

La anemia como manifestación de la infección por *Helicobacter pylori*

Germán Campuzano-Maya MD¹

«El único *Helicobacter pylori* bueno, es un *Helicobacter pylori* muerto»
(D.Y. Graham, The Lancet, 1997)

Resumen: *Helicobacter pylori* es el agente causal de infección más frecuente de la especie humana, con una marcada desventaja entre los países desarrollados y los países en vía de desarrollo, donde es mucho más frecuente. Si bien la infección por *Helicobacter pylori* cursa asintomática en la mayoría de los individuos infectados también es claro que está íntimamente relacionada con enfermedades malignas del estómago como el cáncer gástrico y el linfoma MALT; y enfermedades benignas como la gastritis crónica y la úlcera péptica duodenal y gástrica. A partir del momento en que se conoció que la mucosa gástrica podía ser colonizada por una bacteria, en la literatura médica mundial indexada (PubMed) se han informado alrededor de una centena de manifestaciones extragástricas que involucran a especialidades médicas tan disímiles como la cardiología, la dermatología, la endocrinología, la ginecoobstetricia, la hematología, la neumología, la neurología, la odontología, la oftalmología, la otorrinolaringología, la pediatría, la siquiatria y vascular periférico, algunas de ellas con mayor o menor acervo probatorio de la relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y el desarrollo de la enfermedad. Esta revisión de la literatura médica mundial se centra en el análisis de la relación de la infección por *Helicobacter pylori* con las deficiencias de hierro y de vitamina B₁₂, con o sin anemia. Se presentan para ambas formas de anemia, una visión general del problema, las evidencias de la asociación de cada una de ellas con la infección por *Helicobacter pylori*, la fisiopatología y el manejo en la era poshelicobacter.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, deficiencia de hierro, deficiencia de vitamina B₁₂, anemia perniciosa, anemia ferropénica, prueba de aliento ¹³C-urea.

Abstract: *Helicobacter pylori* is the most common causative agent of human infection, with a marked disadvantage between developed and developing countries. Although *Helicobacter pylori* infection is asymptomatic in majority of individuals infected, it is also clear their close relation with malignant diseases of the stomach as gastric cancer and gastric MALT lymphoma; and benign diseases such as chronic gastritis and duodenal and gastric peptic ulcer. Since the moment that was known that the gastric mucosa can be colonized by bacteria, it has been informed about a hundred extragastric events in the indexed world medical literature (PubMed), that involves medical specialties as diverse as cardiology, dermatology, endocrinology, obstetrics and gynecology, hematology, pulmonology, neurology, dentistry, ophthalmology, otolaryngology, pediatrics, psychiatry, and peripheral vascular. Some of these

¹Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente Ad Honorem, Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Coordinador Grupo de investigación en Patología Clínica. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia. Carrera 43 c N° 5-33, Medellín-Colombia. Correo:gc@lch.co

Conflicto de intereses: El autor declara que no tiene conflicto de intereses
Medicina & Laboratorio 2014; 20: 111-134

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 103. Editora Médica Colombiana S.A., 2014[©]

Recibido el 12 de abril de 2014; aceptado el 30 de abril de 2014

with varying proofs of relation between *Helicobacter pylori* infection and disease development. This review was focuses on the analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* infection with the iron and vitamin B12 deficiencies, with or without anemia. The information is presented for both forms of anemia, the problem overview, evidence of the association with *Helicobacter pylori* infection, the pathophysiology and management in poshelicobacter era.

Key words: *Helicobacter pylori*, iron deficiency, vitamin B₁₂ deficiency, pernicious anemia, iron-deficiency anemia, urea breath test (¹³C-urea).

Campuzano-Maya G. La anemia como manifestación de la infección por *Helicobacter pylori*. *Medicina & Laboratorio* 2014; 20: 111-134.

H*elicobacter pylori*, al estar presente en más del 50% de los estómagos de la población mundial, se constituye como el agente causal de infección más frecuente de la especie humana [1], con una marcada diferencia entre los países desarrollados, donde la prevalencia oscila entre el 30% y el 50%, y los países en vía de desarrollo, donde oscila entre el 80% y el 90% [2]. La prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en Colombia es una de las más altas del mundo; en Medellín, el 61% de los niños menores de 12 años [3] y entre el 77% [4] y el 92% [5] de los adultos están infectados, valores que son muy similares a los informados en la mayoría de los países latinoamericanos [4].

A partir de 1983, cuando se descubrió que el estómago podía ser colonizado por bacterias [6], se ha acumulado suficiente evidencia para considerar que *Helicobacter pylori* es un patógeno íntimamente relacionado con enfermedades malignas del estómago, entre las cuales se incluyen el cáncer gástrico [7], el linfoma tipo MALT [8] y el mieloma múltiple gástrico [9] y enfermedades benignas del estómago, entre las cuales se encuentran la dispepsia [10] y la gastritis crónica [6], la enfermedad de Ménétrier [11], la úlcera péptica duodenal [12, 13] y la úlcera péptica gástrica [12, 13]. En el curso de los últimos treinta años, que han transcurrido desde su descubrimiento [6], se han informado en la literatura médica mundial (PubMed) alrededor de un centenar de enfermedades extragástricas y extradigestivas que involucran especialidades médicas tan disímiles como la cardiología, la dermatología, la endocrinología, la ginecoobstetricia, la hematología, la neumología, la neurología, la odontología, la oftalmología, la otorrinolaringología, la pediatría, la siquiatria y vascular periférico, con mayor o menor acervo probatorio de la relación, en donde muchas veces la erradicación de la infección es el punto de partida del manejo de la enfermedad de base [14-23], que serán analizadas en un próximo módulo.

Además de lo anterior, en 1994, la Organización Mundial de la Salud reconoció la infección por *Helicobacter pylori* como un carcinógeno tipo I [24], el grado más alto de potencial carcinogénico, equiparándola, por ejemplo, con la asociación entre el hábito de fumar y el cáncer de pulmón. En 2003, esta misma Organización incluyó la infección por *Helicobacter pylori* en la Clasificación Internacional de Enfermedades ICD-10 (del inglés *International Classification of Diseases*) [25], reconociéndola como una enfermedad, similar a estar infectado por *Treponema pallidum* o por el virus de la inmunodeficiencia humana, lo que significa que en todos los casos en que esté presente requiere intervención médica. Japón, reconoció la infección por *Helicobacter pylori* como una enfermedad, siendo el primer país en hacerlo a nivel mundial, lo que implica que en todos los casos, independientemente de si se encuentra o no sintomática, debe ser erradicada [26]. De ahí la pertinencia del aforismo de Graham, uno de los autores más re-

conocidos en el estudio de la infección por *Helicobacter pylori* y las enfermedades relacionadas con esta bacteria: «el único *Helicobacter pylori* bueno, es un *Helicobacter pylori* muerto» [27].

El objetivo de este módulo, basado en una amplia revisión bibliográfica y la experiencia del autor por más de quince años, es presentar a la comunidad médica, para la deficiencia de hierro y la deficiencia de vitamina B₁₂, una visión general del problema, las evidencias de la asociación de cada una de ellas con la infección por *Helicobacter pylori*, la fisiopatología y el manejo en la era poshelicobacter, acordes con la epidemiología de la deficiencia de hierro y de la vitamina B₁₂, máxime cuando ambas anemias han sido incluidas en todas las guías y consensos de manejo de la infección por *Helicobacter pylori* [28] y que la infección por *Helicobacter pylori* en el medio es de altísima prevalencia [4], así como también lo es la deficiencia de hierro y la deficiencia de vitamina B₁₂.

Deficiencia de hierro

La deficiencia de hierro, con o sin anemia (*anemia sine anemia*), es un grave problema de salud pública si se tiene en cuenta que afecta a una cuarta parte de la población mundial, con más de 2.000 millones de individuos deficientes según la Organización Mundial de la Salud, y lo más importante, que afecta mayoritariamente a poblaciones más vulnerables, como los niños y las mujeres en edad gestacional [29]. La deficiencia de hierro, con anemia o sin anemia, se asocia con mayor morbilidad, que se expresa por aumento de la susceptibilidad a las infecciones, disminución en la productividad laboral y retraso en el desarrollo físico y cognitivo, entre otros [30]. La deficiencia de hierro y la anemia por deficiencia de hierro en Colombia es grave como lo muestra la «Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010» [31], que se especifica en la **tabla 1**.

Ante todo es importante recordar que la deficiencia de hierro es un proceso crónico, de instalación lenta, en donde el desequilibrio del hierro puede tardar varios años en establecerse y manifestarse clínicamente o a través de los parámetros del hemograma,

Tabla 1. Prevalencia de deficiencia de hierro y anemia por deficiencia de hierro en la población colombiana por género y edad de acuerdo con la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010 [31]

Población	Edad (años)	Deficiencia de hierro (%)	Anemia por deficiencia de hierro (%)
Niños	0		
	1	23,7	31,4
	2	12,3	16,8
	3	6,0	8,5
	4	5,5	2,2
	5	3,5	5,5
	6	3,4	2,1
	7	5,0	18,5
	8	1,9	5,3
	9	2,3	3,7
	10	4,0	5,1
	11	2,9	8,1
Mujeres no gestantes	12	4,7	17,6
	13-17	14,9	42,1
	18-29	15,8	43,8
Mujeres gestantes	30-49	20,3	61,7
	13-17	34,9	53,0
	18-29	39,4	59,3
Jóvenes*	30-49	32,0	53,4
	13-17	*	42,1

* La encuesta carece de esta información y del resto de los hombres.

como alteraciones morfológicas de los eritrocitos o anemia, de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud [29]. En el caso de la deficiencia de hierro se establecen tres estadios [32]:

- Estadio I: deficiencia de hierro prelatente, cuando la ferritina sérica está entre 12 y 30 $\mu\text{g/L}$;
- Estadio II: deficiencia de hierro latente, cuando la ferritina sérica está por debajo de 12 $\mu\text{g/L}$; y,
- Estadio III: anemia por deficiencia de hierro, cuando además de tener disminuidos (estadio I) o agotados (estadio II) los niveles de hierro de depósito (determinados por la ferritina sérica), se presenta anemia.

