

Incidencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico posterior a erradicación de helicobacter pylori en México. Estudio-cuasiexperimental

Incidence of gastroesophageal reflux disease after helicobacter pylori eradication in Mexico. Quasi-experimental study

Jaime Alberto Sánchez-Cuén^{1,2*}, Fernando Rosas-López Portillo², Jesús Gámez-Valenzuela², Gregorio Bernal-Magaña¹, Jesús Roberto Garay-Núñez³, Ana Bertha Irineo-Cabral¹

1. Hospital Regional ISSSTE Culiacán, Servicio de Gastroenterología del Hospital Regional ISSSTE Culiacán, Sinaloa, México.
2. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa, México.
3. Escuela Superior de Enfermería, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa México.

*Autor de correspondencia: Jaime Alberto Sánchez Cuén.

Departamento de Gastroenterología. Hospital Regional ISSSTE de Culiacán.

Calzada Heroico Colegio Militar, 875 sur, colonia 5 de Mayo. 80000 Culiacán, Sinaloa. México

e-mail: sanchezcuen_jaime@hotmail.com

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n4.002>

Recibido 22 de septiembre 2022, aceptado 26 de octubre 2022

RESUMEN

Objetivo. Fue determinar la incidencia de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico posterior a la erradicación exitosa de la infección por *Helicobacter pylori* en un hospital de especialidades. **Material y métodos.** Se realizó un estudio cuasi-experimental, en pacientes sin antecedentes de reflujo gastroesofágico con infección por *Helicobacter pylori* que recibieron terapia triple estándar exitosa. Se dio seguimiento para identificar síntomas de reflujo y endoscopia digestiva a un año posterior. Estadística con prueba exacta de Fisher y McNemar. **Resultados.** Fueron estudiados 58 pacientes, la edad media fue 57,1 (DE 13,2) años, siendo 37 (63,8%) mujeres y 21 (36,2%) hombres. La indicación endoscópica más frecuente fue la dispepsia en 38 (65,5%) pacientes. La incidencia de enfermedad por reflujo fue en 20 (34,5%) pacientes al año de seguimiento. La enfermedad por reflujo erosiva y no erosiva fue en 10 (17,2%) pacientes en ambas. **Conclusiones.** La incidencia de enfermedad por reflujo posterior a la erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia triple estándar es alta al igual que en otros países del mundo.

Palabras clave: Incidencia, *Helicobacter pylori*, Reflujo Gastroesofágico.

ABSTRACT

Objective. It was to determine the incidence of Gastroesophageal Reflux Disease after the successful eradication of Helicobacter pylori infection in a specialty hospital. **Materials and methods.** A quasi-experimental study was carried out. The population studied were subjects with no history of gastroesophageal reflux, an upper gastrointestinal endoscopy was performed, confirming Helicobacter pylori infection, and they received successful standard triple therapy. Consultation follow-up to identify symptoms of gastroesophageal reflux and upper gastrointestinal endoscopy one year later. Statistical design with Fisher and McNemar exact test.

Results. We reviewed 58 subjects, 37 (63, 8%) women and 21 (36, 2%) men. mean age was 57, 1 years (SD 13, 2). The most frequent indication for endoscopy was dyspepsia in 38 (65, 5%) subjects. The incidence of reflux disease was in 20 (34, 5%) subjects at one year of follow-up. Erosive and non-erosive reflux disease was in 10 (17, 2%) subjects in both. **Conclusions.** The incidence of reflux disease after Helicobacter pylori eradication with standard triple therapy as high as other countries in the world.

Key words: Incidence, *Helicobacter pylori*, Gastroesophageal reflux.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como una condición que se desarrolla cuando el reflujo del contenido del estómago causa síntomas y / o complicaciones¹. La ERGE es una de las enfermedades más comunes del tracto digestivo, su prevalencia es de 8,8% a 33,1% en diversas partes del

mundo^{2,3,4}. En México la prevalencia de la ERGE en la población abierta varía de 19,6% a 40%⁵. La ERGE presenta síntomas y signos típicos y atípicos, la anamnesis y la respuesta al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) son valiosos para el diagnóstico^{6,7}. Son factores de riesgo para la ERGE la esclerosis

rosis sistémica, la diabetes mellitus, la obesidad, las neuropatías, la apnea del sueño, el tabaquismo y el asma⁸. Los hallazgos endoscópicos identifican la ERGE erosiva y no erosiva, incluyendo el esófago de Barrett⁹ de acuerdo al Sistema de Clasificación de los Ángeles¹⁰. La ERGE erosiva y no erosiva tiene una prevalencia hasta 15% y 70% respectivamente en la población general^{11,12}. La etiopatogenia de la ERGE es multifactorial, siendo el reflujo ácido el factor más importante en su patogenia¹³.

