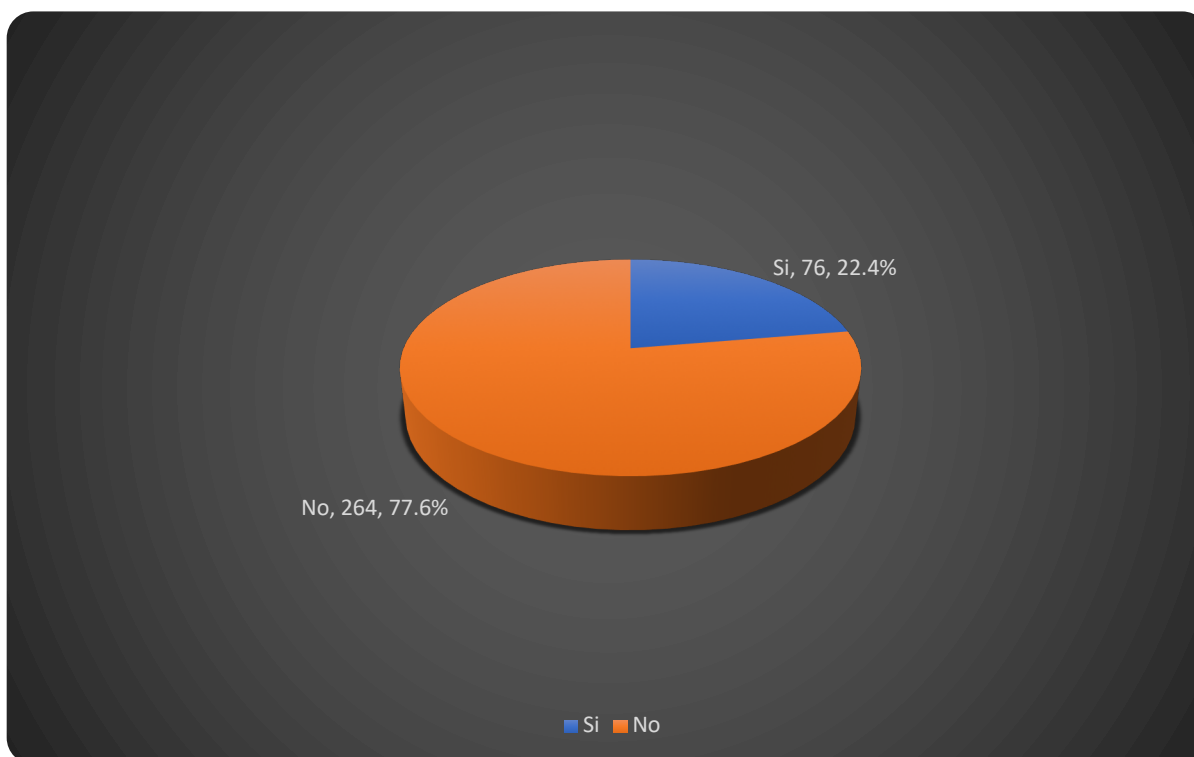
Gráfico 1: Distribución absoluta y relativa del género de los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea para la erradicación de *Helicobacter pylori*, en el servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco de Asís. (N = 369 pacientes)



Fuente: Expedientes

En lo que respecta a otras características, los resultados mostraron que el 13,7% de los pacientes tenían antecedente de tabaquismo. Del total de pacientes en estudio, en el 6,8% de ellos no se pudo determinar este factor de riesgo. Adicionalmente, el 22,4% de los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea para la erradicación del *Helicobacter pylory* tenían antecedente heredofamiliar de cáncer gástrico en primer grado; del total de pacientes en estudio, en el 7,9% de los casos no se pudo determinar este factor de riesgo. (Gráfico 2)