Helicobacter pylori y deficiencia de hierro

La asociación de *Helicobacter pylori* con la deficiencia de hierro fue descrita por vez primera por Blecker y colaboradores, en 1991, en Bélgica, cuando describieron el caso de un joven de 15 años con anemia por deficiencia de hierro secundaria a una gastritis hemorrágica crónica activa, positiva para *Helicobacter pylori*, sin manifestaciones gastrointestinales previas, en quien los parámetros hematológicos y la ferrocínica se normalizaron tras la erradicación de la infección, sin que fuese necesario administrar tratamiento suplementario de hierro [33]. Dos años más tarde, Bruel y colaboradores, en 1993, en Francia, describieron un segundo caso de anemia (hemoglobina 5,6 g/dL) ferropénica en un niño de 11 años que se manifestó por una hemorragia digestiva alta, al cual se le documentó la infección por *Helicobacter pylori*, posiblemente relacionado con la etiología de esta anemia. Su anemia se resolvió tras la erradicación de la infección, sin necesidad de tratamiento suplementario de hierro [34]. En el mismo año, Dufour y colaboradores, en Italia, presentaron el caso de un niño de siete años con diagnóstico de anemia (hemoglobina 5,1 g/dL) por deficiencia de hierro refractaria al tratamiento con hierro oral, a quien se le documentó la presencia de *Helicobacter pylori*. Como en los casos que le precedieron, asintomático desde el punto de vista de manifestaciones gastrointestinales, se le erradicó la infección, sin tratamiento suplementario de hierro, encontrándose que los parámetros hematológicos se normalizaron seis meses después (hemoglobina 13 g/dL) [35].

A partir de estos primeros informes dados en los cuales la deficiencia de hierro desapareció tras la erradicación del *Helicobacter pylori* [33-35], a finales del siglo pasado, en la literatura médica mundial, se publicaron nuevos casos aislados [36-40] y las primeras series que mostraron la asociación de *Helicobacter pylori* con la deficiencia de hierro y la anemia por deficiencia de hierro [37, 41, 42]. Con el tiempo, especialmente en la primera década del siglo XXI, aparecieron la mayoría de las series que hacen parte de los cinco meta-análisis que sustentan la asociación de *Helicobacter pylori* con la deficiencia de hierro y la resolución de la enfermedad tras la erradicación de la infección [43-47], en niños [48-57], en hombres y mujeres púberes [58, 59], en mujeres prepúberes [60], en hombres y mujeres adultos, [37, 42, 61-72], en adultos mayores [73], en mujeres gestantes [60] y en mujeres no gestantes [74], que además han permitido dar soporte científico a los diferentes consensos y guías de manejo de *Helicobacter pylori* para incorporar la deficiencia de hierro como una indicación de estudio y erradicación de la bacteria [26, 75-83].

Fisiopatología de la deficiencia de hierro por *Helicobacter pylori*

El mecanismo o los mecanismos fisiopatológicos por medio del cual o de los cuales *Helicobacter pylori* se relaciona con la etiología de la deficiencia de hierro, con o sin anemia, no está plenamente aclarada y en la comunidad científica quedan más preguntas que respuestas. A continuación se enunciarán las posibles explicaciones que se han propuesto para esclarecer la asociación de *Helicobacter pylori* con la deficiencia de hierro. Aún no se conoce por qué en unos pacientes se presenta esta asociación y por qué en otros no se encuentra, se describe otra asociación o la infección cursa asintomática, como usualmente sucede en la mayoría de los casos [84].

En la última década se ha relacionado a *Helicobacter pylori* con la deficiencia de hierro a través de la hepcidina, recientemente descubierta [85]. La hepcidina, una hormona de origen hepático, que regula la absorción del hierro a nivel del enterocito en el intestino delgado y la liberación del hierro del depósito de los macrófagos del sistema retículo endotelial [86]. La hepcidina se eleva, como un reactante de fase aguda que es, en respuesta a la inflamación que se produce en la mucosa gástrica, dando como resultado lo que en la clínica se conoce como «anemia por inflamación crónica» [87-89]. Estudios preliminares muestran que la hepcidina sérica se encuentra elevada en los pacientes infectados por *Helicobacter pylori* [89] y que estos niveles se normalizan tras la erradicación de la infección [90], lo que permite que el hierro se absorba en los enterocitos y se libere de los macrófagos del sistema retículo endotelial, sitio donde se encuentra atrapado.

Otras posibles causas del desequilibrio de hierro en los pacientes infectados por *Helicobacter pylori* están representadas por la gastritis crónica que se presenta en todos los individuos infectados [84], la cual puede generar sangrado al transformarse en gastritis erosiva [91], sobre todo en pacientes con úlcera péptica sangrante, duodenal o gástrica [92, 93] y en pacientes que toman crónicamente antiinflamatorios no esteroideos o AINES (NSAID, del inglés *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug*), incluida la aspirina [94-97]. Otros mecanismos, similares a los que poseen otras bacterias, que se han postulado para explicar la deficiencia del hierro en pacientes infectados por *Helicobacter pylori* están relacionados con los cambios de la fisiología gástrica, en particular en el pH y con la aclorhidria, ya que se reducen significativamente la solubilidad del hierro inorgánico y por lo tanto su absorción intestinal [37].

Además, algunas cepas de alta virulencia, como las cepas de *Helicobacter pylori* con el gen A asociado con la citotoxina (CagA, del inglés *Cytotoxin-associated gene A*) y la citotoxina A vacuolizante (VacA, del inglés *Vacuolating cytotoxin A*), que actúan por mecanismos de mimetismo molecular, son más proclives a desarrollar o a magnificar la deficiencia del hierro en pacientes infectados con estas, en comparación con pacientes infectados por otras cepas no portadoras de estos genes [68, 98-100]. Esta situación podría explicar las diferencias tan marcadas de una región a otra y las grandes discrepancias que se observan en los diferentes trabajos que abordan el tema.

Manejo de la deficiencia de hierro en la era poshelicobacter

Helicobacter pylori no es la única causa de deficiencia de hierro y la incorporación en los consensos y guías de manejo de *Helicobacter pylori* como una indicación para «buscar y erradi-

car»[26, 75-83], no sustituye el adecuado estudio de las causas más frecuentes de la misma, situaciones que son particulares para cada región, tanto por la prevalencia de la deficiencia de hierro como de la infección por *Helicobacter pylori*, lo cual hace que el problema sea diferente de un lado a otro. Gracias a más de 250 estudios disponibles en la literatura mundial, que tratan de aclarar los diferentes aspectos de la asociación de *Helicobacter pylori* con el desarrollo de la deficiencia de hierro, hoy se dispone de cinco metanálisis que han demostrado el peso de la infección por *Helicobacter pylori* en el desarrollo de la deficiencia de hierro y que la erradicación de la bacteria mejora los parámetros hematológicos alterados y la ferrocínica [43-47], lo que ha permitido a la comunidad científica, en particular a los consensos y guías de manejo de la infección por *Helicobacter pylori*, incorporar la deficiencia de hierro como una indicación para «buscar y erradicar» la infección por *Helicobacter pylori*, cuando se encuentra presente, tanto en adultos como en niños [26, 75-83].

En la figura 1 se muestra la evolución de una paciente con anemia ferropénica refractaria de más de diez años que se resolvió tras la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* detectada mediante una prueba de aliento con ^{13}C -urea, sin necesidad de terapia suplementaria de hierro.

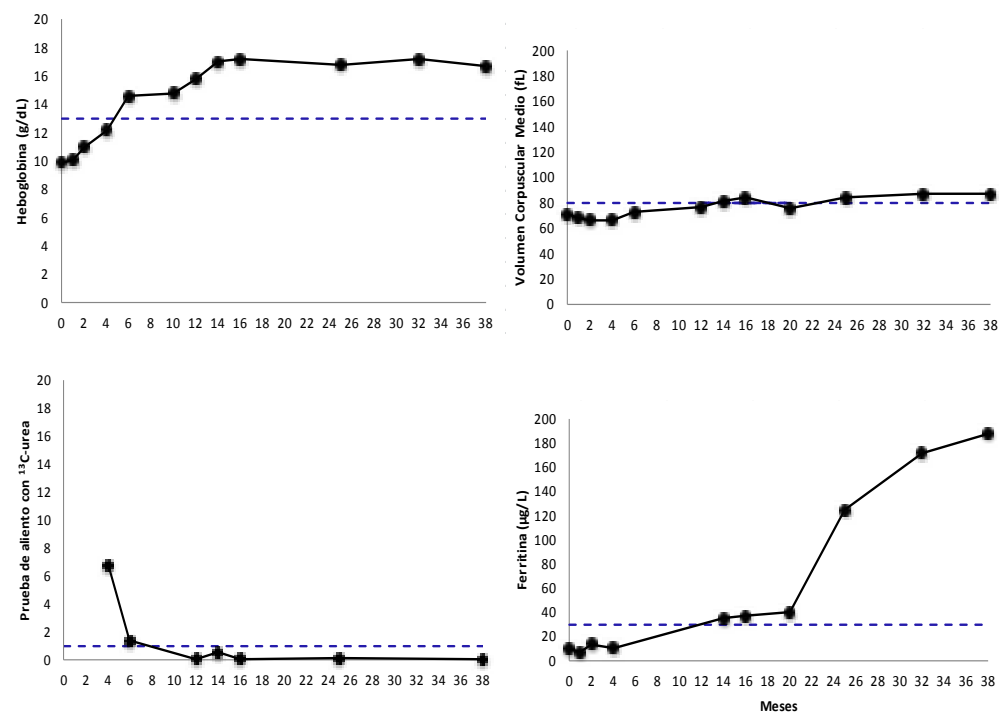


Figura 1. Mujer de 37 años con cuadro de anemia ferropénica refractaria de más de 10 años de evolución. Cuadro clínico caracterizado por astenia, adinamia, pica por hielo (pagofagia), caída del cabello y fragilidad de las uñas. Al examen físico se evidencian palidez mucocutánea generalizada, frecuencia cardíaca de 85 por minuto, glositis atrófica, uñas frágiles, sin masas ni organomegalias. Los hallazgos positivos en el laboratorio fueron: hemoglobina 9,8 g/dL, volumen corpuscular medio 72 fL, prueba de aliento ^{13}C -urea $6,5 \delta^{13}\text{CO}_2$, ferritina 5 $\mu\text{g/dL}$.

