

Porcentaje de éxito de erradicación de *Helicobacter pylori* con tratamiento antibiótico empírico en pacientes pediátricos de un Hospital Terciario

Successful eradication rate of *Helicobacter pylori* with empirical antibiotic treatment in pediatric patients from a Tertiary Hospital

Sofía Darritchon Lama^a, Diego Díaz García^a, Marcela Toledo Cumplido^b, Yalda Lucero Álvarez^{c,d}

^aPrograma de Especialización en Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^bHospital de Niños Roberto del Río. Santiago, Chile.

^cDepartamento de Pediatría y Cirugía Infantil Norte, Hospital Roberto del Río y Programa de Microbiología y Micología, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^dUnidad de Gastroenterología Pediátrica, Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina, Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo.

Recibido: 6 de abril de 2023; Aceptado: 27 de septiembre de 2023

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La infección por *Helicobacter pylori* es frecuente, se adquiere habitualmente en la infancia y tiene potenciales complicaciones, incluyendo cáncer gástrico, que pueden prevenirse con un tratamiento efectivo. El tratamiento habitual es con antibióticos empíricos, que con frecuencia fracasan.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este es el primer estudio de éxito de erradicación de *H. pylori* en condiciones reales asistenciales en niños de Sudamérica con tratamiento empírico de primera línea. Se evidenció una baja adherencia al protocolo de seguimiento y en aquellos con test de control de erradicación, la tasa de éxito fue solo 38%, lo que resalta la urgencia de promover estrategias más efectivas de tratamiento y seguimiento.

Resumen

La infección por *Helicobacter pylori* es una condición frecuente, que a largo plazo se asocia con desarrollo de enfermedad ulceropéptica y eventualmente cáncer gástrico, que se podrían prevenir con un tratamiento oportuno. Lo óptimo sería lograr un éxito de erradicación mayor al 90%, pero los tratamientos empíricos recomendados no logran esas tasas en condiciones reales. **Objetivo:** Determinar el porcentaje de éxito del tratamiento empírico de erradicación de primera línea contra *H. pylori* en pacientes pediátricos atendidos en un hospital terciario. **Pacientes y Método:** Estudio descriptivo retrospectivo en pacientes con infección por *H. pylori* detectado en biopsias gástricas y que hubieran recibido tratamiento antibiótico de primera línea durante el periodo 2017-2021. Se consideró erra-

Palabras clave:

Helicobacter pylori;
Niño;
Agentes
Antiinfecciosos;
Enfermedad Ulcerosa;
Cáncer Gástrico

dicación exitosa el resultado negativo de test de antígeno en deposiciones o nuevas biopsias luego de ≥ 1 mes de finalizado el tratamiento. **Resultados:** Se identificaron 82 pacientes con infección por *H. pylori*, de los cuales 53 recibieron tratamiento de erradicación. De éstos, 26 (49%) fueron controlados con test de erradicación luego del tratamiento y en ellos el porcentaje de éxito fue de solo 38% (10/26). **Conclusiones:** La tasa de erradicación con los esquemas empíricos utilizados fue menor a la esperada, lo que evidencia el desafío de buscar estrategias más efectivas de tratamiento incluyendo el estudio de susceptibilidad a antimicrobianos. La adherencia de los pacientes al protocolo de seguimiento también fue baja, lo que deberá reforzarse en el futuro para poder realizar un manejo clínico más adecuado.