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es la infección bacteriana crónica más común en el tracto gastrointestinal¹⁴. La infección por *H. pylori* tiene una alta prevalencia en el mundo (18,9% a 87,7%) y está relacionada con la úlcera péptica y el cáncer gástrico y se asocia con el nivel de desarrollo de los países¹⁵. La prevalencia de la infección por *H. pylori* en México es hasta del 66 %¹⁶. La erradicación de la infección por *H. pylori* disminuye el riesgo del cáncer gástrico^{17,18}.

Con respecto al mecanismo de alteración del ácido gástrico por *H. pylori* y su relación con la ERGE, estudios indican que la infección de la bacteria altera la secreción gástrica relacionado con el grado, la extensión y la ubicación de la gastritis, además factores genéticos y cepas de *H. pylori*¹⁹. Se ha expuesto, por un lado, que la infección por *H. pylori* es un factor facilitador para la ERGE y por otro lado, un factor protector^{19,20}. Existe controversia entre la relación de la infección por *H. pylori* y la ERGE, se menciona

una relación inversa entre la frecuencia de la infección por *H. pylori* y la prevalencia de ERGE y sus complicaciones como el Esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico²¹. Se ha considerado el papel de la bacteria en la interferencia en la producción de la secreción gástrica como un factor importante en la ERGE, por ello, algunos estudios apoyan la evidencia en un aumento en la incidencia de ERGE posterior a erradicación de la infección por *H. pylori*, aunque aún son trabajos contradictorios²², por lo anterior podría inducir a un aumento en el riesgo de adenocarcinoma de esófago²³. La hipótesis del investigador fue que la incidencia de ERGE es del 20% posterior a tratamiento erradicador exitoso de la infección por *H. pylori*; así mismo, el objetivo de éste estudio fue determinar la incidencia de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico posterior a la erradicación de infección por *H. pylori*.

MATERIAL Y METODOS

Fue un estudio prospectivo, cuasi-experimental, con preprueba y posprueba de un solo grupo. El estudio se realizó de septiembre 2017 a marzo de 2021 en el hospital regional del ISSSTE en Culiacán y fue aprobado por la Comisión de Investigación y Ética.

Se estudió una población de pacientes adultos que acudieron al servicio de gastroenterología para la realización de una endoscopía digestiva alta por distintas indicaciones (dispepsia, hemorragia digestiva, anemia ferropénica, disfagia,

entre otras), sin antecedentes de haber sido diagnosticados ERGE, con infección por *H. pylori* por estudio histológico y tratados con terapia triple estándar empírica exitosa corroborada con prueba de aliento. Se dio seguimiento durante un año con citas a consulta cada 4 meses para información de síntomas de ERGE, así como realización de endoscopía digestiva alta al año. En aquellos casos sin esofagitis pero con presencia de ERGE se realizó prueba de manometría esofágica así como ph-metría de 24 horas. Los criterios de inclusión fueron: ambos géneros, edades de 18 a 80 años, sin diagnóstico previo de ERGE, endoscopía digestiva alta sin lesiones esofágicas, erradicación exitosa de la infección por *H. pylori* y firmado el consentimiento informado; como criterio de exclusión: pacientes embarazadas, previo tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori*; y criterios de eliminación: falta de seguimiento del paciente en la consulta y errores en la recolección de datos.

Definición de las variables

Se definió ERGE a la presencia de síntomas como regurgitaciones y pirosis, con o sin complicaciones esofágicas y que mejoró con tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP)¹. Los hallazgos endoscópicos de esófago se definieron de acuerdo al Sistema de Clasificación de los Ángeles¹⁰. Los hallazgos histológicos y endoscópicos de la mucosa gástrica y la infección por *H. pylori* se definieron según el sis-

tema Sidney²⁴. La hemorragia digestiva se definió de acuerdo con la clasificación de Forrest²⁵.

