

Helicobacter pylori y patología gastroduodenal. Desafío al dogma

Carlos E. Paradisi Barrios

RESUMEN

La tesis sostenida por la doctrina científica, de que el pH ácido del estómago impedía infección bacteriana directa en su mucosa, acarrió rechazo a los hallazgos bacteriológicos gástricos por casi un siglo. En 1981 en Australia, se aísla de biopsias gástricas un bacilo espiral, catalogado inicialmente dentro de la especie Campylobacter. La publicación de su descubrimiento en 1983, originó una profusión de hallazgos que cambiaron nuestro enfoque clínico y patológico de la enfermedad ulcero-péptica digestiva y se le detectaron características únicas, suficientes para crear un género propio en 1989. La colonización por el Helicobacter pylori se correlaciona hoy de manera irrefutable con gastritis antral (tipo B), duodenitis y úlcera duodenal. Su presencia se vislumbra además como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico.

Produce una de las infecciones bacterianas de mayor prevalencia mundial, en la que influyen las condiciones socioeconómicas de la población afectada. Parece transmitirse de persona a persona por vía oral. Puede ser demostrada por estudio microscópico directo del material gástrico y cultivo, así como utilizando pruebas que detectan sus características bioquímicas o la respuesta inmunológica en el huésped. Es sensible a numerosos antimicrobianos y a compuestos de bismuto. Al ser erradicado se observa curación de la gastritis antral y disminución de recaídas de la úlcera duodenal.

Palabras claves: *Helicobacter pylori. Patología gastroduodenal.*

Recuento histórico

Hasta hace poco más de 10 años, los postulados científicos sostuvieron que el pH ácido del estómago no permitía infección bacteriana en la mucosa gástrica. Este dogma motivó rechazo a la investigación bacteriológica gástrica por décadas, a pesar de conocerse desde 1893 la presencia de organismos

en espiral en estómago de perros (1).

Desde principios del siglo XX se tienen informes sobre organismos similares en el contenido gástrico de humanos con cáncer gástrico ulcerado, encontrándose ausentes en sujetos sanos. Se produjeron reportes esporádicos de presencia bacteriana en el estómago de pacientes con úlceras pépticas benignas, sin lograr vincularla con ninguna enfermedad gástrica humana (2). Paralelamente, desde 1924 se venía documentando actividad de ureasa en el estómago, estableciéndose asociación de ésta con la enfermedad ulcerosa (3).

La hipótesis de que los organismos en cuestión eran contaminantes bacterianos ingresados al tracto digestivo por deglución, fue establecida por Palmer (4) en extenso estudio publicado en 1954, con lo cual el asunto pareció llegar a un punto final. Se reactiva el interés cuando Steer en 1975 demuestra bacterias en espiral ubicadas profundamente en la mucosa gástrica de pacientes con úlcera gástrica; pero al intentar su aislamiento creció Pseudomona aeruginosa, la cual hoy se cree era contaminante del endoscopio (2).

En 1981, el patólogo australiano Robin Warren aísla un bacilo espiral en muestras de biopsias de pacientes con gastritis, notando además inflamación en el sitio donde se alojaba la bacteria. Los mismos gérmenes espirales fueron detectados ese año, en 60% de las biopsias sucesivas de los pacientes sometidos a endoscopia por su colega el gastroenterólogo Barry Marshall. Luego de cultivarlos con éxito en 1982, publicaron su hallazgo en 1983 (5), identificándolos inicialmente similares al Campylobacter —“Campylobacter like organisms” (CLO)—. Se dieron cuenta además, que casi todos los pacientes con gastritis tipo B estaban infectados y, que la mayoría de los pacientes con úlceras pépticas o cáncer gástrico, eran portadores de la bacteria (6). A partir de entonces, se pudo precisar

mejor que los microorganismos tenían características únicas —principalmente su capacidad para producir ureasa— no compartidas por las especies *Campylobacter*.

Reclasificada como *Helicobacter pylori* en 1989 (7), ha colocado en perspectiva los estudios microbiológicos previos (presencia de organismos espirales), reconciliando elementos encontrados en el estómago de los humanos (intensa actividad productora de amonio) que no tenían explicación ni relación aparente entre sí hasta este momento, ni mucho menos se consideraban vinculados con la inflamación gastroduodenal.