Deficiencia de vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂, también conocida como cobalamina, es necesaria como una coenzima para el metabolismo de varios aminoácidos entre los cuales se encuentran la metionina, la treonina y la valina, y para la transformación del metil-tetrahidrofolato a tetrahidrofolato, necesarios para la síntesis del ADN [101]. La vitamina B₁₂ la producen los mamíferos y dependen de los productos de origen animal para su suministro [101]. La deficiencia de vitamina B₁₂ se define en términos de los valores séricos de vitamina B₁₂ y la homocisteína, el ácido metilmalónico y la holotranscobalamina, componentes de la vía metabólica de la vitamina B₁₂ [102]. El diagnóstico de deficiencia de vitamina B₁₂ se establece de acuerdo con los siguientes criterios:

- La vitamina B₁₂ sérica < 200 pg/mL (< 150 pmol/L) con manifestaciones clínicas o alteraciones hematológicas relacionadas con la deficiencia de vitamina B₁₂;
- La vitamina B₁₂ sérica < 200 pg/mL (< 150 pmol/L), medida en dos ocasiones separadas;
- La vitamina B₁₂ < 200 pg/mL (< 150 pmol/L) y homocisteína en suero > 13 mmol/L o de ácido metilmalónico en orina > 0,4 mmol/L (en la ausencia de falla renal, deficiencia de ácido fólico y deficiencia de vitamina B₆); y,
- Los niveles séricos de holotranscobalamina < 35 pmol/L [103].

Ante todo, como en el caso de la deficiencia de hierro, es importante recordar que la deficiencia de vitamina B₁₂ es un proceso crónico, de instalación muy lenta, en donde el desequilibrio de la vitamina B₁₂ puede tardar varios años en establecerse y manifestarse clínicamente o a través de los parámetros del hemograma, como alteraciones morfológicas de los eritrocitos o anemia, de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud [29]. Igual a la clasificación de la deficiencia de hierro, en el caso de la deficiencia de vitamina B₁₂ se establecen claramente cuatro estadios [104]:

- Estadio I: disminución de los niveles de vitamina B₁₂ en sangre;
- Estadio II: baja concentración de vitamina B₁₂ en las células y anomalías metabólicas;
- Estadio III: aumento de los niveles de homocisteína y ácido metilmalónico y disminución en la síntesis del ADN, con la aparición de síntomas neuropsiquiátricos; y,
- Estadio IV: anemia megaloblástica.

La prevalencia de la deficiencia de vitamina B₁₂ es muy variable, lo que representa un grave problema de salud pública, dependiendo de la edad y de las poblaciones analizadas. Los estudios epidemiológicos muestran que en la población general de los países industrializados, la deficiencia de vitamina B₁₂ tiene una prevalencia de alrededor de 20%, que puede variar entre el 5% y el 60%, dependiendo de la definición de la deficiencia de vitamina B₁₂ utilizada [102, 103]. Desde hace años se conoce que la prevalencia de la deficiencia de vitamina B₁₂, expresada como anemia perniciosa, es mayor en los países latinoamericanos que en el resto del mundo, además de presentarse en personas más jóvenes [105], cuando en el resto del mundo es una enfermedad relacionada con la edad avanzada [106]. La deficiencia de vitamina B₁₂ y la anemia por deficiencia de vitamina B₁₂ en Colombia es grave como lo muestra la «Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010» [31], que se muestra en la tabla 2.

La deficiencia de vitamina B₁₂, además de que está íntimamente relacionada con la etiología de la anemia perniciosa [107], la degeneración combinada subaguda [108] y el cáncer gástrico [7], está relacionada, vía homocisteína, con enfermedades tan disímiles como la enfermedad de Alzheimer [109, 110], la demencia [111, 112], la depresión [113], el infarto cerebral [114, 115], el embolismo pulmonar [116], el infarto agudo de miocardio y la enfermedad coronaria del corazón [117], entre otras manifestaciones.

Helicobacter pylori y deficiencia de la vitamina B₁₂

La posibilidad de que la anemia perniciosa, más que la deficiencia de vitamina B₁₂ estuviese asociada con *Helicobacter pylori* fue la primera relación extragástrica postulada por O'Connor y sus colaboradores en el seno de la comunidad científica, en 1984 [118], un año después de que Warren y Marshall informaran que el estómago podía ser colonizado por esta bacteria [6]. A pesar de este prematuro interés, la asociación ha sido difícil de sustentar y, más bien, ha sido negada por otros [119, 120]. En 1991, Fong y sus colaboradores, llevaron a cabo lo que sería el primer estudio bien fundamentado para aclarar la posible asociación de la anemia perniciosa y la infección por *Helicobacter pylori*, luego del cual concluyen que «los pacientes con anemia perniciosa están protegidos de ser infectados por *Helicobacter pylori*», y que «*Helicobacter pylori* no coloniza pasivamente la mucosa inflamada» [121]. No obstante, lo anterior tiene una explicación: la mayoría de los pacientes con anemia perniciosa han pasado por un período muy largo de eventos inmunológicos, incluidos los que los han llevado a tener una gastritis atrófica de origen inmunológico, y para el momento del análisis *Helicobacter pylori* ya no está presente en la cavidad gástrica y por tanto los anticuerpos contra la bacteria han desaparecido o disminuido significativamente.

Desde muchos años antes de que se comprobase la asociación de *Helicobacter pylori* con el cáncer de estómago, ya era ampliamente reconocido por la comunidad científica que la anemia perniciosa estaba íntimamente relacionada con la posibilidad de desarrollar un cáncer de

Tabla 2. Prevalencia de deficiencia de vitamina B₁₂ y anemia por deficiencia de vitamina B₁₂ en la población colombiana por género y edad de acuerdo con la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010 [31]

Población	Edad (años)	Agotamiento de vitamina B ₁₂ (%)	Anemia por deficiencia de vitamina B ₁₂ (%)
Niños	0		
	1		
	2		
	3		
	4		
	5	13,6	
	6	16,8	
	7	13,8	
	8	16,1	2,7
	9	19,0	
	10	18,1	4,8
	11	23,5	3,5
Mujeres no gestantes	13-17		
	18-29		
	30-49		
Mujeres gestantes	13-17	39,4	18,4
	18-29	42,3	18,1
	30-49	39,5	20,2

* La encuesta no tiene valores para la vitamina B₁₂ en hombres

estómago [122-125]. Esta asociación fue recientemente verificada por Vanella y sus colaboradores tras una revisión sistemática y un metanálisis donde demostraron que el riesgo relativo de desarrollar un cáncer gástrico en pacientes con anemia perniciosa (deficiencia de vitamina B₁₂) es de 6,8 (intervalo de confianza 95%: 2,6 - 18,1) [126].

Fisiopatología de la deficiencia de vitamina B₁₂

El mecanismo o los mecanismos fisiopatológicos por medio del cual o de los cuales, *Helicobacter pylori* se relaciona con la etiología de la deficiencia de vitamina B₁₂ no está o están plenamente aclarados, y en la comunidad científica quedan más preguntas que respuestas. A continuación se enunciarán las posibles explicaciones que se han propuesto para esclarecer la asociación de *Helicobacter pylori* con la deficiencia de vitamina B₁₂. Aún no se conoce por qué en unos pacientes se presenta la asociación propuesta y por qué en otros pacientes no se encuentra, existe otra asociación o la infección cursa asintomática, como usualmente sucede en la mayoría de los casos [84].

La deficiencia de vitamina B₁₂ se produce como resultado de la producción de anticuerpos contra las células parietales del estómago y contra el factor intrínseco, generando aclorhidria, disminución del pepsinógeno I y de la gastrina, dando un cuadro histológico de gastritis crónica tipo A o autoinmune [107]. La ausencia del factor intrínseco, que se presenta como resultado de estos cambios en la mucosa gástrica, reduce la absorción y el transporte de la vitamina B₁₂ procedente de la dieta. La gastritis crónica atrófica, inducida inmunológicamente, evoluciona en un periodo de 10 a 30 años hasta llegar a una atrofia gástrica y al desarrollo de la anemia perniciosa, en la medida que se agotan los depósitos de la vitamina B₁₂ [107]. La deficiencia de vitamina B₁₂, paralela al desarrollo de la anemia perniciosa, causa neuropatía periférica y lesiones en las columnas posteriores y laterales del cordón espinal, lo que se conoce como degeneración combinada subaguda, la cual progresa con desmielinización, degeneración axial y eventualmente muerte neural [107]. A pesar de lo anterior, y que aún no se han aclarado los aspectos que permitan establecer plenamente la asociación etiológica de la infección por *Helicobacter pylori* con la deficiencia de vitamina B₁₂, en la literatura médica mundial cada vez hay más trabajos que apuntan a que esta asociación es una realidad [127-129].