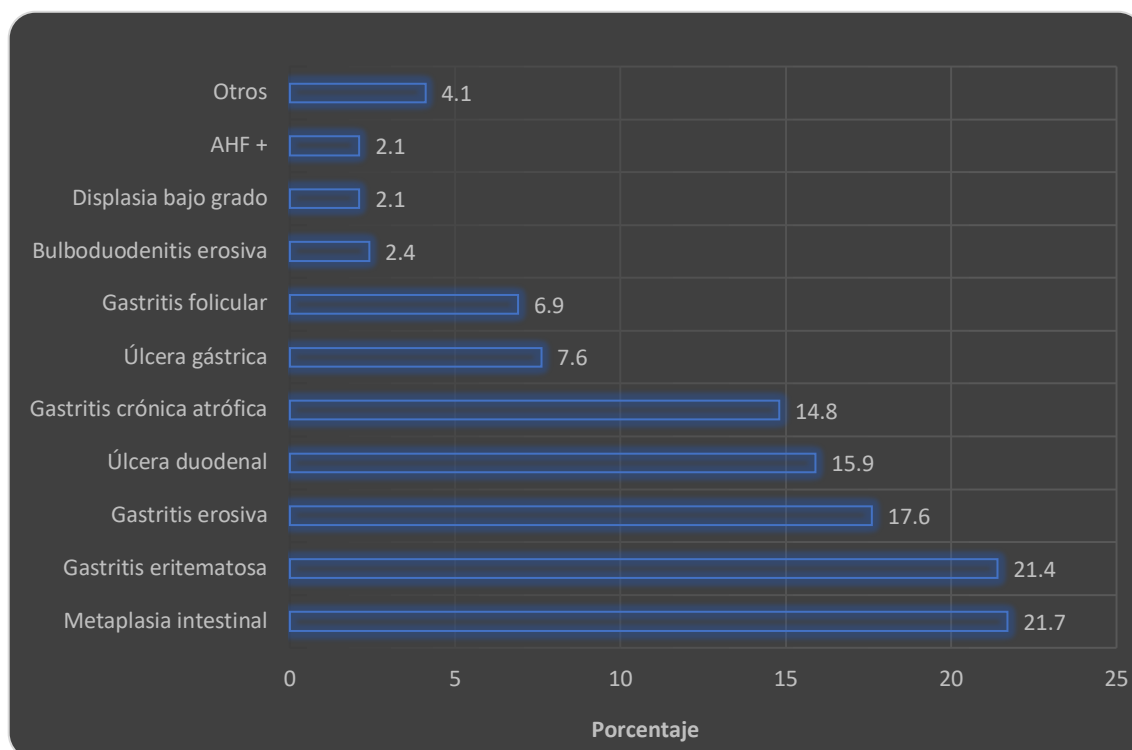
Gráfico 2: Distribución absoluta y relativa del antecedente heredofamiliar de cáncer gástrico en primer grado en los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea para la erradicación de *Helicobacter pylory*, en el servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco de Asís.



Fuente: Expediente

En lo que respecta a las indicaciones de tratamiento de erradicación, las dos indicaciones más prevalentes fueron metaplasia intestinal y gastritis eritematosa, ambas identificadas durante el estudio endoscópico. Otras indicaciones y su distribución relativa se muestran en el gráfico 3.

Gráfico 3: Distribución relativa de la indicación para tratamiento en los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea para la erradicación de *Helicobacter pylori*, en el servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco de Asís.