Abstract

Helicobacter pylori infection is a common condition that, in the long term, is associated with the development of peptic ulcer disease and eventually gastric cancer, which could be prevented with timely treatment. Optimally, eradication success should be greater than 90%, but the recommended empirical treatments do not achieve these rates in real-life conditions. **Objective:** To determine the success rate of first-line empirical eradication treatment against *H. pylori* in pediatric patients treated in a tertiary hospital. **Patients and Method:** Retrospective descriptive study in patients with *H. pylori* infection detected in gastric biopsies and who had received first-line antibiotic treatment during the period 2017-2021. A negative result of an antigen test in stools or new biopsies after ≥ 1 month after completing treatment was considered a successful eradication. **Results:** 82 patients with *H. pylori* infection were identified, of which 53 received eradication treatment. Of these, 26 (49%) were controlled with eradication tests after treatment with a success rate of only 38% (10/26). **Conclusions:** The eradication rate with the empirical regimens used was lower than expected which highlights the challenge of seeking more effective treatment strategies, including the study of antimicrobial susceptibility. Patient adherence to the follow-up protocol was also low, which should be reinforced in the future to ensure more appropriate clinical management.

Keywords:

Helicobacter pylori;
Child;
Anti-Infective Agents;
Ulcer Disease;
Gastric Cancer

Introducción

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es un bacilo Gram negativo, que tiene la capacidad de colonizar y sobrevivir en el ambiente altamente ácido de la mucosa gástrica¹. Este microorganismo representa la infección bacteriana crónica más frecuente en humanos, afectando a cerca del 50% de la población mundial y hasta 90% en países en vías de desarrollo^{2,3}. En Chile se estima una prevalencia de 18-30% en escolares, lo que puede aumentar hasta 70% en adultos⁴⁻⁸. Si bien, la mayoría de los individuos infectados son asintomáticos, alrededor de un 10% presenta enfermedad ulceropéptica y 0,1% puede desarrollar cáncer gástrico en la edad adulta⁹. Esto último podría prevenirse con un tratamiento de erradicación efectivo. Además, la infección por este agente se ha asociado a la aparición de púrpura trombocitopénica inmune y anemia de causa no precisada. De ahí se desprende la relevancia de una erradicación efectiva y oportuna desde la infancia¹⁰.

En pacientes adultos existe evidencia que respalda la utilidad del tratamiento de erradicación de *H. pylori* en cualquier estadio clínico, independiente de la presencia de síntomas y/o lesiones digestivas⁸. Sin embargo, en pediatría solo se recomienda indicar trata-

miento a aquellos pacientes que presentan enfermedad ulceropéptica demostrada, púrpura trombocitopénica inmune o que tengan antecedentes familiares de cáncer gástrico¹⁰. Esto debido a que en pacientes pediátricos se intentan evitar los efectos deletéreos del uso innecesario de antibióticos en el contexto de una infección que es predominantemente asintomática. No obstante, cuando se justifica la terapia, esta debe ser efectiva, justamente para lograr los efectos beneficiosos de eliminar la infección en un paciente más susceptible, evitando tener que usar terapias de segunda o tercera línea con espectros aún más amplios.

De acuerdo con el consenso conjunto de las Sociedades Norteamericana y Europea de Gastroenterología Pediátrica publicado el año 2017, el tratamiento de primera línea debería incluir una combinación por 14 días de algún inhibidor de bomba de protones asociado a amoxicilina y claritromicina o metronidazol, dependiendo de esto último de la frecuencia regional de resistencia a claritromicina¹¹. Existen escasos reportes sobre frecuencia de resistencia a claritromicina y metronidazol en niños chilenos, lo que dificulta la elección de esquema antibiótico. La tasa de erradicación deseable para estos esquemas empíricos sería de al menos 90%⁹, sin embargo, en la práctica no se alcanzan estos

rangos, entre otros motivos debido a la creciente resistencia a antibióticos y falta de adherencia al esquema. Serrano y cols., describieron en un estudio sobre resistencia a antimicrobianos en niños, un 75% de éxito de erradicación (18/24 pacientes); sin embargo, al estar en el contexto de un estudio clínico, estos pacientes habían sido educados sobre la relevancia de *H. pylori* y su tratamiento durante el proceso de consentimiento informado, y tuvieron seguimiento telefónico a las 2 semanas de iniciado el tratamiento¹², lo que no representa la realidad asistencial habitual en nuestro medio. Hasta donde sabemos, en nuestro país no hay reportes previos sobre la tasa de éxito de los esquemas de erradicación contra *H. pylori* en contexto de realidad asistencial en niños, lo que permitiría plantear estrategias más racionales de educación, terapia y seguimiento. El objetivo de este estudio fue determinar el porcentaje de éxito del tratamiento empírico de erradicación de primera línea contra *H. pylori* en un centro pediátrico terciario.