La profusión de hallazgos concernientes al *H. pylori* ha demostrado su papel protagónico activo (¿etiológico?) en algunas enfermedades de estómago y duodeno. También ha cambiado irreversiblemente nuestro enfoque sobre la enfermedad péptica y su significación clínica y patológica. Todavía quedan muchas incógnitas por descifrar. Y la tarea de precisar su relación con la aparición del cáncer gástrico apenas comienza.

Morfología y características

El *Helicobacter pylori* es un organismo basófilo de superficie lisa, en espiral y ligeramente curvado en forma de S, de extremos redondeados, móvil, con 4 a 6 flagelos en uno de sus polos, cuyo tamaño oscila entre 0,5 a 1,0 μ de ancho y 2,5 a 4,0 μ de largo. Produce ureasa, catalasa, proteasa, lipasa, fosfolipasa, hemoaglutininas y adhesinas, así como sulfuro de hidrógeno. No fermenta la glucosa, no reduce nitratos, ni hidroliza el hipurato. Es microaerófilo, requiriendo de un medio enriquecido para su crecimiento (p.ej. agar chocolate, agar sangre) a 37°C. Se transporta en solución salina isotónica o glucosa al 20% y su cultivo definitivo debe procesarse en las 2-3 horas siguientes. Luego de 3 a 5 días puede observarse crecimiento de colonias transparentes (8).

En la actualidad se conocen varias especies de *Helicobacter*, las cuales están igualmente presentes en animales. El *H. pylori* que ha sido asociado con gastritis y úlcera péptica se halla sólo en el estómago humano o en condiciones muy especiales, en el duodeno, no encontrándose en otras partes del tracto gastrointestinal, así como tampoco en otras especies (9).

A pesar de ser sensible al ácido gástrico, ha desarrollado la capacidad de soportar ese medio tan

hostil. Alojándose debajo del moco, se protege y logra sobrevivir gracias al micro clima alcalino creado por el amonio hidrolizado de la urea mediante la ureasa que posee (10). Este último hecho además, le facilita colonizar el epitelio gástrico o la metaplasia gástrica en duodeno. Parece tener poca tendencia invasiva, ubicándose de preferencia en las uniones intercelulares. Raramente penetra la mucosa por sí mismo (11).

Epidemiología

Prevalencia

Debe considerarse como una de las infecciones bacterianas más comunes, con alta prevalencia, pues su presencia ha sido demostrada en casi todos los países del mundo. Se estima que existen aproximadamente tres mil millones de personas infectadas con *H. pylori*. Las precarias condiciones socioeconómicas y las malas condiciones higiénicas parecen promover su presencia en la población (12). Las curvas de prevalencia según edad en estudios poblacionales de diferentes países, reflejan el nivel de infección de cada grupo en su juventud. En países en desarrollo, la adquisición de la infección en la niñez es la norma; casi la totalidad de los niños a los 10 años de edad portan al *H. pylori* y lo albergarán toda su vida (13). Cuando más se vive, mayor será la probabilidad de contraer una infección gástrica por *H. pylori*, alcanzando su pico en la edad adulta temprana. Entre 80 y 90% o más de los adultos estarían infectados y de los individuos mayores de 80 años casi el 100% portará al organismo, cuando menos residiendo en el estómago (12,13).

No parece existir condicionamiento genético para la infección por *H. pylori*, aunque la raza negra presenta mayor tasa de infección que la raza blanca en áreas estudiadas (14).

En naciones desarrolladas alcanza en sujetos sanos prevalencia de 25% a los 30 años y 50% a 70% en los mayores de 60 años. La infección es rara en los Estados Unidos entre los niños (15). En países latinos, como Perú, la cifra alcanza hasta 90% de los sujetos evaluados, encontrándose asociado hasta con 90% de las gastroduodenopatías (16).

En Venezuela se ha detectado su presencia en 62% de sujetos sanos asintomáticos; en aproximadamente 90% de los pacientes con gastritis; en 70 a 80% de los portadores de úlceras gástricas; en 40 a 54% de los pacientes con úlceras duodenales; en

16% de los carcinomas gástricos (17-20). La prevalencia de infección en personas que habitan regiones de alto riesgo para cáncer gástrico, como el Estado Táchira, es de 95% (21).