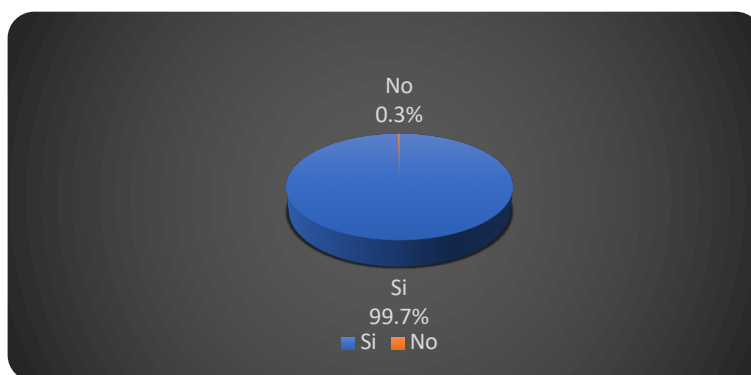
Fuente: Expedientes

AHF+: Antecedente Heredofamiliar de Cáncer Gástrico en Primer Grado

Diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*

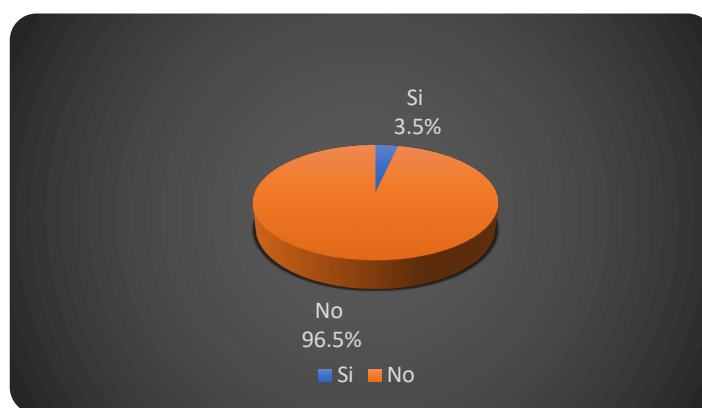
Para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*, se utilizó la prueba de antígeno fecal y la toma de biopsia durante la endoscopia alta. En el 99.7% de los pacientes, el diagnóstico de la infección se realizó mediante el análisis histopatológico de la biopsia (Gráfico 4), y se utilizó antígeno fecal en la minoría de los pacientes, solo un 3,5% de ellos recibieron tratamiento de primera línea para la erradicación del *Helicobacter pylori*. (Gráfico 5)

Gráfico 4:: Distribución absoluta y relativa de la realización de la biopsia para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*, en el servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco de Asís.



Fuente: Expedientes

Gráfico 5: Distribución absoluta y relativa de la utilización del antígeno fecal para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*, en el servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco de Asís.

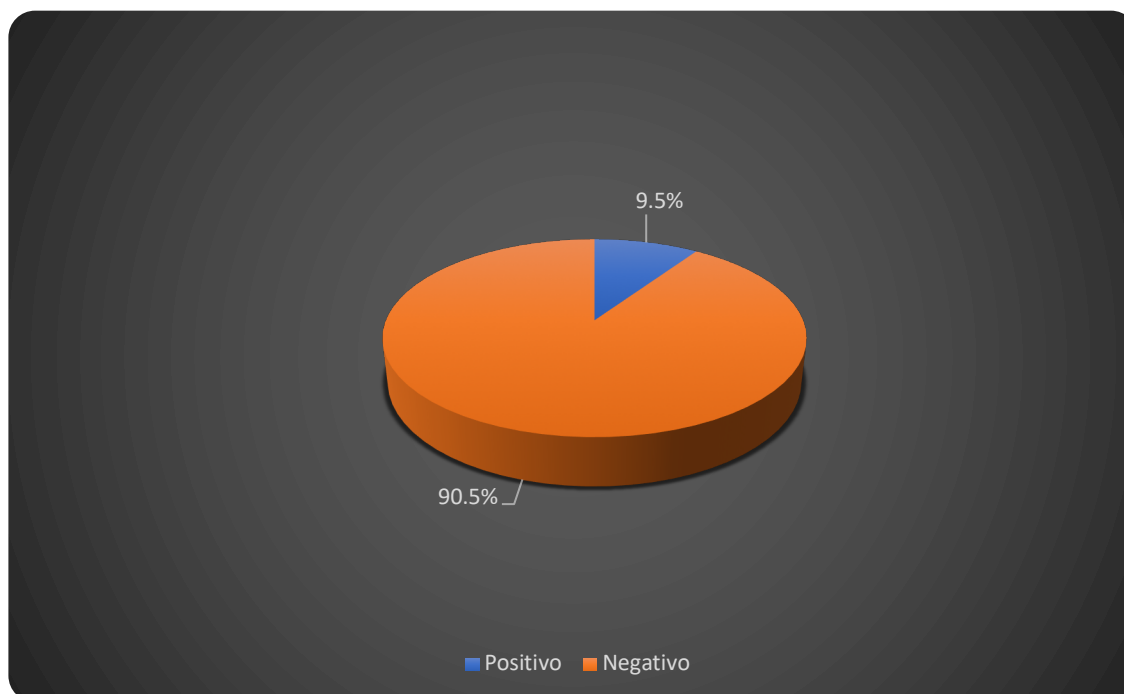


Fuente: Expedientes

Respuesta al tratamiento de primera línea para erradicación de *Helicobacter pylori*

La tasa de respuesta al tratamiento de erradicación documentada por una prueba confirmatoria (antígeno fecal o biopsia) negativa fue de un 90,5%. (Gráfico 6)

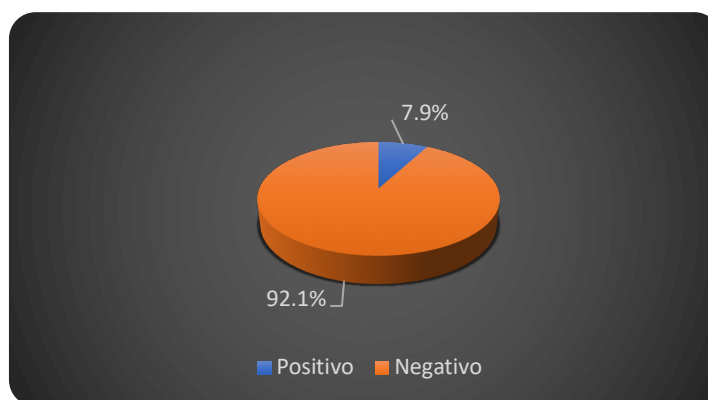
Gráfico 6: Distribución absoluta y relativa del resultado del antígeno fecal y la biopsia de los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea para la erradicación de *Helicobacter pylori*, en el servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco de Asís.