Pacientes y Método

Diseño del estudio

Descriptivo retrospectivo en base a la revisión de fichas de pacientes pediátricos del Hospital Roberto del Río que hubieran tenido detección de *H. pylori* en biopsias gástricas obtenidas por endoscopia digestiva alta (EDA) y que hubieran recibido tratamiento empírico de primera línea para erradicación de este agente entre enero 2017 y diciembre 2021. Este protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Servicio de Salud Metropolitano Norte y autorizado por la Dirección del Hospital.

Identificación de casos y datos registrados

Inicialmente se revisaron los registros de anatomía patológica para identificar todos los pacientes que se hubieran realizado biopsias gástricas obtenidas por EDA. De ellos, se identificaron aquellos pacientes en los que se hubiera detectado *H. pylori* por histología. Se revisaron las fichas clínicas de estos pacientes para identificar aquellos en los que efectivamente se hubiera indicado tratamiento de erradicación. De estos últimos se registraron datos demográficos, esquema de tratamiento recibido y resultado de prueba de confirmación de erradicación.

Pruebas de detección de *H. pylori* utilizadas

La detección en biopsias gástricas fue realizada mediante test rápido de ureasa comercial y/o visualización por patólogo en histología con tinción hematoxilina y eosina. El control de erradicación se determinó al menos 1 mes luego de completado el tratamiento antibió-

tico, mediante detección de antígeno en deposiciones por kit de ELISA comercial en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile o por biopsias gástricas obtenidas en EDA mediante test de ureasa y/o histología.

Definiciones operacionales

Infección por *H. pylori*: identificación de bacilos tipo *Helicobacter* en informe histológico de biopsias gástricas, con o sin test rápido de ureasa positivo de forma concomitante.

Paciente con indicación de tratamiento de primera línea: aquel paciente en quien se hubiera registrado en su ficha clínica la indicación de tratamiento y/o tuviera registro en el sistema de la receta emitida por el esquema correspondiente. Se excluyeron aquellos pacientes que hubieran recibido tratamientos previos contra este mismo agente.

Erradicación exitosa: resultado negativo de antígeno en deposiciones o biopsia gástrica obtenida por EDA luego de al menos 1 mes de finalizado el tratamiento.

Análisis estadístico

Los datos fueron registrados en planilla Excel®. Se realizó estadística descriptiva con Software Graphpad Prism 7.0®. Las variables continuas se compararon mediante t-Student (la edad tuvo distribución normal) y las variables categóricas mediante test Chi cuadrado o Fisher exacto según el número de pacientes en cada grupo. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Durante el período de estudio se identificaron 82 pacientes con diagnóstico de infección por *H. pylori* en biopsias gástricas obtenidas por EDA. Se indicó tratamiento empírico de erradicación contra *H. pylori* en 53 pacientes (65%), de los cuales 26 (49%) continuaron en seguimiento y se realizaron prueba para confirmar erradicación; los restantes 27 no volvieron a control. De los 26 pacientes que continuaron seguimiento, en 19 se realizó control de erradicación mediante detección de antígeno en deposiciones y en 7 a través de biopsias gástricas obtenidas por EDA, habiendo transcurrido en ambos casos al menos 1 mes luego de finalizado el tratamiento (figura 1).

De los 26 pacientes con seguimiento completo, solo 10 lograron erradicación exitosa (38%) (figura 1). Destaca que la proporción de éxito fue mayor en los pacientes en que se objetivó la erradicación mediante test de ureasa, sin bien esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($p = 0,13$; figura 1).