Muestra

El tamaño de la muestra para una proporción fue 57 pacientes, para detectar una diferencia entre las proporciones hipotética y la alternativa de 0,17 (Delta). La proporción de hipótesis nula de 0,37 asumida por una revisión de un estudio en Canadá²⁶ y bajo la alternativa de 0,20. El estadístico de prueba usado fue la prueba unilateral (dos colas) de Z. El nivel de significancia de la prueba fue 0,05 y potencia de 0,80. Considerando una proporción esperada de pérdidas de pacientes del 10%, la muestra fue 63 pacientes. El muestreo fue no probabilístico por pacientes consecutivos.

Recolección de datos

Los datos se recolectaron por fuente primaria a través de la anamnesis clínica en las citas en la consulta médica. Los hallazgos de esófago y estómago a través de endoscopia digestiva alta. Los hallazgos del estudio histológico de las muestras de la mucosa gástrica.

Manejo de equipo, muestras biológicas

Técnica de endoscopia digestiva alta y toma de biopsias gástricas

Con aplicación de Xiloacina spray orofaríngea, en posición decúbito lateral izquierdo, colocación de boquilla labial y bajo sedación intravenosa, se realizó endoscopia digestiva alta con

videoendoscopio Olympus EG 29-90I. Se utilizó la pinza de biopsia serie FB 25K-1. Las endoscopias fueron evaluadas por tres especialistas.

Identificación de la infección por *H. pylori*

Estudio histológico

Estudio histológico con cortes coloreados con hematoxilina-eosina, de acuerdo con los criterios del sistema Sydney modificado y la tinción de Giemsa²⁷.

Análisis estadístico

Se utilizó el paquete informático SPSS v 16 (SPSS, Inc., Chicago IL, USA). Para variables cuantitativas se presentaron medias y desviación estándar, y para variables categóricas en frecuencias y porcentajes. Se utilizaron la prueba exacta de Fisher y el test McNemar con distribución binomial. Los datos fueron presentados en cuadros y figuras. Se consideró un nivel de significancia de 0,05.

RESULTADOS

De los 65 pacientes a los que se les realizó una endoscopia digestiva alta, 62 pacientes fueron elegibles, 3 pacientes fueron excluidos, y 4 pacientes fueron eliminados (Figura 1).

La edad media de los pacientes fue 57,1 (DE 13,2) años, siendo 37 (63,8%) mujeres y 21 (36,2%) hombres. Treinta y seis (62,1%) pacientes fueron referidos de especialidades y 22 (37,9%) pacientes provenían de Atención primaria.

Las indicaciones de endoscopia digestiva alta fueron estudios de dispepsia en 38 (65,5%) pacientes, hemorragia digestiva en 8 (13,8%) pacientes, anemia ferropénica en 6 (10,3%) pacientes, disfagia en 3 (5,2%) pacientes y por consumo de antiinflamatorios no esteroideos en 3 (5,2%) pacientes.

La incidencia de ERGE se presentó en 20 (34,5%) pacientes al año de seguimiento, posterior a erradicación de la infección por *H. pylori*. La ERGE erosiva y no erosiva se encontró en ambas 10 (17,2%) pacientes. La esofagitis grado A del Sistema de clasificación de los Ángeles fue la más frecuente con 5 (50%) pacientes (Cuadro 1).