Transmisión

Su forma de transmisión no se ha descubierto, pues aunque habita el estómago humano, se desconoce la fuente donde reside la bacteria en el ambiente. Debido a que ocasiona una infección crónica cuyo comienzo es difícil de identificar, tampoco sabemos cuándo se produce la infección.

El agua le sirve de vehículo y hasta ahora se cree que la transmisión persona a persona es la más factible, casi seguramente por la ruta oral. No está claro si utiliza las vías fecal-oral u oral-oral. El organismo no ha sido cultivado confiablemente a partir de las heces y la saliva, pero puede ser hallado en placa dental, lo que apoya la posibilidad del contacto personal en la transmisión (14). La presencia familiar de *H. pylori* se ha demostrado en algunos estudios (22); y también se ha documentado su transmisión por endoscopia gástrica, habiéndose estimado el riesgo de infección por esta vía en 1,1% (23). Dada su implicación en importantes enfermedades, se requiere mejor conocimiento de los mecanismos de transmisión del *H. pylori* para formular recomendaciones preventivas.

Mecanismos de patogenicidad

Los mecanismos patológicos por los cuales la infección por el microorganismo conduce al desarrollo de gastritis, ulceración y posible neoplasia, no están todavía del todo aclarados. Sin embargo, se han identificado numerosas características inherentes a ella, a través de las cuales puede causar daño a la mucosa gástrica y a las células epiteliales gástricas (13):

1. La presencia de amonio por actividad de la ureasa al descomponer la urea:
 - a) crea un ambiente de pH neutro que le permite protegerse del ambiente bactericida del estómago (10);
 - b) favorece la descomposición de la capa de moco facilitando la retrodifusión de ácido y la ulterior colonización por *H. pylori* (24);
 - c) constituye un elemento tóxico para las células epiteliales (25).
2. Produce proteasa y fosfolipasa que atacan la capa de moco y el epitelio gástrico (26).
3. Algunas cepas producen una citotoxina y una

hemaglutinina que bloquean la producción de hidrogeniones de la célula parietal y cuya presencia parece correlacionarse específicamente con ulceración (27).

4. Estimula la secreción de gastrina, pepsinógeno y prostaglandina E2 (28,29).
5. Activa a neutrófilos, eosinófilos y basófilos. La liberación de proteínas citotóxicas y radicales reactivos de oxígeno desde los granulocitos y, la estimulación de leukotrieno B4 o la activación de células T citotóxicas dirigidas contra el epitelio gástrico, pueden contribuir al daño celular (30-32).
6. Sintetiza factor activador-plaquetario (PAF), el cual parece iniciar de una manera directa la cascada inflamatoria (33).
7. Genera una respuesta inmune, al atraer células fagocíticas y otras células defensivas al epitelio y ésta posiblemente, contribuya al daño celular produciendo auto-anticuerpos contra proteínas específicas (p.ej. contra la proteína de choque térmico—"heat-shock protein"—) de las células dañadas (34).

La mayoría de los sujetos que alojan al *H. pylori* en la mucosa gástrica no muestran evidencia alguna de inflamación. Sólo un bajo porcentaje de los infectados desarrolla algún trastorno realmente patológico. La infección causada por *H. pylori* generalmente se asemeja a una infección inespecífica del tracto digestivo superior que dura sólo unos días. Algunos individuos pueden experimentar colonización sintomática en el primer momento y de ahí pasan a una fase asintomática, prolongada en la mayoría de las personas. Sin embargo luego de años como portador parece evolucionar hacia una gastritis crónica, aceptándose hoy que es un factor en el desarrollo de la gastritis tipo B y de la úlcera duodenal.

La relación causal entre infección por *H. pylori* y desarrollo de gastritis crónica ha sido comprobada al cumplirse los postulados de Koch tanto en modelos animales como en voluntarios humanos (35-37). Se ha establecido asociación estrecha y correlación entre:

- colonización de epitelio tipo gástrico por *H. pylori*, y:
 - a) presencia de inflamación y ulceración;
 - b) respuesta inmune persistente (local y sistémica).