En la tabla 1 se muestran las características demográficas y clínicas de los pacientes, comparando de

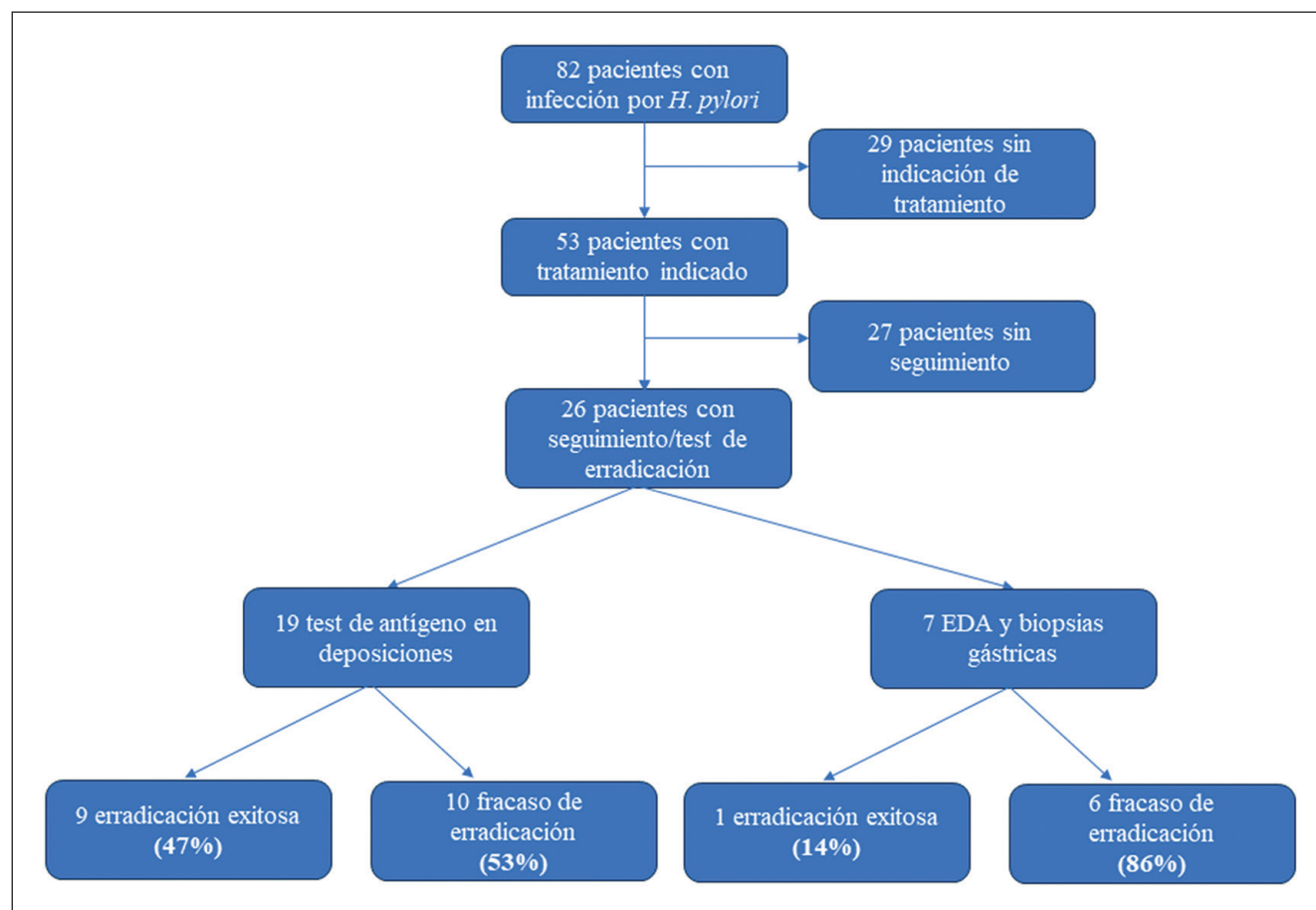


Figura 1. Flujograma de pacientes reclutados de acuerdo con indicación de tratamiento, seguimiento con test de erradicación y éxito de la terapia.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes que recibieron tratamiento, de acuerdo a seguimiento y éxito de erradicación.