Una reciente revisión sistemática y un metanálisis que evaluó la asociación entre *Helicobacter pylori* y los niveles de vitamina B₁₂ en diecisiete estudios, que incluyeron 2.454 pacientes, demostró que los niveles de vitamina B₁₂ eran significativamente menores en los individuos infectados por *Helicobacter pylori* que en los individuos libres de la infección y que la erradicación de la infección en los pacientes infectados mostraba un aumento estadísticamente significativo de los niveles de vitamina B₁₂ tras el tratamiento de eliminación [130], argumentos que han permitido incluir la deficiencia de vitamina B₁₂ en los últimos consensos de manejo de la infección por *Helicobacter pylori*, con indicación de «buscar y erradicar», como recientemente ya lo han hecho el Consenso de Maastricht IV/Florenza [80] y la III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori* [82]. Igualmente, Marino y sus colaboradores, en Brasil, demostraron que los pacientes infectados por *Helicobacter pylori* disminuían los niveles séricos de vitamina B₁₂ y aumentaban los niveles séricos de homocisteína y que estos analitos se normalizaban tras la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* con aumento de la vitamina B₁₂ y disminución de la homocisteína luego de seis a doce meses de seguimiento [131].

Manejo de la deficiencia de vitamina B₁₂ en la era poshelicobacter

Helicobacter pylori no es la única causa de deficiencia de vitamina B₁₂ y su incorporación en los consensos y guías de manejo de *Helicobacter pylori* como una indicación para «buscar y erradicar», no sustituye el adecuado estudio de otras etiologías de la misma, situaciones que son particulares para cada región, tanto por la prevalencia de la deficiencia de vitamina B₁₂ como de la infección por *Helicobacter pylori*, lo cual hace que el problema sea diferente de un lado a otro. De acuerdo con lo anterior, en todos los casos en donde se detecte deficiencia de vitamina B₁₂ es mandatorio estudiar la presencia de *Helicobacter pylori* y erradicarlo en caso de que sea positivo, como lo acaban de recomendar el Consenso de Maastricht IV/Florenia [80] y la III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori* [80, 82].

En la figura 2 se presenta la evolución de una paciente con deficiencia de vitamina B₁₂ que se resolvió tras la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* detectada mediante una prueba de aliento con ¹³C-urea, sin necesidad de terapia suplementaria de vitamina B₁₂.

Conexión de la deficiencia de hierro con la deficiencia de vitamina B₁₂ (anemia perniciososa)

Desde mucho antes de que se conociese que el estómago podía ser colonizado por bacterias [6] y que la etiología de la anemia perniciososa y de la deficiencia de vitamina B₁₂ podría ser de tipo infeccioso [131], se conocía la asociación de la deficiencia de hierro con el desarrollo de anticuerpos y gastritis atrófica, y su migración a la anemia perniciososa [132, 133], sin que hasta ese momento se tuviese una explicación coherente para esta asociación.

A pesar de que la gastritis atrófica está fuertemente asociada con la deficiencia de hierro [44, 45, 134-136], una relación causal puede ser objeto de debate. En los pacientes con deficiencia de hierro se ha encontrado que hasta un 60% de ellos tienen anticuerpos contra las células parietales gástricas [137]. La mayor parte del hierro de la dieta se ingiere en la forma férrica que para ser absorbida, debe transformarse en la forma ferrosa. Esta reducción química requiere la presencia de ácido ascórbico en el estómago y un pH ácido intragástrico, condición que se ve comprometida en la gastritis atrófica, todo lo cual lleva a una mala absorción del hierro [138]. Asimismo, la secreción de ácido gástrico es crítica para la solubilización y reducción del hierro en los alimentos y así facilitar la absorción normal del hierro.

La infección por *Helicobacter pylori* puede llevar a la alteración del pH gástrico y de la mucosa gástrica, convirtiéndose en un factor elemental en el desarrollo de la anemia por deficiencia de hierro [135]. De la misma manera, estas alteraciones pueden desencadenar una gastritis atrófica autoinmune, condición que progresa desde una inflamación crónica leve del corpus gástrico hasta una etapa avanzada asociada con una forma grave de anemia por deficiencia de vitamina B₁₂ conocida como anemia perniciososa [139, 140].

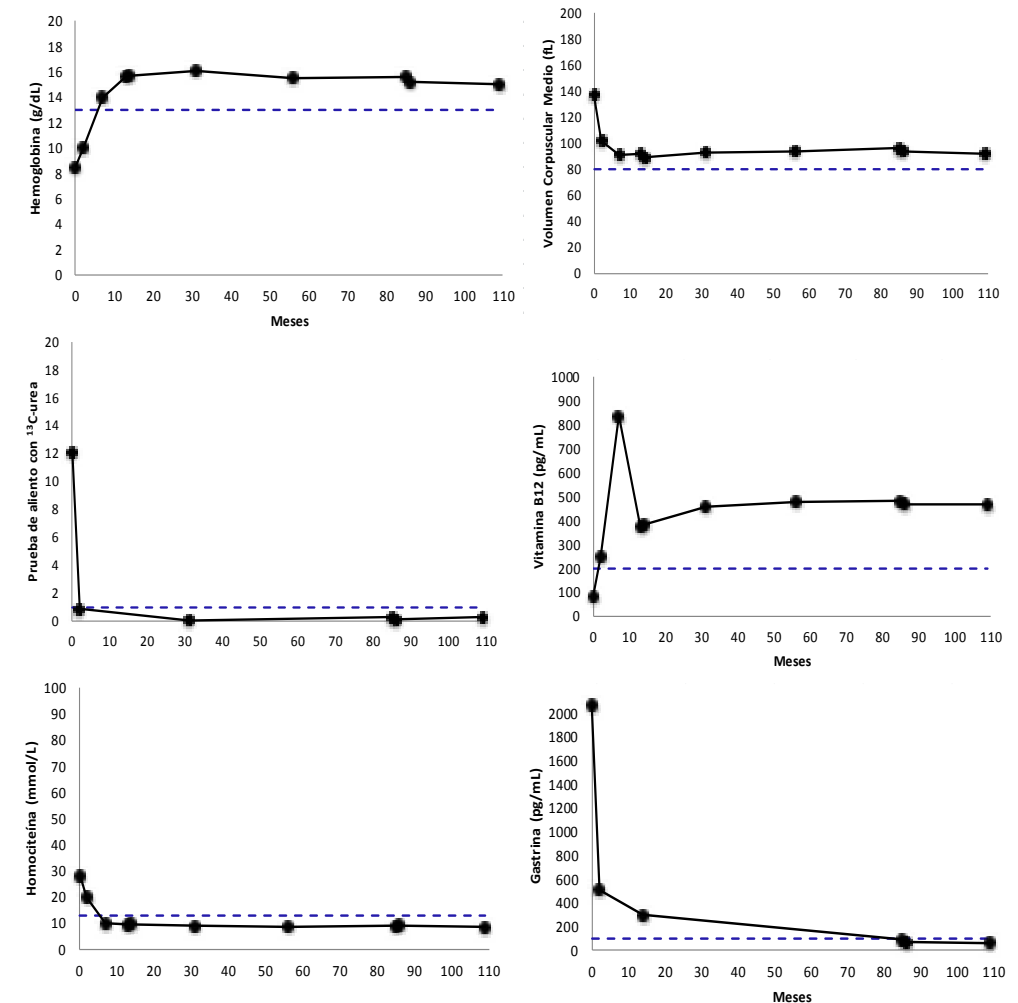


Figura 2. Mujer de 43 años con deficiencia severa de vitamina B₁₂. Cuadro clínico caracterizado por astenia, adinamia, trastornos moderados de la personalidad. Al examen físico se evidencia palidez mucocutánea generalizada de predominio, frecuencia cardíaca de 93 por minuto, glositis atrófica severa, sin masas ni organomegalias. Los hallazgos positivos en el laboratorio fueron: hemoglobina 8,0 gm/dl, volumen corpuscular medio 140 fL, prueba de aliento ¹³C-urea 12 δ¹³CO₂, vitamina B₁₂ 80 pg/mL, homocisteína 30 mmol/L, gastrina 2.000 pg/mL.

La gastritis atrófica se ha reconocido como una anomalía fundamental en el desarrollo de la anemia perniciososa, entidad en la cual hasta el 85% de los pacientes tiene anticuerpos contra las células parietales gástricas, hallazgo que a su vez está asociado con la inhibición en la producción de factor intrínseco [141]. La disminución o la desaparición de las células parietales llevan a la reducción en la producción o ausencia de ácido clorhídrico (hipoclorhidria o aclorhidria) y a la pérdida en la producción del factor intrínseco [140]. El suero de pacientes con gastritis autoinmune se caracteriza generalmente por la presencia de auto-anticuerpos reactivos a la proteína ATPasa de hidrogeniones y potasio gástrica, conocida como bomba H⁺/K⁺ ATPasa lo que conduce a una disminución en la acidez del estómago, y en menor medida, reactivos al factor intrínseco, lo que

evita su unión a la vitamina B₁₂ por la asociación a estos autoanticuerpos [140-142]. El fracaso resultante de la producción o función del factor intrínseco impide la absorción normal de vitamina B₁₂, que con los años dará lugar al agotamiento de las reservas y al desarrollo de la anemia perniciosa.

En la **figura 3** se muestra la interrelación de la deficiencia de hierro con la deficiencia de vitamina B₁₂ [143].