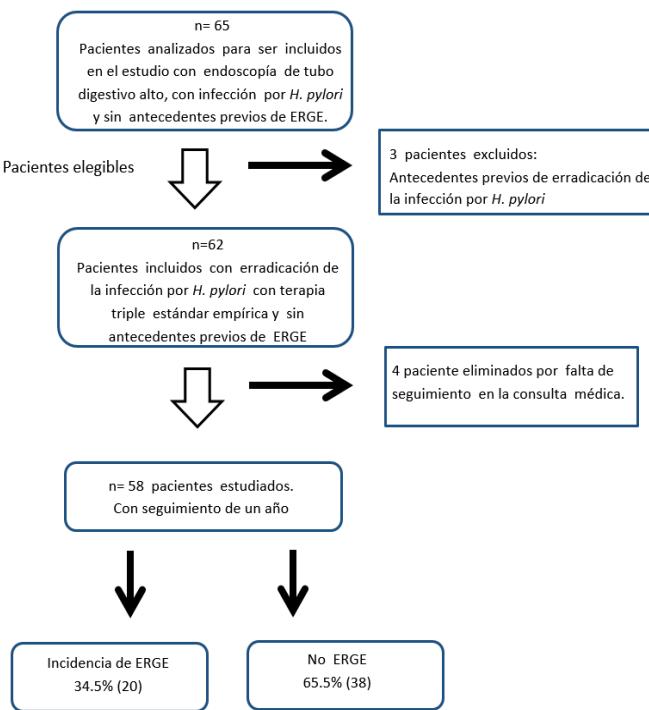


Figura 1. Diagrama de flujo que muestra la población de la muestra, evaluación de los criterios de selección y resultados de la incidencia de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico posterior a erradicación de la infección por *H. pylori* con terapia triple estándar en pacientes atendidos en el Hospital regional ISSSTE Culiacán, en el periodo 2017-2021.

Cuadro 1. Hallazgos endoscópicos esofágicos de la población de pacientes estudiados sin antecedentes de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico antes y posterior a la erradicación de la infección por *H. pylori* con terapia triple estándar empírica en el Hospital regional ISSSTE Culiacán, en el periodo 2017-2021

n=58	Antes de la erradicación <i>H. pylori</i>	Después de la erradicación <i>H. pylori</i> (al año)
Esófago		
Hernia Hiatal	14 (24.1%)	14 (24.1%)
Esófago normal	58 (100%)	38 (65.5%)
Esofagitis no erosiva	0 (0%)	10 (17.2%)
Esofagitis erosiva*	0 (0%)	10 (17.2%)
Esofagitis Grado A	0 (0%)	5 (50%)
Esofagitis Grado B	0 (0%)	4 (40%)
Esofagitis Grado C	0 (0%)	1 (10%)
Esofagitis Grado D	0 (0%)	0 (0%)

* Sistema de Clasificación de los Ángeles

Los pacientes que presentaban gastritis antral tuvieron mayor frecuencia de ERGE, con 13/33 (39,4%) pacientes, sin embargo, no existió diferencia significativa en la incidencia de ERGE y la tipografía de la gastritis ($p= 0,221$), así mismo, se presentó asociación de incidencia de ERGE con la presencia de hernia hiatal ($p= 0,04$) (Cuadro 2).

Cuadro 2. Relación entre la tipografía de la gastritis y hernia hiatal y la incidencia de ERGE un año posterior a la erradicación de la infección por *H. pylori* en pacientes estudiados en el Hospital regional ISSSTE Culiacán, en el periodo 2017-2021

Tipografía de gastritis	Casos sin ERGE	Casos con ERGE	Valor p*
Antral	20 (60.6%)	13 (39.4%)	0.221
Pangastritis	14 (70%)	6 (30%)	
Fundus	4 (80%)	1 (20%)	
Hernia hiatal			
Sin hernia hiatal	32 (72.7%)	12 (27.3%)	0.04
Con hernia hiatal	6 (42.9%)	8 (57.1%)	

* Prueba exacta de Fisher. Significancia estadística de ≤ 0.05

Referente a los hallazgos endoscópicos, existió una diferencia significativa en la disminución de la presencia de pangastritis y gastritis eritematosa antes y posterior al tratamiento de erradicación de la infección por *H. pylori* ($p < 0,05$) (Cuadro 3).