		Tratados totales, n (%)	Tratados sin seguimiento, n (%)	Tratados con seguimiento, n (%)		p
				Tratados con erradicación exitosa	Tratados con fracaso de erradicación	
Nº de pacientes, n (%)		53	27	10	16	
Mujeres, n (%)		23 (43)	9 (33)	9 (90)	5 (31)	0,0043* 0,0053**
Promedio de edad ± DS		11,8 ± 3,2	12,3 ± 3,3	12,6 ± 2,2	10,5 ± 3,2	NS
Motivo de realización endoscopia	Dolor Abdominal	41 (77)	19 (70)	10 (100)	11 (69)	NS
	Hemorragia digestiva	8 (15)	6 (22)	0	3 (19)	
	Otro	4 (8)	2 (7)	0	2 (12,5)	
Principal hallazgo endoscópico	Gastropatía nodular	34 (64)	17 (63)	6 (60)	11 (69)	NS
	Gastropatía erosiva	11 (21)	7 (26)	3 (30)	1 (6)	
	Úlcera gástrica o duodenal	8 (15)	3 (11)	1 (10)	4 (25)	
Nivel de gastritis histológica	Leve	32 (60)	18 (67)	3 (30)	11 (69)	NS
	Moderada	18 (34)	7 (26)	6 (60)	5 (31)	
	Severa	3 (6)	2 (7)	1 (10)	0	

*Chi-cuadrado para la comparación grupo éxito tratamiento vs tratados sin seguimiento. **Chi-cuadrado para la comparación grupo éxito tratamiento vs fracaso tratamiento.

Tabla 2. Comparación de éxito de erradicación de los esquemas utilizados*

	Tratados con seguimiento	Tratados con erradicación exitosa	Tratados con fracaso de erradicación	p
Nº de pacientes, n (%)	26	10 (38)	16 (62)	
Tratamiento				NS **
O+A+C 10d	5	2 (40)	3 (60)	
O+A+C 14d	11	4 (40)	7 (60)	
O+A+M 10d	2	1 (50)	1 (50)	
O+A+M 14d	6	3 (50)	3 (50)	
O+C+M 10d	1	0	1 (100)	
O+C+M 14d	1	0	1 (100)	

O: omeprazol; A: Amoxicilina; C: claritromicina; M: metronidazol; d: días. *Las dosis de medicamentos son las recomendadas en la Guía ESPGHAN/NASPGHAN 2017 (ref 11). **Chi cuadrado para tendencia.

Tabla 3. Distribución de casos de acuerdo con año de tratamiento

	Tratados totales	Tratados sin seguimiento, n (%)	Tratados con seguimiento, n (%)	Tratados con erradicación exitosa, n (%)*	Tratados con fracaso de erradicación, n (%)*
Nº de pacientes	53	27 (51)	26 (49)	10 (38)	16 (62)
Año de tratamiento					
2017	8	4 (50)	4 (50)	1 (25)	3 (75)
2018	18	9 (50)	9 (50)	2 (22)	7 (88)
2019	15	8 (53)	7 (47)	4 (57)	3 (43)
2020	1	1 (100)	0	0	0
2021	11	5 (45)	6 (55)	3 (50)	3 (50)

*Porcentaje calculado respecto al total de pacientes que realizaron test de erradicación en el seguimiento. Analizado mediante Chi cuadrado para tendencia.

acuerdo con el cumplimiento de seguimiento y el éxito de la erradicación. Llama la atención que en el grupo de pacientes que tuvieron erradicación exitosa, hubo una proporción significativamente mayor de mujeres comparado con el grupo en que fracasó el tratamiento y los que no completaron seguimiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, motivo de realización de la endoscopia, hallazgo endoscópico principal ni nivel de gastritis histológica.