Fuente: Expedientes

La prueba más utilizada para la confirmación de erradicación fue el antígeno fecal; el 92,1% de pacientes a los que se les realizó antígeno fecal tuvieron resultados negativos, solo a un paciente lo que equivale al 0,3% del total de pacientes en estudio, no se le realizó antígeno fecal y se confirmó erradicación mediante biopsia. (Gráfico 7)

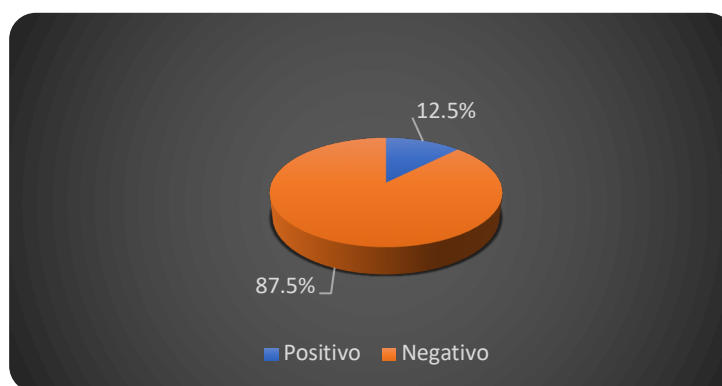
Gráfico 7: Distribución absoluta y relativa del resultado del antígeno fecal en los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea para la erradicación de *Helicobacter pylori*, en el servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco de Asís. (N = 368)



Fuente: Expedientes

En lo que respecta al uso de la biopsia como prueba confirmatoria de erradicación, esta solo se realizó a 48 pacientes, el 87,5% de estos tuvieron resultados negativos. (Gráfico 8)

Gráfico 8: Distribución absoluta y relativa del resultado de la biopsia en los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea para la erradicación de *Helicobacter pylori*, en el servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco de Asís. (N = 48 pacientes)