Cuadro 3. Hallazgos endoscópicos de la mucosa gástrica de la población de pacientes estudiados sin antecedentes de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico antes y posterior a erradicación de la infección por *H. pylori* con terapia triple estándar empírica en Hospital regional ISSSTE Culiacán, en el periodo 2017-2021

n=58	Antes de la erradicación <i>H. pylori</i>	Después de la erradicación <i>H. pylori</i> (al año)	Valor †
Topografía de gastritis*			
Antral	33 (56.9%)	29 (50%)	0.125
pangastritis	20 (34.5%)	14 (24.1%)	0.031
Fundica	5 (8.6%)	4 (6.9%)	1.000
Tipos de gastritis **			
Eritematoso	37 (63.8%)	23 (39.7%)	0.016
Erosiva plana	7 (12.1%)	3 (5.2%)	0.219
Erosiva elevada	6 (10.3%)	4 (6.9%)	0.727
Con atrofia	8 (13.8%)	6 (10.3%)	0.791
Hemorrágica	10 (17.2%)	6 (10.3%)	0.424
Reflujo duodenogástrico	5 (8.6%)	5 (8.6%)	1.000
Hiperplasia rugosa	3 (5.2%)	3 (5.2%)	1.000
Hemorragia digestiva †			
Ausencia	54 (93.1%)	55 (94.8%)	0.687
Forrest I	0 (0%)	0 (0%)	
Forrest II	2 (3.4%)	1 (1.7%)	1.000
Forrest III	2 (3.4%)	2 (3.4%)	1.000

* Clasificación actualizada de Sydney 21, † Clasificación de Forrest 23.

† Clasificación de Forrest 23.

‡ Estadístico McNemar. Significancia estadística ≤ 0.05 .

Fuente: Servicio de endoscopía del Hospital regional ISSSTE Culiacán.

Con respecto a los hallazgos histológicos, la gastritis crónica no atrófica fue el hallazgo más frecuente siendo en 50 (86.2%) pacientes y 53 (91.4%) pacientes antes y posterior al tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori* respectivamente, no existió diferencia significativa en la histología ($p= 0,083$) (Cuadro 4).

Cuadro 4. Hallazgos histológicos de mucosa gástrica de la población de pacientes estudiados sin antecedentes de Enfermedad por reflujo Gastroesofágico antes y posterior a la erradicación de la infección por *H. pylori* con terapia triple estándar empírica en Hospital regional ISSSTE Culiacán, en el periodo 2017-2021

n=58	Antes de la erradicación <i>H. pylori</i>	Después de la erradicación <i>H. pylori</i> (al año)	Valor p**
Histología*			
Gastritis aguda	6 (10.3%)	3 (5.2%)	0.083
Gastritis crónica no atrófica	50 (86.2%)	53 (91.4%)	
Gastritis crónica atrófica	2 (3.4%)	2 (3.4%)	

*Sistema Sydney modificado²⁷.

** Estadístico McNemar. Significancia estadística ≤ 0.05 .

Fuente: Servicio de Anatomía Patológica del Hospital regional ISSSTE Culiacán

DISCUSIÓN

La ERGE es una enfermedad con alta prevalencia, existiendo variaciones de 8,8% a 27,8% en países de Europa y América del Norte, así como del 23% en América del Sur. En México la prevalencia en la población abierta es de 40%. Se tienen evidencia de una alza en la tendencia de ERGE, y ha estado relacionado probablemente con la erradicación de la infección por *H. pylori*.

En países industrializados con baja prevalencia de la infección por *H. pylori* se ha encontrado una alta incidencia de ERGE y sus complicaciones como el esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico, contrariamente, en los países en vías de desarrollo con alta prevalencia de la infección por *H. pylori* se ha demostrado una baja prevalencia de ERGE y sus complicaciones, lo que sugiere una relación estrecha entre ERGE y el *H. pylori*, éste último como un posible factor protector de la enfermedad por reflujo. Por lo anterior, el tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori* podría traer beneficios al disminuir la incidencia de enfermedades gástricas y el cáncer gástrico, pero podría causar un impacto al aumentar la incidencia de ERGE y con ello, un aumento del esófago de Barrett y en cáncer de esófago.

En éste estudio la incidencia ERGE fue 34,5% y la ERGE erosiva y no erosiva se presentó con la misma frecuencia (17,2%). El papel del *H. pylori* sigue siendo controversial, existen estudios que apoyan que el *H. pylori* desempeña un factor protector cuando existe gastritis corporal o pangastritis, que presentan hipoacidez debido al daño funcional y estructural de la mucosa gástrica, así como, la gastritis antral o úlcera duodenales que presentan hiperacidez, y que posterior a la erradicación de la bacteria existe una disminución del estímulo del ácido gástrico, y por otra parte, al erradicar el estímulo infeccioso del *H. pylori* se pudiera explicar el posible mecanismo a una mayor exposición ácida