Como se puede apreciar en la tabla 2, se utilizaron varios esquemas distintos, la mayoría de los cuáles incluyó amoxicilina. Los 2 pacientes que no recibieron esquema con amoxicilina eran alérgicos a este antimicrobiano. Como segundo antibiótico, lo más utilizado fue claritromicina, seguido de metronidazol. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de éxito de los distintos esquemas.

La tabla 3 muestra la distribución de casos de acuerdo con el año en que se indicó el tratamiento. Destaca que el año 2020, al inicio de la pandemia COVID19, solo hubo 1 caso, y este no completó el seguimiento. No se evidenció diferencia estadísticamente significati-

va en el porcentaje de seguimiento ni en éxito de erradicación a lo largo del período.

Discusión

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que describe la proporción de erradicación de *H. pylori* con tratamiento empírico en niños sudamericanos bajo condiciones asistenciales reales. Destaca no solo la baja proporción de pacientes que adhirieron al protocolo de seguimiento y se realizaron test para confirmar la erradicación (49% de los tratados), sino que también la baja proporción de éxito con los esquemas empíricos de primera línea (38% de los que se realizaron test de confirmación de erradicación). Esto podría deberse entre otros factores a la adherencia a tratamiento, metabolismo de los medicamentos utilizados y resistencia a antimicrobianos de las cepas involucradas.

En relación con el primer punto, debido a la naturaleza retrospectiva del diseño de este estudio, no fue posible registrar información sobre adherencia

ni tolerancia a los esquemas de erradicación, lo que constituye una limitación. La baja tasa de erradicación encontrada en esta serie de pacientes contrasta con lo reportado por Serrano y cols. en un estudio descriptivo prospectivo en pacientes pediátricos de Santiago, en los que encontraron un 71% de adherencia al protocolo de seguimiento y 75% de éxito de erradicación en los que se realizaron test de confirmación de erradicación. A diferencia de nuestro estudio, en que se analizaron de forma retrospectiva los datos registrados en la ficha clínica de los pacientes, en el estudio de Serrano y cols. el tratamiento y seguimiento estuvieron protocolizados, los pacientes y sus tutores fueron informados sobre *H. pylori* y su tratamiento durante el proceso de consentimiento informado, además de ser contactados telefónicamente a las 2 semanas de iniciado el tratamiento para verificar adherencia, lo que probablemente contribuyó a aumentar la proporción de tratamientos completos y pacientes con test de erradicación realizados. Por otra parte, en un estudio previo de nuestro grupo, realizado con escolares de Colina, encontramos una tasa de erradicación de 96% (30/31 pacientes tratados con esquema secuencial de omeprazol + amoxicilina por 7 días, seguido de omeprazol + claritromicina + metronidazol por 7 días más). Todos los pacientes completaron el tratamiento (con solo algunos olvidos de dosis) y el seguimiento con test de erradicación¹³. A diferencia del estudio actual, estos resultados se dieron en el contexto de un ensayo clínico realizado con pacientes que llevaban 8-10 años siendo parte de una cohorte de seguimiento. Estas eran familias y pacientes altamente educados respecto a las implicancias de *H. pylori* y la relevancia de realizar un tratamiento adecuado. Además, se realizó un control telefónico a los 7 días de tratamiento y un control presencial al finalizar la terapia. Estos resultados en su conjunto apoyan el concepto de que la adherencia al esquema de tratamiento es relevante para su éxito^{14,15}; en este sentido, el proceso de educación al paciente y sus tutores respecto a la relevancia del tratamiento y seguimiento completo, al momento de indicar la terapia podrían ser relevantes en la proporción de adherencia y finalmente el éxito de erradicación.