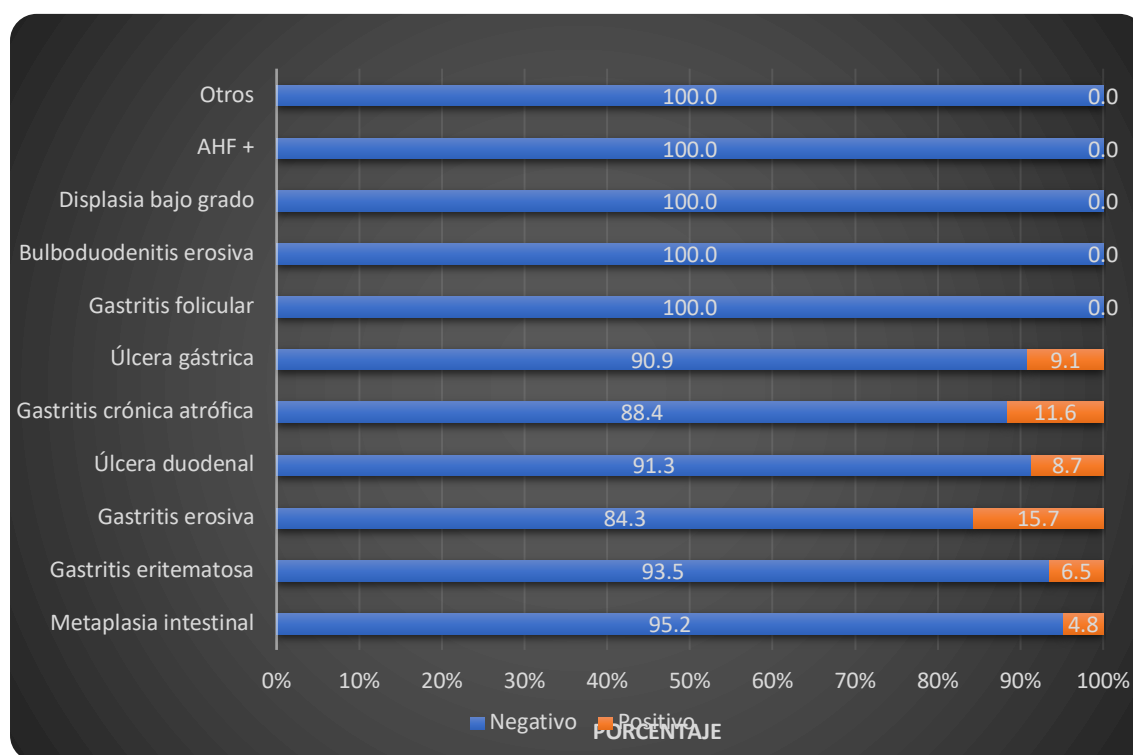


Fuente: Expediente

Relación entre la indicación para tratamiento y el resultado de la prueba del antígeno fecal posterior a tratamiento de primera línea.

Las siguientes patologías presentaron resultados positivos en la prueba de antígeno fecal en porcentajes de entre 15,7% a 4,8%: gastritis erosiva, gastritis atrófica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis eritematosa y metaplasia intestinal. (Gráfico 9)

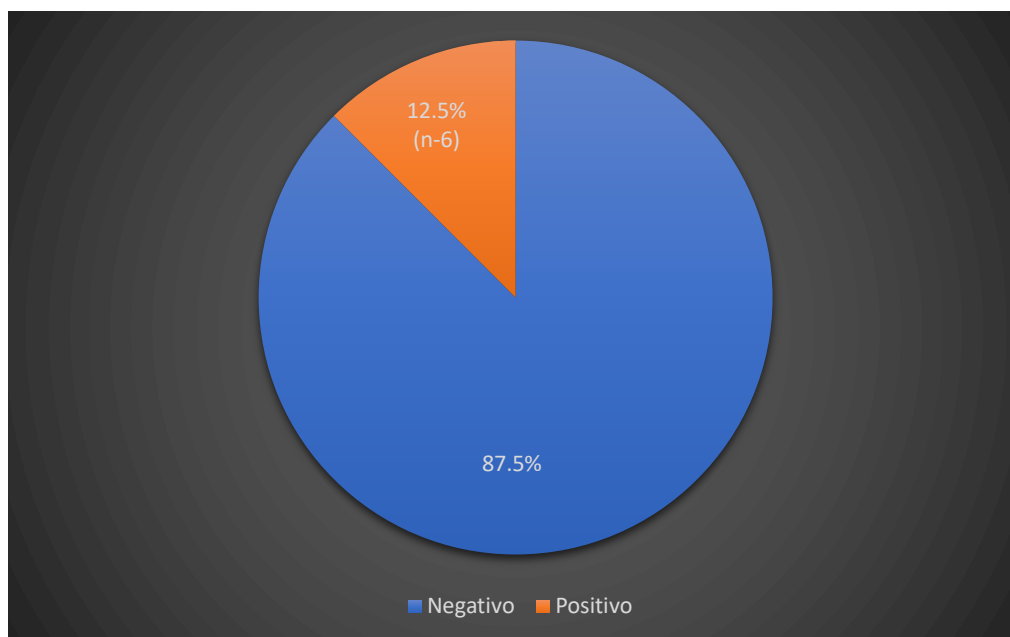
Gráfico 9: Distribución relativa de la indicación para tratamiento, según resultado de la prueba del antígeno fecal en los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea para la erradicación de *Helicobacter pylori*, en el servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco de Asís.



Fuente: Expedientes

Al comparar los resultados de los 48 pacientes a quienes se les realizaron ambas pruebas confirmatorias se demuestra que el 87,5% tuvieron resultados negativos en ambas pruebas, sin embargo, en un 12.5% de ellos el resultado de la biopsia fue discordante al resultado del antígeno fecal, siendo positivos en biopsia y negativos en antígeno fecal. (Gráfico 10)

Gráfico 10: Comparación de las dos pruebas confirmatorias en pacientes que recibieron tratamiento de erradicación del *Helicobacter pylori*, en el servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco de Asís. (N = 48 pacientes)



Fuente: Expedientes

DISCUSIÓN

El *Helicobacter pylori* es un bacilo gram negativo asociado con diferentes patologías a nivel gástrico, entre ellas la enfermedad ácido-péptica, linfomas gástrico tipo MALT y cáncer gástrico, es por esto que la erradicación de dicha bacteria en la población infectada es beneficioso. Como se mencionó previamente, el tratamiento antibiótico de primera línea para erradicar el *Helicobacter pylori* consiste en el uso de dos antibióticos y un inhibidor de bomba de protones, este esquema se asocia a tasas de erradicación cercanas al 80%, sin embargo, se puede ver afectado por la resistencia antibiótica. (6-7).