en el esófago debido al aumento del ácido gástrico, causado por una pérdida de efecto neutralizante por el amoníaco, así como supresión del efecto de las citocinas en el proceso inflamatorio y la mejora de la atrofia de cuerpo gástrico. Algunos autores han estudiado la relación de la ERGE y la infección por *H. pylori*; Hamada H. et al. en 2000, en Japón estudiaron en una cohorte a un total de 286 pacientes sometidos a terapia de erradicación de *H. pylori*, la incidencia de ERGE fue 54 (18%) pacientes, así mismo, encontró asociación entre la presencia de hernia hiatal y gastritis del cuerpo gástrico con la ERGE, además el grado de esofagitis mayormente encontrada fue leve (97%), éstos resultados son similares a los encontrados en éste estudio, aunque la incidencia de ERGE fue mayor en éste estudio²⁸. Inoue H. et al. en 2004, en los países nórdicos , realizaron un estudio en 122 pacientes, que fueron tratados para erradicación de la infección por *H. pylori* con éxito, encontró una incidencia de ERGE en 25 (20,5%) pacientes, además, más del 90% presentaron ERGE erosiva leve²⁹, por tanto, éstos resultados son similares a éste estudio. Pasechnikov VD, et al. en 2011, en Rusia, realizaron un estudio prospectivo de una cohorte a 280 pacientes, de éstos 79 (28%) pacientes que se les erradicó la infección por *H. pylori* desarrollaron ERGE³⁰.

Fallone CA et al. en 2000, en Canadá realizaron un estudio prospectivo, con seguimiento de un año a 63 pacientes con erradicación exitosa, se

presentó incidencia de ERGE en el 23 (37%) pacientes²⁶, resultados muy similares al encontrado en éste estudio.

Éste estudio tiene algunas limitaciones, existen varias variables que no se midieron las cuales podrían estar relacionadas con la incidencia de ERGE posterior a la erradicación del *H. pylori*, entre ellas, el tipo de Cepas de *H. pylori*, enfermedades relacionadas, tabaquismo, obesidad, entre otros, con respecto a la metodología no se dispuso de un grupo control con pacientes con infección por *H. pylori* lo que limitó haber podido establecer mayor evidencia de los resultados; sin embargo, el estudio fue prospectivo, se controló la recolección y medición de las variables de estudio y el seguimiento de los pacientes de estudio se obtuvo una pérdida de solo 6,5% del total de la muestra estudiada. La hipótesis generada en éste estudio pretendía un resultado esperado de incidencia de la ERGE del 20%, no obstante, se obtuvo una incidencia mayor a la esperada, ello podría atribuirse a varias situaciones razonables como son variables no consideradas en el estudio que aumentan el riesgo de ERGE como la obesidad y la diabetes mellitus, así como, estudios diagnósticos no considerados en la práctica clínica diaria como la manometría esofágica y ph-metría de 24 horas en aquellos pacientes con ERGE sin lesión esofágica, los cuales aumentan las probabilidades diagnósticas. Se considera continuar con investigaciones futuras agregando variables importantes relacionadas con la ERGE.

CONCLUSION

Se concluye en esta investigación que la incidencia de ERGE posterior a la erradicación de la infección por *H. pylori* con terapia triple estándar es alta (34,5%) al igual que en otros países del mundo, ello podría influir en el incremento de la incidencia de las complicaciones de la ERGE como son Esófago de Barrett y el cáncer de esófago.