Llama la atención que en el grupo que tuvo éxito en la erradicación, hubo una proporción significativamente mayor de mujeres comparado con el grupo que no logró erradicar y el grupo que no completó seguimiento. Esto contrasta con los descrito por Weiner y cols en el contexto de un ensayo clínico, en que encontraron una mayor tasa de éxito de erradicación en hombres (75%) comparado con mujeres (63%)¹⁶. Sin embargo, otros autores no han encontrado efecto del género en el éxito de la terapia^{14,15}. Con un diseño prospectivo podría dilucidarse a futuro la relación entre género y el éxito de erradicación.

Los esquemas utilizados se ajustaron a lo recomendado por las guías internacionales¹¹, que apoyan el uso de inhibidor de bomba de protones asociado a amoxicilina, pero permite cierta flexibilidad en cuanto a la elección del segundo antibiótico, entre claritromicina o metronidazol, lo que queda sujeto a la historia previa del paciente en cuanto a exposición a antibióticos, alergia a medicamentos y la resistencia de *H. pylori* en la región. Este último dato escasea en nuestro medio lo que dificulta la toma de decisiones.

Serrano y cols. describieron una frecuencia de resistencia a claritromicina de 21% en pacientes pediátricos de Santiago¹². Las guías internacionales no recomiendan utilizar esquemas que incluyan este antibiótico cuando la tasa de resistencia en la región sea mayor a 15%, por lo que no sería recomendable en nuestro medio. Sin embargo, investigadores de la Región de Bío Bío, describieron en un grupo de pacientes que incluía algunos menores de 18 años, una tasa de resistencia a metronidazol de 37,5%¹⁷, por lo que este antibiótico tampoco da certeza de éxito. En nuestra serie, la proporción de éxito fue menor al 50% y bastante similar entre esquemas de 10 y 14 días e independiente de que incluyeran claritromicina o metronidazol. Anecdóticamente, los 2 pacientes alérgicos a amoxicilina, que recibieron esquemas sin este antimicrobiano, fracasaron en la erradicación.

Otro punto para destacar fue la baja adherencia al protocolo de seguimiento. Las contingencias vividas por nuestra sociedad desde fines del año 2019 hasta el 2021, sin duda pudieron haber influido en la adherencia a seguimiento, sin embargo, podemos ver que esto ya tenía un cumplimiento bajo en los años anteriores. El tratamiento de erradicación de *H. pylori* es una patología que está dentro del Programa de Garantías Explícitas en Salud (GES) desde el año 2013 y dentro de la canasta de prestaciones, están incluidas las pruebas para confirmar erradicación. Por este motivo, los pacientes deberían ser informados con mayor detalle respecto a las implicancias de esta infección, relevancia de la erradicación y prestaciones que están garantizadas para asegurar un adecuado tratamiento y control de erradicación. No obstante, en la práctica, más de la mitad de los pacientes no continuaron en controles. Esto podría atribuirse al menos en parte a la brecha comunicacional que se puede generar entre personal de salud y pacientes por el uso de lenguaje técnico y/o falta de tiempo para explicar en detalle, pero también podría deberse a falta de tiempo de los pacientes/familias que una vez resuelto los síntomas no ven la necesidad de concurrir para el control de salud que confirma la resolución del episodio. Estos resultados apoyan la necesidad de buscar estrategias más efectivas de educación para lograr adherencia de los pacientes tanto a la terapia como al seguimiento.

Si bien la naturaleza retrospectiva de este estudio constituye una limitación, creemos que pone sobre la mesa un problema relevante que probablemente sea extrapolable a otros centros de atención pediátrica y que debemos abordar con mejores estrategias para asegurar la adherencia al tratamiento y al seguimiento para poder confirmar la erradicación de este agente que tiene implicancias potencialmente graves en el largo plazo. Sería recomendable realizar en el futuro un estudio prospectivo que incluya un número mayor de pacientes para poder confirmar estos hallazgos y considerar en el análisis los factores de adherencia a tratamiento.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación hu-

mana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Proyecto Fondecyt Regular 1190456.