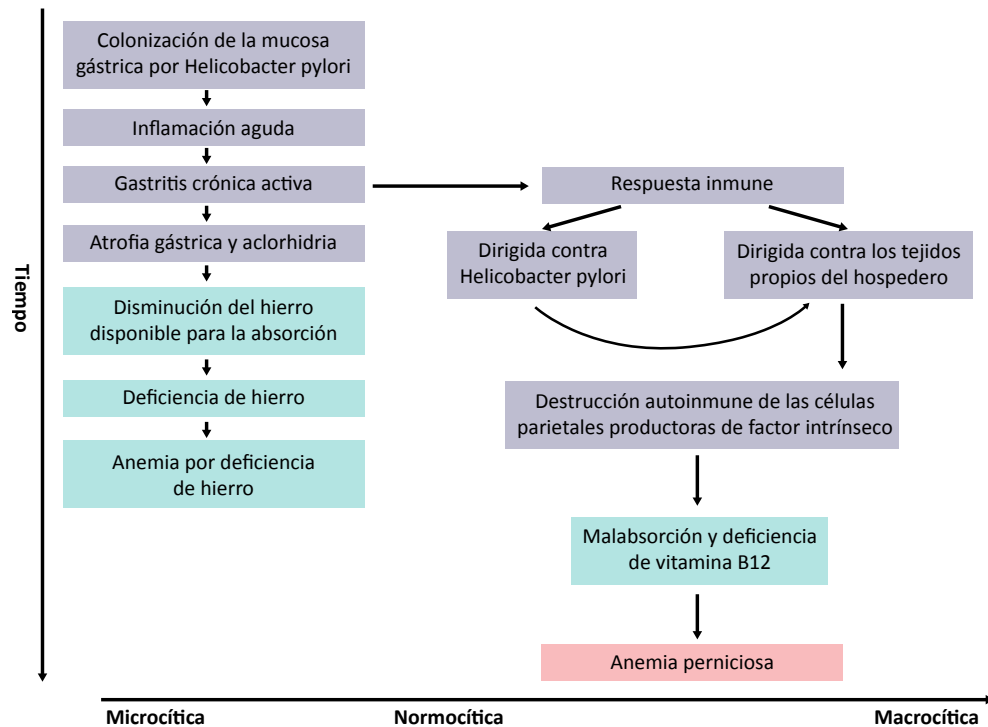


Figura 3. Interrelación de la deficiencia de hierro con la deficiencia de vitamina B₁₂. Tomado, y modificado, con autorización, de Green R. Protean *H pylori*: Perhaps «pernicious» too? Blood 2006; 107: 1247 [143].

Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*

El diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* se puede hacer por métodos invasivos, como la endoscopia digestiva alta que aparte de ser invasiva, costosa, molesta y no estar disponible en todas partes [144], no se encuentra exenta de complicaciones, algunas de extrema gravedad [145, 146], y por métodos no invasivos, los cuales no requieren endoscopia y se basan en algunas características de la bacterias o de reconocimiento de estas, como la producción de anticuerpos específicos detectados por serología [147], la capacidad de la bacteria para hidrolizar la urea que se determina por la prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 (¹³C-urea) [148] y la detección de antígenos de *Helicobacter pylori* en la materia fecal [149]. A su vez, estos métodos no invasivos se subdividen en dos grupos: los activos, que como la prue-

ba de aliento con ¹³C-urea y el antígeno de *Helicobacter pylori* en materia fecal, indican que la bacteria está presente; y, los pasivos, que como la serología, proveen evidencia de exposición previa a *Helicobacter pylori*, pero no indican que la infección esté presente o activa [150] y en consecuencia su utilidad clínica es muy limitada [151].

De todas las pruebas no invasivas para detectar la infección por *Helicobacter pylori* la mejor opción es la prueba de aliento con ¹³C-urea. En los siguientes subtítulos se analizará el papel de la prueba de aliento ¹³C-urea en el diagnóstico y manejo de la infección por *Helicobacter pylori* como herramienta en estudio y seguimiento de los pacientes infectados por *Helicobacter pylori*.

La prueba de aliento con ¹³C-urea en el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*

La prueba de aliento con ¹³C-urea es el estándar de oro de las pruebas no invasivas en el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* sobre todo en los casos de sospecha de la infección donde la endoscopia digestiva alta no está indicada [75, 152] y en particular en donde la prevalencia de *Helicobacter pylori* es alta y los esquemas de “buscar y tratar” han demostrado ser costo-eficientes [153, 154].

La prueba de aliento con ¹³C-urea tiene un excelente comportamiento analítico con sensibilidad y especificidad superiores al 95% en la mayoría de los estudios [155] y no es difícil que sean del 100% [156-168], constituyéndose de esta manera en la prueba de elección por la Sociedad Americana de Gastroenterología [152] y el Consenso de Maastricht I [169], el Consenso de Maastricht II [170], el Consenso de Maastricht III [75] y el Consenso de Maastricht IV/Florenia [80] para el diagnóstico y manejo de la infección por *Helicobacter pylori* cuando no está indicada la endoscopia digestiva alta o no es necesaria la observación endoscópica del estómago [152, 155].

La prueba de aliento con ¹³C-urea en la evaluación postratamiento

La prueba de aliento con ¹³C-urea, cuatro a ocho semanas después de haber terminado el tratamiento de erradicación, independiente del método con el cual se haya hecho el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*, es la prueba de elección en la evaluación del tratamiento [152, 155], como recientemente lo ratificó el Consenso de Maastricht III [75]. En la **figura 4** se esquematiza el manejo de la prueba de aliento con ¹³C-urea en el seguimiento posterradicación de la infección por *Helicobacter pylori* [171].

La prueba de aliento con ¹³C-urea como prueba de tamizaje

Una de las indicaciones más importantes de la prueba de aliento con ¹³C-urea es la posibilidad de utilizarla como prueba de tamizaje en estudios epidemiológicos, como exitosamente se ha usado en la mayoría de los estudios de este tipo realizados en el medio [4, 172-174].

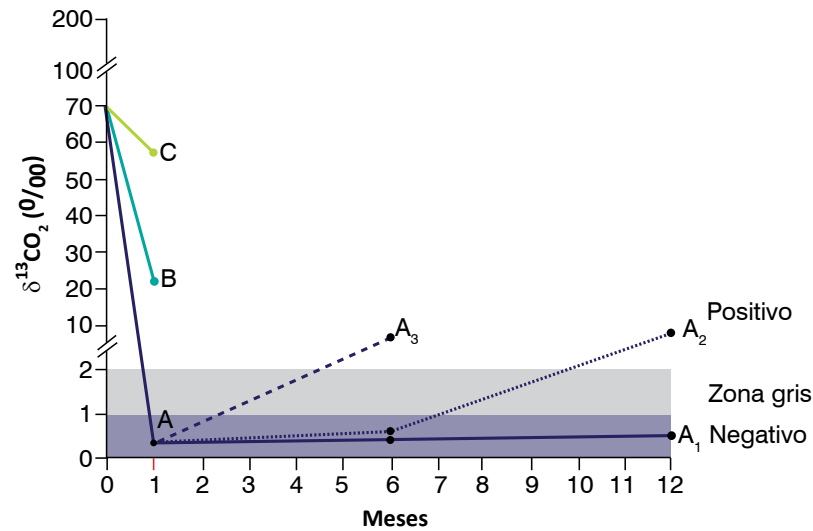


Figura 4. Seguimiento postratamiento de erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* mediante la prueba de aliento con ^{13}C -urea. Se pueden obtener varios resultados: (A) que al mes de haber terminado el tratamiento la prueba esté negativa; (A₁) que a los seis y doce meses continúe negativa, en cuyo caso se considera curación definitiva; (A₂) que a los seis meses esté negativa y a los doce meses esté positiva, en cuyo caso se considera recaída tardía (o aclaramiento); (A₃) que a los seis meses esté positiva, en cuyo caso se considera recaída temprana; (B) que el tratamiento redujo la cantidad de bacterias, pero no fue suficiente para que la prueba fuera negativa, en cuyo caso está indicado un nuevo tratamiento; y, (C) que el tratamiento no redujo la cantidad de bacterias, en cuyo caso está indicado un nuevo tratamiento [171].

Conclusiones

Con el reconocimiento de la asociación de la infección por *Helicobacter pylori* y su incorporación a las guías y consensos de manejo de esta infección para «buscar y erradicar» en los casos de la deficiencia de hierro y de la deficiencia de vitamina B₁₂ [26, 75-83], se generó un cambio de paradigma, con consecuencias inesperadas:

- En relación con la deficiencia de hierro, con o sin anemia, bajo el viejo paradigma, el manejo es paliativo, basado en la suplementación de hierro [29], en donde no se impacta, en la mayoría de las veces, la causa íntima de la ferropenia [32], pasa, bajo el nuevo paradigma, a ser una enfermedad de origen infeccioso, en donde la erradicación de *Helicobacter pylori* usualmente es suficiente para «curarla», aún sin necesidad de suplementación de hierro [43-47, 82], y para aumentar la productividad [29], además de disminuir la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* y de las enfermedades asociadas con la infección, como el cáncer gástrico [7], la enfermedad ácido gástrica [6] y el resto de enfermedades extradiagénicas asociadas a esta bacteria.
- En relación con la deficiencia de vitamina B₁₂, con o sin anemia, bajo el viejo paradigma, el manejo de la deficiencia de vitamina B₁₂ es paliativo, basado en la suplementación de la vitamina, en donde no se impacta, en la mayoría de las veces, la causa íntima de la deficiencia [175], pasa, bajo el nuevo paradigma, a ser una enfermedad infecciosa, en donde la erradicación de *Helicobacter pylori* puede ser suficiente para «curarla», en el sentido estricto de la palabra [80, 82], además de liberar al paciente de una enfermedad crónica y de un

tratamiento no curativo [131], íntimamente relacionada con el cáncer gástrico [7] y la enfermedad ácido gástrica [6] y enfermedades, tan disímiles, como la enfermedad de Alzheimer [109, 110], la demencia [111, 112], la depresión [113], el infarto cerebral [114, 115], el embolismo pulmonar [116, 176], el infarto agudo de miocardio y la enfermedad coronaria del corazón [117], entre otras manifestaciones de la deficiencia de vitamina B₁₂, una homocisteína, que generan gran morbilidad, mortalidad y altos costos para los sistemas de salud.