Referencias

1. Scida S, Russo M, Miraglia C, Leandro G, Franzoni L, Meschi T, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and GERD. *Acta Biomed* 2018; 17; 89(8-S):40-43.
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-20.
3. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63(6):871-80.
4. Sukano K. Vonoprazan fumarate, a novel potassium –competitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux disease: safety and clinical evidence to date. *Therap Adv Gastroenterol* 2018 9; 11:1756283X17745776.
5. Herrera EJL, Monreal RR, García CD, González MEI, Borjas AOD, Maldonado GHJ, et al. Prevalence of Barrett's esophagus: An observational study from a gastroenterology clinic. *Rev Gastroenterol Mex* 2017; 82(4):296-300.
6. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus Gut 2018; 67(7):1351-1362.
7. Gislason T, Janson C, Vermeire P, Plaschke P, Björnsson E, Gislason D ,et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastro-esophageal reflux: A population based study of young adults in three European countries. *Chest* 2002; 121:158-63.
8. Akyüz F, Mutluay Soyer Ö. Which diseases are risk factors for developing gastroesophageal reflux disease? *Turk J Gastroenterol* 2017; 28(Suppl 1):S44-S47.
9. Akyüz F, Mutluay Ö. How is gastroesophageal reflux disease classified? *Turk J Gastroenterol* 2017; 28 (Suppl 1): S10-S11.
10. Vaishnav B, Bamanikar A, Maske P, Reddy A, Dasgupta S. Gastroesophageal Reflux Disease and its Association with Body Mass Index: Clinical and Endoscopic Study. *J Clin Diagn Res* 2017; 11(4):OC01-OC04.
11. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol* 2018; 154(2): 267–276.
12. Huerta F. Enfermedad por reflujo no erosiva. *Rev Gastroenterol Mex* 2006; 71(Supl. 1): 60-61.
13. Gasiorowska A. The role of pH in symptomatic relief and effective treatment of gastroesophageal reflux disease. *Prz Gastroenterol* 2017; 12(4):244-249.
14. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20(18):5191-204.

15. Hooi JK, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol* 2017; 153(2):420-429.
16. Alarid-Escudero F, Enns EA, MacLehose RF, Parsonnet J, Torres J, Kuntz KM. Force of infection of Helicobacter pylori in Mexico: evidence from a national survey using a hierarchical Bayesian model. *Epidemiol Infect* 2018; 146(8):961-969.
17. Bae SE, Choi KD, Choe J. The effect of eradication of Helicobacter pylori on gastric cancer prevention in healthy asymptomatic populations. *Helicobacter* 2018.
18. Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L, Brusselaers N. Helicobacter pylori eradication treatment and the risk of gastric adenocarcinoma in a Western population. *Gut* 2018 1; 67 2092-6. (12).
19. Yucel O. Interactions between Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease. *Esophagus* 2019 ;16(1):52-62.
20. Mungan Z, Pınarbaşı Şimşek B. Gastroesophageal reflux disease and the relationship with Helicobacter pylori. *Turk J Gastroenterol* 2017; 28 (Suppl 1): S61-S67.
21. Ghoshal UC, Chourasia D. Gastroesophageal Reflux Disease and Helicobacter pylori: What May Be the Relationship?. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16(3):243-50.
22. Jie W, Qinghong X, Zhitao Ch. Association of Helicobacter pylori infection with gastroesophageal reflux disease. *J Int Med Res* 2019; 47(2): 748–753.
23. Nakajima S, Hattori T. Active and inactive gastroesophageal reflux diseases related to Helicobacter pylori therapy. *Helicobacter* 2003; 8(4):279-93.
24. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012;13:2-9.
25. Peetsalu A, Kirsimägi U, Peetsalu M. Giant peptic ulcer hemorrhages: Epidemiology, treatment, and outcome in the teaching hospital of Tartu. *Medicina (Kaunas)* 2011; 47(1):19-24.
26. Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, Mayrand S, Loo V, Beech R, et al. Is Helicobacter pylori eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2000; 95(4):914-20.
27. Abdo-Francis JM, Uscanga-Domínguez LF, Sobrino-Cossio S, Rivera- Ramos JF, Huerta-Higa F, Tamayo de la Cuesta JL, et al. Tercer consenso mexicano de Helicobacter pylori. *Rev Gastroenterol Mex* 2007; 72(3):321-38.
28. Hamada H, Haruma K, Mihara M, Kamada T, Yoshihara M, Sumii K, et al. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for Helicobacter pylori: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(6):729-35.
29. Inoue H, Imoto I, Taguchi Y, Kuroda M, Nakamura M, Horiki N, et al. Reflux esophagitis after eradication of Helicobacter pylori is associated with the degree of hiatal hernia. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39(11):1061-5.
30. Pasechnikov VD, Chotchaeva AR, Pasechnikov DV. [Effect of HP eradication on the development of gastroesophageal reflux disease: results of the prospective study]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2011 ;(3):105-10.