Referencias

1. Crowe SE. Helicobacter pylori Infection. Solomon CG, editor. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1710945> [Internet]. 2019 Mar 20 [cited 2021 Nov 9];380(12):1158-65. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1710945>
2. Curado MP, de Oliveira MM, de Araújo Fagundes M. Prevalence of Helicobacter pylori infection in Latin America and the Caribbean populations: A systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Nov 9];60:141-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31009922/>
3. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Nov 9];153(2):420-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28456631/>
4. Zabala Torres B, Lucero Y, Lagomarcino AJ, et al. Review: Prevalence and dynamics of Helicobacter pylori infection during childhood. Helicobacter [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Nov 9];22(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28643393/>
5. Lucero Y, Lagomarcino AJ, Torres JP, et al. Helicobacter pylori, clinical, laboratory, and noninvasive biomarkers suggestive of gastric damage in healthy school-aged children: A case-control study. Int J Infect Dis [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Nov 9];103:423-30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278617/>
6. O'Ryan ML, Lucero Y, Rabello M, et al. Persistent and transient Helicobacter pylori infections in early childhood. Clin Infect Dis [Internet]. 2015 Jul 15 [cited 2021 Nov 9];61(2):211-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25838286/>
7. Herrero R, Heise K, Acevedo J, et al. Regional variations in Helicobacter pylori infection, gastric atrophy and gastric cancer risk: The ENIGMA study in Chile. PLoS One [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Nov 9];15(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32898138/>
8. Jaime F, Villagrán A, Serrano C, et al. Frequency of Helicobacter pylori infection in 144 school age Chilean children. Rev Med Chil [Internet]. 2013 Oct [cited 2023 Feb 21];141(10):1249-54. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872013001000003&lng=en&nrm=iso&lng=en
9. Chmiela M, Kupcinskas J. Review: Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Nov 9];24 Suppl 1(Suppl Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31486234/>
10. Harris PR, Calderón-Guerrero OG, Vera-Chamorro JF, et al. Adaptación a la realidad de Latinoamérica de la Guía Clínica NASPGHAN/ESPGHAN 2016 sobre Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de Infección por Helicobacter pylori en Pediatría. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2020 Oct 14 [cited 2023 Feb 21];91(5):809-27. Available from: <https://www.revistachilenadepediatria.cl/index.php/rchped/article/view/2579>
11. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016). J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Nov 9];64(6):991-1003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28541262/>
12. Serrano CA, Leon MA, Palma C, et al. Helicobacter pylori-Clarithromycin Resistance in Symptomatic Pediatric Patients in a High Prevalence Country. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 Nov 9];64(3):e56-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27159208/>
13. Lucero Y, Lagomarcino AJ, Torres JP, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication therapy on clinical and laboratory biomarkers associated with gastric damage in healthy school-aged children: A randomized non-blinded trial. Helicobacter. 2021;26(6).
14. Kotileva K, Mekhael J, Salame A, et al. Eradication rate of Helicobacter Pylori infection is directly influenced by adherence to therapy in children.

- Helicobacter* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2023 Mar 18];22(4):e12383. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hel.12383>.
15. Le Thi TG, Werkstetter K, Kotilea K, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection in paediatric patients in Europe: results from the EuroPedHp Registry. *Infection* [Internet]. 2022 Nov 3 [cited 2023 Mar 18];1:1-14. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-022-01948-y>
16. Weiner N, Shaoul R. Impact of Age, Gender, and Addition of Probiotics on Treatment Success for *Helicobacter pylori* in Children. *Glob Pediatr Health* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Feb 21];2:2333794X1560779. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27335981/>
17. Parra-Sepúlveda C, Merino JS, Sáez-Carrillo K, et al. ANTIBIOTIC RESISTANCE SURVEILLANCE OF *HELICOBACTER PYLORI* AT THE BIOBIO REGION (CHILE) IN A DECADE. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2019 Nov 7 [cited 2023 Mar 18];56(4):361-6. Available from: <http://www.scielo.br/j/ag/a/zfzFs9BbwLjXPCbx6gfrfWy/?lang=en>