Es el momento de cambiar los viejos paradigmas por los nuevos paradigmas y así dar la oportunidad a nuestros pacientes.

Bibliografía

1. Mitchell HM. The epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999;241:11-30.
2. EUROGAST Study Group. Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1993;34:1672-1676.
3. Duque JJ. *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica de cadáveres de niños. *Iatreia* 1999;12:135-138.
4. Campuzano-Maya G, Hoyos-Castaño D, Calvo-Betancur VD, Suárez-Ramírez OA, Lizcano-Cardona D, Rojas-Arbeláez CA. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en médicos de Medellín, Colombia. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007;37:99-103.
5. Duque JJ, Gutiérrez F. Presencia de *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica de cadáveres. *Iatreia* 1995;8:96-97.
6. Warren J, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1273-1275.
7. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: state of the art. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:477-481.
8. Isaacson PG. Gastric MALT lymphoma: from concept to cure. *Ann Oncol* 1999;10:637-645.
9. Doberauer C, Sanner B, Henning B. Multiple myeloma involving the stomach with vitamin B₁₂ deficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:205-207.
10. Selgrad M, Kandulski A, Malfetheriner P. Dyspepsia and *Helicobacter pylori*. *Dig Dis* 2008;26:210-214.
11. Bayerdorffer E, Ritter MM, Hatz R, Brooks W, Ruckdeschel G, Stolte M. Healing of protein losing hypertrophic gastropathy by eradication of *Helicobacter pylori*—is *Helicobacter pylori* a pathogenic factor in Ménétrier's disease? *Gut* 1994;35:701-704.
12. Veldhuyzen van Zanten SJ, Sherman PM. *Helicobacter pylori* infection as a cause of gastritis, duodenal ulcer, gastric cancer and nonulcer dyspepsia: a systematic overview. *Cmaj* 1994;150:177-185.
13. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 2:59-69.
14. Sherman PM, Lin FY. Extradiagnostic manifestation of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Can J Gastroenterol* 2005;19:421-424.
15. Solnick JV, Franceschi F, Roccarina D, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection—other *Helicobacter* species. *Helicobacter* 2006;11 Suppl 1:46-51.
16. Bohr UR, Annibale B, Franceschi F, Roccarina D, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection—other *Helicobacter* species. *Helicobacter* 2007;12 Suppl 1:45-53.
17. Moyaert H, Franceschi F, Roccarina D, Ducatelle R, Haesebrouck F, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection: other *Helicobacter* species. *Helicobacter* 2008;13 Suppl 1:47-57.
18. Pellicano R, Franceschi F, Saracco G, Fa-goonee S, Roccarina D, Gasbarrini A. Heli-

- cobacters and extragastric diseases. *Helicobacter* 2009;14 Suppl 1:58-68.
19. **Figura N, Franceschi F, Santucci A, Bernardini G, Gasbarrini G, Gasbarrini A.** Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2010;15 Suppl 1:60-68.
 20. **Suzuki H, Franceschi F, Nishizawa T, Gasbarrini A.** Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2011;16 Suppl 1:65-69.
 21. **Banic M, Franceschi F, Babic Z, Gasbarrini A.** Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2012;17 Suppl 1:49-55.
 22. **Roubaud Baudron C, Franceschi F, Salles N, Gasbarrini A.** Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2013;18 Suppl 1:44-51.
 23. **Franceschi F, Tortora A, Gasbarrini G, Gasbarrini A.** *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter* 2014;19 Suppl 1:52-58.
 24. **World Health Organization, International Agency for Research on Cancer (IARC), Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans.** *Helicobacter pylori*. Schistosomes, liver flukes, and *Helicobacter pylori*: views and expert opinions of an IARC Working group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:177-240.
 25. **World Health Organization.** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Ginebra, 2003.
 26. **Asaka M, Kato M, Takahashi S, Fukuda Y, Sugiyama T, Ota H, et al.** Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter* 2010;15:1-20.
 27. **Graham DY.** The only good *Helicobacter pylori* is a dead *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1997;350:70-71.
 28. **Campuzano-Maya G.** Hematologic manifestations of *Helicobacter infection*. *World J Gastroenterol* 2014;in press.
 29. **WHO/UNICEF/UNU.** Iron deficiency anemia assessment, prevention, and control. World Health Organization. http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf. [2014, April 13].
 30. **Zimmermann MB, Hurrell RF.** Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007;370:511-520.
 31. **República de Colombia, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar.** Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010 - ENSIN Bogotá; 2010.
 32. **Goodnough LT, Nemeth E.** Iron deficiency and related disorders. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*, edited by Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RTJ, Paraskevas F, et al. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013, p. 617-642.
 33. **Blecker U, Renders F, Lanciers S, Vandenas Y.** Syncope leading to the diagnosis of a *Helicobacter pylori* positive chronic active haemorrhagic gastritis. *Eur J Pediatr* 1991;150:560-561.
 34. **Bruel H, Dabadie A, Pouedras P, Gambert C, Le Gall E, Jezequel C.** Anémie aigue révélatrice d'une gastrite à *Helicobacter pylori*. *Ann Pediatr (Paris)* 1993;40:364-367.
 35. **Dufour C, Brisigotti M, Fabretti G, Luxardo P, Mori PG, Barabino A.** *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:225-227.
 36. **Marignani M, Angeletti S, Bordi C, Malagnino F, Mancino C, Delle Fave G, et al.** Reversal of long-standing iron deficiency anaemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:617-622.
 37. **Milman N, Rosenstock S, Andersen L, Jorgensen T, Bonnevie O.** Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults. *Gastroenterology* 1998;115:268-274.
 38. **Annibale B, Marignani M, Monarca B, Antonelli G, Marcheggiano A, Martino G, et al.** Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med* 1999;131:668-672.
 39. **Barabino A, Dufour C, Marino CE, Claudiani F, De Alessandri A.** Unexplained refractory iron-deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastric infection in children: further clinical evidence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:116-119.
 40. **Capurso G, Marignani M, Delle Fave G, Annibale B.** Iron-deficiency anemia in premenopausal women: why not consider atrophic body gastritis and *Helicobacter pylori* role? *Am J Gastroenterol* 1999;94:3084-3085.
 41. **Peach HG, Bath NE, Farish SJ.** *Helicobacter pylori* infection: an added stressor on iron status of women in the community. *Med J Aust* 1998;169:188-190.
 42. **Collett JA, Burt MJ, Frampton CM, Yeo KH, Chapman TM, Buttimore RC, et al.** Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in the adult population of Christchurch: risk factors and relationship to dyspeptic symptoms and iron studies. *N Z Med J* 1999;112:292-295.
 43. **Muhsen K, Cohen D.** *Helicobacter pylori* infection and iron stores: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008;13:323-340.
 44. **Qu XH, Huang XL, Xiong P, Zhu CY, Huang YL, Lu LG, et al.** Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:886-896.
 45. **Huang X, Qu X, Yan W, Huang Y, Cai M, Hu B, et al.** Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. *Postgrad Med J* 2010;86:272-278.
 46. **Yuan W, Li Y, Yang K, Ma B, Guan Q, Wang D, et al.** Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:665-676.
 47. **Zhang ZF, Yang N, Zhao G, Zhu L, Zhu Y, Wang LX.** Effect of *Helicobacter pylori* eradication on iron deficiency. *Chin Med J (Engl)* 2010;123:1924-1930.
 48. **Ashorn M, Ruuska T, Makiperna A.** *Helicobacter pylori* and iron deficiency anaemia in children. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:701-705.
 49. **Seo JK, Ko JS, Choi KD.** Serum ferritin and *Helicobacter pylori* infection in children: a seroepidemiologic study in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:754-757.
 50. **Kostaki M, Fessatou S, Karpathios T.** Refractory iron-deficiency anaemia due to silent *Helicobacter pylori* gastritis in children. *Eur J Pediatr* 2003;162:177-179.
 51. **Huang LP, Zhuang ML, Bei GP, Gu CP, Li YH.** [Clinical study on the relation between *Helicobacter pylori* infection and iron-deficiency anemia in children]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2004;25:458.
 52. **Yang YJ, Sheu BS, Lee SC, Yang HB, Wu JJ.** Children of *Helicobacter pylori*-infected dyspeptic mothers are predisposed to H. pylori acquisition with subsequent iron deficiency and growth retardation. *Helicobacter* 2005;10:249-255.
 53. **Gessner BD, Baggett HC, Muth PT, Dunaway E, Gold BD, Feng Z, et al.** A controlled, household-randomized, open-label trial of the effect that treatment of *Helicobacter pylori* infection has on iron deficiency in children in rural Alaska. *J Infect Dis* 2006;193:537-546.
 54. **Baggett HC, Parkinson AJ, Muth PT, Gold BD, Gessner BD.** Endemic iron deficiency associated with *Helicobacter pylori* infection among school-aged children in Alaska. *Pediatrics* 2006;117:e396-e404.
 55. **Süoglu OD, Gokce S, Saglam AT, Sokucu S, Saner G.** Association of *Helicobacter pylori* infection with gastroduodenal disease, epidemiologic factors and iron-deficiency anemia in Turkish children undergoing endoscopy, and impact on growth. *Pediatr Int* 2007;49:858-863.
 56. **Sarker SA, Mahmud H, Davidsson L, Alam NH, Ahmed T, Alam N, et al.** Causal relationship of *Helicobacter pylori* with iron-deficiency anemia or failure of iron supplementation in children. *Gastroenterology* 2008;135:1534-1542.
 57. **Haghi-Ashtiani MT, Monajemzadeh M, Motamed F, Mahjoub F, Sharifan M, Shahsiah R, et al.** Anemia in children with and without *Helicobacter pylori* infection. *Arch Med Res* 2008;39:536-540.
 58. **Choe YH, Lee JE, Kim SK.** Effect of *Helicobacter pylori* eradication on sideropenic refractory anaemia in adolescent girls with *Helicobacter pylori* infection. *Acta Paediatr* 2000;89:154-157.