El ámbito médico costarricense cuenta con datos de hace 16 años, en donde Salas-Aguilar *et al* mostraron la eficacia de la terapia triple para erradicación de dicha bacteria en un 84.7% (41).

El presente estudio identificó que la afección de esta bacteria fue mayor en mujeres con un 63.4%, y la mayoría de los pacientes no eran tabaquistas. Estos datos puede que no reflejen la situación del país, dado que corresponden únicamente a un centro hospitalario, no obstante, es importante mencionar también que solo 76 pacientes (22.4%) tenían antecedentes heredofamiliares de cáncer gástrico en primer grado.

En Costa Rica, el acceso a los estudios endoscópicos, tales como la esofagogastroduodenoscopia (EGD) no se asocia a un alto costo para el sistema nacional de salud, es por esto que en la gran mayoría de pacientes el diagnóstico de *Helicobacter pylori* se realizó mediante la toma de biopsia y el análisis histopatológico en un 99.7%. Al revisar de manera retrospectiva los hallazgos endoscópicos que motivaron a realizar la toma de biopsia durante la EGD, se encontró que la metaplasia intestinal y la gastritis eritematosa fueron las causas más comunes, ambas en un 21%.

Entre otras lesiones halladas durante el estudio endoscópico que ameritaron la toma de biopsia para diagnóstico de *Helicobacter pylori*, se encontró la enfermedad ulcerosa gástrica y duodenal, gastritis crónica atrófica, gastritis nodular y en un 2% lesiones con displasia de bajo grado.

El antígeno fecal se utilizó solo en un 3.5% de los pacientes para realizar el diagnóstico de la infección. A diferencia de otros países, en donde el diagnóstico se realiza en su mayoría mediante el uso de antígeno fecal, en el centro foco de la investigación, al realizarse los estudios a través de un programa de detección de cáncer gástrico temprano, el fácil acceso a los estudios endoscópicos, y el costo relativamente bajo en comparación con otros países, hizo que la toma de biopsia fuera rentable, al menos en el hospital en cuestión; además, al utilizar el examen catalogado como Estándar de Oro (biopsia) nos ayuda poder caracterizar mediante la histopatología la lesión gástrica y poder así estratificar la lesión para su eventual manejo y seguimiento.

Si bien las Guías mencionan que el tratamiento se debe elegir según el porcentaje de resistencia a la claritromicina de la zona en donde se vaya a prescribir (7), dicho dato no es conocido en el país, por lo que el objetivo principal era determinar la tasa de respuesta a la erradicación del *Helicobacter pylori*.

En este estudio un total de 369 pacientes portadores de *Helicobacter pylori* confirmados por histología y en su minoría por medio de antígeno fecal, recibieron terapia triple de erradicación con amoxicilina, claritromicina y omeprazol a dosis dobles por 14 días; como prueba confirmatoria de la erradicación de la bacteria se realizó la prueba de antígeno fecal en un 92% de los pacientes.

Un aspecto importante es que dicho tratamiento fue administrado por médicos gastroenterólogos, en algunos casos cuando dicho tratamiento era solicitado por medicina general, por medio de contra referencia se le indicó el tratamiento de elección, dosis, duración y al mismo tiempo la

solicitud de la prueba confirmatoria de la erradicación; adjuntando las recetas y solicitud para la prueba confirmatoria de erradicación. Esto tiene relevancia ya que se pudo demostrar que el tratamiento puede ser enviado de esta forma, con lo que se vería favorecida la disminución de listas de espera en la consulta externa de los pacientes referidos a Gastroenterología únicamente para recibir este tratamiento y además mostrar que el manejo puede ser en conjunto con medicina general en la mayoría de los casos.

De los 369 pacientes tratados, se logró documentar una tasa de efectividad de un 90.5%; porcentaje que sugiere que la terapia triple previamente mencionada es efectiva en el medio. Un dato importante a mencionar es que en el estudio por Salas-Aguilar *et al*, realizado en un hospital central de Costa Rica, se mostró que la eficacia de la terapia triple para erradicación de dicha bacteria era de un 84.7%,(41), sin embargo en el estudio de Salas, los pacientes fueron tratados por 10 días y no 14 días, como en el caso del estudio que aquí se contiene y también se debe mencionar que durante la realización de este estudio el uso de claritromicina era de uso restringido en la caja costarricense del seguro social. Dados los datos anteriores es posible decir que la terapia por 14 días en vez de 10 días tiene mayor efectividad.