59. **Choe YH, Kim SK, Hong YC.** The relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children. *Arch Dis Child* 2003;88:178.
60. **Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, Souroujon M, Maschler I, Monselise Y, et al.** Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica* 2005;90:585-595.
61. **Parkinson AJ, Gold BD, Bulkow L, Wainwright RB, Swaminathan B, Khanna B, et al.** High prevalence of *Helicobacter pylori* in the Alaska native population and association with low serum ferritin levels in young adults. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7:885-888.
62. **Berg G, Bode G, Blettner M, Boeing H, Brenner H.** *Helicobacter pylori* infection and serum ferritin: A population-based study among 1806 adults in Germany. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1014-1018.
63. **Bini EJ.** *Helicobacter pylori* and iron deficiency anemia: guilty as charged? *Am J Med* 2001;111:495-497.
64. **Cuoco L, Cammarota G, Jorizzo RA, Santarelli L, Cianci R, Montalto M, et al.** Link between *Helicobacter pylori* infection and iron-deficiency anaemia in patients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1284-1288.
65. **Choe YH, Kwon YS, Jung MK, Kang SK, Hwang TS, Hong YC.** *Helicobacter pylori*-associated iron-deficiency anemia in adolescent female athletes. *J Pediatr* 2001;139:100-104.
66. **Yoshimura M, Hirai M, Tanaka N, Kasahara Y, Hosokawa O.** Remission of severe anemia persisting for over 20 years after eradication of *Helicobacter pylori* in cases of Ménétrier's disease and atrophic gastritis: *Helicobacter pylori* as a pathogenic factor in iron-deficiency anemia. *Intern Med* 2003;42:971-977.
67. **Nahon S, Lahmek P, Massard J, Lesgourgues B, Mariaud de Serre N, Traissac L, et al.** *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis and unexplained iron deficiency anemia: a reliable association? *Helicobacter* 2003;8:573-577.
68. **Ciacci C, Sabbatini F, Cavallaro R, Castiglione F, Di Bella S, Iovino P, et al.** *Helicobacter pylori* impairs iron absorption in infected individuals. *Dig Liver Dis* 2004;36:455-460.
69. **Valiyaveetil AN, Hamide A, Bobby Z, Krishnan R.** Effect of anti-*Helicobacter pylori* therapy on outcome of iron-deficiency anemia: a randomized, controlled study. *Indian J Gastroenterol* 2005;24:155-157.
70. **Cardenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, Graham DY.** Iron deficiency and *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2006;163:127-134.
71. **Chen LH, Luo HS.** Effects of *H pylori* therapy on erythrocytic and iron parameters in iron deficiency anemia patients with *H pylori*-positive chronic gastritis. *World J Gastroenterol* 2007;13:5380-5383.
72. **Vijayan G, Sundaram RC, Bobby Z, Hamide A, Selvaraj N, Dasse NR.** Increased plasma malondialdehyde and fructosamine in anemic *H pylori* infected patients: effect of treatment. *World J Gastroenterol* 2007;13:796-800.
73. **Kaffes A, Cullen J, Mitchell H, Katelaris PH.** Effect of *Helicobacter pylori* infection and low-dose aspirin use on iron stores in the elderly. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1024-1028.
74. **Mulayim B, Celik NY, Yanik FF.** *Helicobacter pylori* infection detected by C-Urea breath test is associated with iron deficiency anemia in pregnant women. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:980-985.
75. **Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al.** Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-781.
76. **Chey WD, Wong BC.** American College of Gastroenterology guideline on the Management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-1825.
77. **Caselli M, Zullo A, Maconi G, Parente F, Alvisi V, Casetti T, et al.** "Cervia II Working Group Report 2006": Guidelines on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Italy. *Dig Liver Dis* 2007;39:782-789.
78. **Kim N, Kim JJ, Choe YH, Kim HS, Kim JI, Chung IS.** [Diagnosis and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea]. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:269-278.
79. **Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, et al.** Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1587-1600.
80. **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;61:646-664.
81. **Coelho LG, Maguinilk I, Zaterka S, Parente JM, Passos Mdo C, Moraes-Filho JP.** 3th Brazilian Consensus on *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol* 2013;50:81-96.
82. **Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al.** III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36:340-374.
83. **Liu WZ, Xie Y, Cheng H, Lu NH, Hu FL, Zhang WD, et al.** The Fourth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Dig Dis* 2013;104:516-518.
84. **Correa P, Piazuelo MB.** Natural history of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2008;40:490-496.
85. **Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T.** Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806-7810.
86. **Kroot JJ, Tjalsma H, Fleming RE, Swinkels DW.** Hepcidin in human iron disorders: diagnostic implications. *Clin Chem* 2011;57:1650-1669.
87. **Cherian S, Forbes DA, Cook AG, Sanfilippo FM, Kemna EH, Swinkels DW, et al.** An insight into the relationships between hepcidin, anemia, infections and inflammatory cytokines in pediatric refugees: a cross-sectional study. *PLoS One* 2008;3:e4030.
88. **Lee SY, Song EY, Yun YM, Yoon SY, Cho YH, Kim SY, et al.** Serum prohepcidin levels in *Helicobacter pylori* infected patients with iron deficiency anemia. *Korean J Intern Med* 2010;25:195-200.
89. **Ozkasap S, Yarali N, Isik P, Bay A, Kara A, Tunc B.** The role of prohepcidin in anemia due to *Helicobacter pylori* infection. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30:425-431.
90. **Azab SF, Esh AM.** Serum hepcidin levels in *Helicobacter pylori*-infected children with iron-deficiency anemia: a case-control study. *Ann Hematol* 2013;92:1477-1483.
91. **Yip R, Limburg PJ, Ahlquist DA, Carpenter HA, O'Neill A, Kruse D, et al.** Pervasive occult gastrointestinal bleeding in an Alaska native population with prevalent iron deficiency. Role of *Helicobacter pylori* gastritis. *Jama* 1997;277:1135-1139.
92. **Kang JM, Kim N, Lee BH, Park HK, Jo HJ, Shin CM, et al.** Risk factors for peptic ulcer bleeding in terms of *Helicobacter pylori*, NSAIDs, and antiplatelet agents. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2011;46:1295-1301.
93. **Musumba C, Jorgensen A, Sutton L, Van Eker D, Moorcroft J, Hopkins M, et al.** The relative contribution of NSAIDs and *Helicobacter pylori* to the aetiology of endoscopically-diagnosed peptic ulcer disease: observations from a tertiary referral hospital in the UK between 2005 and 2010. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:48-56.
94. **Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X.** Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1411-1418.
95. **De Leest HT, Steen KS, Bloemena E, Lems WF, Kuipers EJ, Van de Laar MA, et al.** *Helicobacter pylori* eradication in patients on long-term treatment with NSAIDs reduces the severity of gastritis: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:140-146.
96. **Sokic-Milutinovic A, Krstic M, Rozar-Smolovic B, Alempijevic T.** Role of *Helicobacter pylori* infection in gastroduodenal damage in patients starting NSAID therapy: 4 Months follow-up study. *Dig Dis Sci* 2010;55:2887-2892.