A 48 pacientes se les realizó las dos pruebas confirmatorias (biopsia y antígeno fecal). Comparando los resultados de ambas pruebas, se observó que un 87.5% fueron negativos en ambas pruebas, sin embargo, en un 12.5% (n-6) de estos pacientes no existió concordancia entre el resultado de la biopsia y el antígeno fecal, siendo positivas las biopsias y negativos los antígenos fecales, esta discrepancia podría explicarse por una técnica inadecuada en la toma del antígeno en heces.

Además de las limitaciones previamente mencionadas, otra condición que probablemente sea la más importante es que es un estudio de diseño retrospectivo, unicéntrico, descriptivo, por lo que

los datos obtenidos, a pesar de tener gran importancia, no se pueden extrapolar a toda la población del país, por lo que es imperativo confirmar estos resultados con estudios similares en otras regiones del país y con un mayor número de pacientes.

Algunos puntos positivos de este estudio demuestran que la terapia triple con amoxicilina, claritromicina y omeprazol por 14 días es efectiva, con tasas de erradicación adecuadas, y debería ser la primera opción de tratamiento, al menos en el ámbito costarricense. Hay que hacer énfasis en que la duración de la terapia tiene que ser por 14 días; si bien podemos únicamente especular que la extensión a 14 días es más efectiva que 10 días, esto se deberá comprobar con estudios prospectivos, randomizados y controlados.

Como se mencionó anteriormente, algunos casos fueron manejados en conjunto con médicos generales, esto facilita y agiliza el proceso para que el usuario reciba el tratamiento, dado que de esta manera no tiene que esperar a ser valorado por el médico especialista, a su vez también se disminuirían las listas de espera de consulta externa.

Es considerable que a pesar de las limitantes propias de este estudio, los datos obtenidos deberían generar un cambio a nivel institucional para no poner restricciones a las prescripciones de tratamiento de erradicación con duración por 14 días y permitir que el tratamiento sea brindado por médicos generales.

CONCLUSIONES

En el periodo estudiado, en una población en quien se documentó la presencia de *Helicobacter pylori*, las principales indicaciones para el tratamiento de dichas bacterias fue la metaplasia intestinal y gastritis eritematosa, dichos hallazgos fueron documentados durante la endoscopia alta.

La terapia triple de primera línea (amoxicilina, claritromicina, omeprazol) con una duración por 14 días mostró ser todavía una terapia efectiva en la población, empleada para la erradicación del *Helicobacter pylori*.

Los datos derivados del presente estudio deberán motivar a la realización de investigaciones más grandes y multicéntricas para determinar la verdadera situación de los pacientes costarricenses con respecto al tratamiento para el *Helicobacter pylori*.

BIBLIOGRAFIA

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984 Jun 16;1(8390):1311–5.
2. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust*. 1985 Apr 15;142(8):436–9.
3. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett*. 2014 Apr 10;345(2):196–202.
4. Malaty HM, Kumagai T, Tanaka E, Ota H, Kiyosawa K, Graham DY, et al. Evidence from a nine-year birth cohort study in Japan of transmission pathways of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Microbiol*. 2000 May;38(5):1971–3.
5. Rocha GA, Rocha AMC, Silva LD, Santos A, Bocewicz ACD, Queiroz Rd R de M, et al. Transmission of *Helicobacter pylori* infection in families of preschool-aged children from Minas Gerais, Brazil. *Trop Med Int Health*. 2003 Nov;8(11):987–91.
6. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010 Aug;59(8):1143–53.
7. 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(1):6–30.
8. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med*. 1996 May 20;100(5A):12S-17S; discussion 17S-18S.
9. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9 Suppl 2:33–9.
10. Sierra R, Muñoz N, Peña AS, Biemond I, van Duijn W, Lamers CB, et al. Antibodies to *Helicobacter pylori* and pepsinogen levels in children from Costa Rica: comparison of two areas with different risks for stomach cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1992 Oct;1(6):449–54.
11. Miranda M, Chaves M, Orozco L, Román MAS, Durán S, Vargas G, et al. La relación de *Helicobacter pylori* con la displasia y el cáncer gástrico en Costa Rica. *Revista de Biología Tropical*. 2015 Jul 23;46(3):829–32.
12. Sierra R, Une C, Ramírez V, González MI, Ramírez JA, de Mascarel A, et al. Association of serum pepsinogen with atrophic body gastritis in Costa Rica. *Clin Exp Med*. 2006 Jun;6(2):72–8.

13. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993 Mar;22(1):5–19.
14. Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996 Apr;10 Suppl 1:57–64.
15. Nilius M, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* enzymes. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996 Apr;10 Suppl 1:65–71.
16. Slomiany BL, Kasinathan C, Slomiany A. Lipolytic activity of *Campylobacter pylori*: effect of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol). *Am J Gastroenterol*. 1989 Oct;84(10):1273–7.
17. Mobley HL. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. *Am J Med*. 1996 May 20;100(5A):2S-9S; discussion 9S-11S.
18. Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Oct;23(4):713–39.
19. Weel JF, van der Hulst RW, Gerrits Y, Roorda P, Feller M, Dankert J, et al. The interrelationship between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and *Helicobacter pylori*-related diseases. *J Infect Dis*. 1996 May;173(5):1171–5.
20. Naumann M. Pathogenicity island-dependent effects of *Helicobacter pylori* on intracellular signal transduction in epithelial cells. *Int J Med Microbiol*. 2005 Sep;295(5):335–41.
21. Selbach M, Moese S, Hauck CR, Meyer TF, Backert S. Src is the kinase of the *Helicobacter pylori* CagA protein in vitro and in vivo. *J Biol Chem*. 2002 Mar 1;277(9):6775–8.
22. Backert S, Selbach M. Role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Cell Microbiol*. 2008 Aug;10(8):1573–81.
23. Cover TL, Krishna US, Israel DA, Peek RM. Induction of gastric epithelial cell apoptosis by *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin. *Cancer Res*. 2003 Mar 1;63(5):951–7.
24. Boncristiano M, Paccani SR, Barone S, Ulivieri C, Patrussi L, Ilver D, et al. The *Helicobacter pylori* vacuolating toxin inhibits T cell activation by two independent mechanisms. *J Exp Med*. 2003 Dec 15;198(12):1887–97.
25. Atherton JC, Cao P, Peek RM, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem*. 1995 Jul 28;270(30):17771–7.
26. Atherton JC, Peek RM, Tham KT, Cover TL, Blaser MJ. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1997 Jan;112(1):92–9.
27. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Nov;7(11):629–41.

28. Lu H, Hsu P-I, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4):833–48.
29. Crabtree JE. Gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996 Apr;10 Suppl 1:29–37.
30. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012 Jan;13(1):2–9.
31. Peek RM, Fiske C, Wilson KT. Role of innate immunity in *Helicobacter pylori*-induced gastric malignancy. *Physiol Rev*. 2010 Jul;90(3):831–58.
32. Lauwers GY. Defining the pathologic diagnosis of metaplasia, atrophy, dysplasia, and gastric adenocarcinoma. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Jun;36(5 Suppl):S37-43; discussion S61-62.
33. Yoon H, Kim N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer. *Gut Liver*. 2015 Jan;9(1):5–17.
34. DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: a review of the evidence. *Am J Gastroenterol*. 2005 Feb;100(2):453–9.
35. Rostami N, Keshtkar-Jahromi M, Rahnavardi M, Keshtkar-Jahromi M, Esfahani FS. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a controlled trial. *Am J Hematol*. 2008 May;83(5):376–81.
36. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017 Feb;112(2):212–39.
37. Vakil N. Primary and secondary treatment for *Helicobacter pylori* in the United States. *Rev Gastroenterol Disord*. 2005;5(2):67–72.
38. Malfertheiner P, Leodolter A, Peitz U. Cure of *Helicobacter pylori*-associated ulcer disease through eradication. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000 Feb;14(1):119–32.
39. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Feb;43(4):514–33.
40. Camargo MC, García A, Riquelme A, Otero W, Camargo CA, Hernandez-García T, et al. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America. *Am J Gastroenterol*. 2014 Apr;109(4):485–95.
41. Salas-Aguilar R, Páez-Sáenz R, Avendaño-Alvarado G, Ávalos-Giugliarelli A, Barahona-García R, Lang L, et al. Erradicación de *Helicobacter pylori* mediante triple terapia (amoxicilina, claritromicina y omeprazole), en pacientes del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. *Acta Médica Costarricense*. 2003;45(002):57-61.