97. Song HJ, Kwon JW, Kim N, Park YS. Cost effectiveness associated with *Helicobacter pylori* screening and eradication in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or aspirin. *Gut Liver* 2013;7:182-189.
98. Affi MT, Abd El-Aziz HK, Hamed NA, Barghash NA, Abdo A, Gamal M. Role of *Helicobacter pylori* in refractory iron deficiency anaemia. *Br J Biomed Sci* 2009;66:133-136.
99. Boyanova L. Role of *Helicobacter pylori* virulence factors for iron acquisition from gastric epithelial cells of the host and impact on bacterial colonization. *Future Microbiol* 2011;6:843-846.
100. Ge R, Sun X. Iron trafficking system in *Helicobacter pylori*. *Biomaterials* 2012;25:247-258.
101. Davis RE. Clinical chemistry of vitamin B₁₂. *Adv Clin Chem* 1985;24:163-216.
102. Andrés E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004;171:251-259.
103. Dali-Youcef N, Andres E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM* 2009;102:17-28.
104. Herbert V. Staging vitamin B₁₂ (cobalamin) status in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1213S-1222S.
105. Carmel R, Johnson CS, Weiner JM. Pernicious anemia in Latin Americans is not a disease of the elderly. *Arch Intern Med* 1987;147:1995-1996.
106. Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. *Arch Intern Med* 1996;156:1097-1100.
107. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997;337:1441-1448.
108. Jimenez C, Bustos M, Besses C. The irreplaceable image: A patient with subacute degeneration of the spinal cord secondary to pernicious anemia. *Haematologica* 2001;86:444.
109. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-483.
110. Hooshmand B, Solomon A, Kareholt I, Leiviska J, Rusanen M, Ahtiluoto S, et al. Homocysteine and holotranscobalamin and the risk of Alzheimer disease: a longitudinal study. *Neurology* 2010;75:1408-1414.
111. Werder SF. Cobalamin deficiency, hyperhomocysteinemia, and dementia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:159-195.
112. Hooshmand B, Solomon A, Kareholt I, Rusanen M, Hanninen T, Leiviska J, et al. Associations between serum homocysteine, holotranscobalamin, folate and cognition in the elderly: A longitudinal study. *J Intern Med* 2012;271:204-212.
113. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MM. Vitamin B₁₂, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *Am J Psychiatry* 2002;159:2099-2101.
114. Kaptan K, Beyan C. Does hyperhomocysteinemia due to vitamin B12 deficiency associated with *Helicobacter pylori* infection has a role on cerebral stroke? *Med Sci Monit* 2002;8:LE52-53; author reply LE53.
115. Moghaddasi M, Mamarabadi M, Mirzadeh S, Freydoonjad AA, Razjouyan H. Homocysteine, vitamin B₁₂ and folate levels in Iranian patients with ischemic stroke. *Neurol Res* 2010;32:953-956.
116. Andrés E, Kurtz JE. Pulmonary embolism in pernicious anemia and hyperhomocysteinemia. *Chest* 2003;124:1181.
117. Whincup PH, Mendall MA, Perry IJ, Strachan DP. Hyperhomocysteinemia, *Helicobacter pylori*, and coronary heart disease. *Heart* 1997;78:524.
118. O'Connor HJ, Axon AT, Dixon MF. Campylobacter-like organisms unusual in type A (pernicious anaemia) gastritis. *Lancet* 1984;2:1091.
119. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Lindenbaum J, Schneidman D, Van Deventer G, Marin-Sorensen M, et al. Association of infection due to *Helicobacter pylori* with specific upper gastrointestinal pathology. *Rev Infect Dis* 1991;13 Suppl 8:S704-708.
120. Saito M, Mori A, Irie T, Tanaka M, Morioka M. [*Helicobacter pylori* infection is not associated with pernicious anemia in Japan]. *Rinsho Ketsueki* 2008;49:1569-1571.
121. Fong TL, Dooley CP, Dehesa M, Cohen H, Carmel R, Fitzgibbons PL, et al. *Helicobacter pylori* infection in pernicious anemia: a prospective controlled study. *Gastroenterology* 1991;100:328-332.
122. Kaplan HS, Rigler LG. Pernicious anemia and susceptibility to gastric neoplasms. *J Lab Clin Med* 1947;32:644-653.
123. Zamcheck N, Grable E, Ley A, Norman L. Occurrence of gastric cancer among patients with pernicious anemia at the Boston City Hospital. *N Engl J Med* 1955;252:1103-1110.
124. Berkson J, Comfort MW, Butt HR. Occurrence of gastric cancer in persons with achlorhydria and either pernicious anemia. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1956;31:583-596.
125. Payne RW. Pernicious anaemia and gastric cancer in England and Wales. *Br Med J* 1961;1:1807-1809.
126. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: Gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:375-382.
127. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gulsen M, et al. *Helicobacter pylori*—is it a novel causative agent in Vitamin B₁₂ deficiency? *Arch Intern Med* 2000;160:1349-1353.
128. Carmel R, Aurangzeb I, Qian D. Associations of food-cobalamin malabsorption with ethnic origin, age, *Helicobacter pylori* infection, and serum markers of gastritis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:63-70.
129. Andrés E, Federici L, Affenberger S, Vidal-Alaball J, Loukili NH, Zimmer J, et al. B₁₂ deficiency: a look beyond pernicious anemia. *J Fam Pract* 2007;56:537-542.
130. Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (other than iron) and *Helicobacter pylori* infection: A systematic review. *Helicobacter* 2012;17:1-15.
131. Marino MC, de Oliveira CA, Rocha AM, Rocha GA, Clementino NC, Antunes LF, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on plasma homocysteine in elderly patients with cobalamin deficiency. *Gut* 2007;56:469-474.
132. Beveridge BR, Bannerman RM, Evanson JM, Witts LJ. Hypochromic Anaemia. A Retrospective Study and Follow-up of 378 in-Patients. *Q J Med* 1965;34:145-161.
133. Dagg JH, Goldberg A, Gibbs WN, Anderson JR. Detection of latent pernicious anaemia in iron-deficiency anaemia. *Br Med J* 1966;2:619-621.
134. Marignani M, Delle Fave G, Mecarocci S, Bordi C, Angeletti S, D'Ambra G, et al. High prevalence of atrophic body gastritis in patients with unexplained microcytic and macrocytic anemia: a prospective screening study. *Am J Gastroenterol* 1999;94:766-772.
135. DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* Infection: a review of the evidence. *Am J Gastroenterol* 2005;100:453-459.
136. Monzon H, Forne M, Esteve M, Rosinach M, Loras C, Espinos JC, et al. *Helicobacter pylori* infection as a cause of iron deficiency anaemia of unknown origin. *World J Gastroenterol* 2013;19:4166-4171.
137. Hershko C, Ronson A, Souroujon M, Maschler I, Heyd J, Patz J. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood* 2006;107:1673-1679.
138. Annibale B, Capurso G, Lahner E, Passi S, Ricci R, Maggio F, et al. Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia. *Gut* 2003;52:496-501.
139. Lahner E, Norman GL, Severi C, Encabo S, Shums Z, Vannella L, et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2071-2079.
140. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis—pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:529-541.
141. Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol* 2009;15:5121-5128.

142. Amedei A, Bergman MP, Appelmek BJ, Azzurri A, Benagiano M, Tamburini C, et al. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H+, K+ -adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med* 2003;198:1147-1156.
143. Green R. Protean *H pylori*: Perhaps "pernicious" too? *Blood* 2006;107:1247.
144. Bytzer P. Cost-effectiveness of gastroscopy. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:749-760.
145. Nelson DB. Infectious disease complications of GI endoscopy: Part I, endogenous infections. *Gastrointest Endosc* 2003;57:546-556.
146. Nelson DB. Infectious disease complications of GI endoscopy: part II, exogenous infections. *Gastrointest Endosc* 2003;57:695-711.
147. Thijs JC, van Zwet AA, Thijs WJ, Oey HB, Karrenbeld A, Stellaard F, et al. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2125-2129.
148. Logan RP, Dill S, Bauer FE, Walker MM, Hirschl AM, Gummett PA, et al. The European ¹³C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991;3:915-921.
149. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004;9:347-368.
150. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:299-313.
151. Campuzano-Maya G. Diagnóstico no-invasivo de *Helicobacter pylori*: ¿serología, prueba de aliento con ¹³C-urea o antígenos de *Helicobacter pylori* en materia fecal? *Medicina & Laboratorio* 2007;13:211-231.
152. Talley NJ, Vakil N, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2324-2337.
153. Delaney BC, Moayyedi P, Forman D. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001961.
154. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD002096.
155. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection, a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1001-1017.
156. Koletzko S, Haisch M, Seeboth I, Braden B, Hengels K, Koletzko B, et al. Isotope-selective non-dispersive infrared spectrometry for detection of *Helicobacter pylori* infection with ¹³C-urea breath test. *Lancet* 1995;345:961-962.
157. Domínguez-Muñoz JE, Leodolter A, Sauerbruch T, Malfertheiner P. A citric acid solution is an optimal test drink in the ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40:459-462.
158. Leodolter A, Dominguez-Munoz JE, Von Arnim U, Malfertheiner P. Citric acid or orange juice for the ¹³C-urea breath test: the impact of pH and gastric emptying. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1057-1062.
159. Savarino V, Mela GS, Zentilin P, Bisso G, Pivari M, Mansi C, et al. Comparison of isotope ratio mass spectrometry and nondispersive isotope-selective infrared spectroscopy for ¹³C-urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1203-1208.
160. Gisbert JP, Vazquez MA, Jimenez I, Cruzado AI, Carpio D, Del Castillo E, et al. ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment: is citric acid necessary? *Dig Liver Dis* 2000;32:20-24.
161. Wong WM, Wong BC, Li TM, Wong KW, Cheung KL, Fung FM, et al. Twenty-minute 50 mg ¹³C-urea breath test without test meal for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Chinese. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1499-1504.
162. Wong WM, Lam SK, Lai KC, Chu KM, Xia HH, Wong KW, et al. A rapid-release 50-mg tablet-based ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:253-257.
163. Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, et al. A rapid, low-dose, ¹³C-urea tablet for the detection of *Helicobacter pylori* infection before and after treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:793-798.
164. Urita Y, Hike K, Torii N, Kikuchi Y, Kanda E, Kurakata H, et al. Breath sample collection through the nostril reduces false-positive results of ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2004;36:661-665.
165. Peng NJ, Lai KH, Liu RS, Lee SC, Tsay DG, Lo CC, et al. Capsule ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2005;11:1361-1364.
166. Kopacova M, Bures J, Vorisek V, Konstacky M, Rejchrt S, Zivny P, et al. Comparison of different protocols for ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in healthy volunteers. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65:491-498.
167. Gatta L, Ricci C, Tampieri A, Osborn J, Perna F, Bernabucci V, et al. Accuracy of breath tests using low doses of ¹³C-urea to diagnose *Helicobacter pylori* infection: a randomised controlled trial. *Gut* 2006;55:457-462.
168. Campuzano-Maya G. An optimized ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *H pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2007;13:5454-5464.
169. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997;41:8-13.
170. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-180.
171. Campuzano-Maya G. Prueba de aliento con ¹³C-urea para *Helicobacter pylori*. Utilidad clínica e indicaciones. *Medicina & Laboratorio* 1998;8:607-626.
172. Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ, Ramírez H, DeLany JP, Guerrero Pepinosa O, et al. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996;144:290-299.
173. Bravo LE, Mera R, Reina JC, Pradilla A, Alzate A, Fontham E, et al. Impact of *Helicobacter pylori* infection on growth of children: a prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:614-619.
174. Mera RM, Correa P, Fontham EE, Reina JC, Pradilla A, Alzate A, et al. Effects of a new *Helicobacter pylori* infection on height and weight in Colombian children. *Ann Epidemiol* 2006;16:347-351.
175. Carmel R. Megaloblastic anemias: disorders of impaired DNA synthesis. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*, edited by Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RTJ, Paraskevas F, et al. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013, p. 927-953.
176. Caldera A, Mora J, Kotler M, Eiger G. Pulmonary embolism in a patient with pernicious anemia and hyperhomocysteinemia. *Chest* 2002;122:1487-1488.



Carriqun verdiamarillo, (*Cyanocorax yncas*).
La Ceja, Antioquia.
Cortesia de Germón Campuzano Maya.