- erradicación del organismo por antibióticos y:
 - a) mejoría clínica e histológica de la gastritis y la ulceración;
 - b) aparición de niveles decrecientes de anticuerpos.
- persistencia del *H. pylori* en el estómago y recaída de la ulceración.

Está generalmente aceptado que el daño final observado en la enfermedad úlcero-péptica es el resultado de la pérdida del equilibrio entre los factores agresivos a la mucosa gástrica y los mecanismos defensivos de la misma. Hoy, la información disponible es suficiente para afirmar que el *H. pylori* contribuye activamente a alterar este balance de manera directa o indirecta: debilita los mecanismos de defensa e inicia una cascada inflamatoria que conduce a la auto-agresión, con aparición de gastritis y duodenitis; finalmente a la instalación de la ulceración péptica (13,38). Se piensa que la secuencia de eventos en la infección por *H. pylori* es como sigue:

- 1) el organismo:
 - a) se mueve hacia el interior de la capa de moco;
 - b) se adhiere a la mucosa, donde se multiplica;
 - c) produce un grado limitado de invasión;
- 2) el huésped responde:
 - a) con reacción inflamatoria crónica y
 - b) reacción inmunológica.

El grado de severidad de la infección y el control que el huésped ejerza sobre la misma probablemente dependa de sus capacidades de respuesta, de regeneración y de producción de ácido; así como de las diferencias en el número de organismos infectantes, virulencia, y capacidad de adaptación entre cepas (13,39).

Patología

1. Patología gástrica asociada al *H. pylori*

A) *H. pylori* y gastritis

En pacientes infectados, el *H. pylori* se encuentra tanto en antro como en cuerpo gástrico, con mayor densidad de colonización en el antro. La gastritis antral es más intensa y con distribución más uniforme que la observada en el cuerpo. Los pacientes adultos que albergan la bacteria, presentan como característica histológica clave una gastritis crónica activa, superficial, con presencia de neutrófilos en el infiltrado inflamatorio (40). En los

niños el infiltrado inflamatorio es predominantemente linfocítico (41). Ultraestructuralmente se evidencia estrecha relación con la membrana de la célula epitelial (adosándose a ella en algunos sitios) y disminución o ausencia de las microvellosidades subyacentes a la bacteria; también se reporta presencia de microorganismos dentro de fagolisosomas en el citoplasma de la células mucosas (42). La gastritis crónica observada por infección del *H. pylori*, es activa, inespecífica y no erosiva. Significa que el patrón inflamatorio no es histológicamente diagnóstico para una patología o grupo de patologías, ni tiene valor predictivo para definir la causa o condición clínica asociada. Por ejemplo, si el patólogo reporta gastritis inespecífica no erosiva en la biopsia, el paciente puede carecer de enfermedad asociada como puede ser portador de una úlcera péptica. Se han descrito grupos de pacientes con gastritis crónica sin evidencia de infección o colonización por *H. pylori*, lo cual sugiere que existen formas de gastritis no asociadas al micro-organismo (43,44).

B) *H. pylori* y úlcera gástrica

A pesar de estar bien documentado el proceso inflamatorio desencadenado por la infección del *H. pylori* (45), su relación causal con la úlcera gástrica es menos impresionante que la causalidad demostrada en conexión con la úlcera duodenal. Entre 70 y 80% de los pacientes con úlcera gástrica están infectados por *H. pylori*; por tanto, otros factores (analgésicos, anti-inflamatorios no esteroides, cigarrillos, alcohol) parecen jugar también un papel importante e independiente en la patogénesis de la úlcera gástrica. Es un hecho el que las úlceras gástricas observadas en pacientes en tratamiento con analgésicos anti-inflamatorios no esteroides, no están vinculadas a la presencia de *H. pylori* (46)

C) *H. pylori* y otras patologías

No es común hallar al *H. pylori* en anemia perniciosa ni en otras formas de gastritis. Tampoco presenta mayor prevalencia en pacientes con enfermedad de reflujo esofágico, ni es un organismo comensal que complica inflamaciones (47).

II. *H. pylori* y enfermedad ulcerosa duodenal

En pacientes con úlcera duodenal el *H. pylori* está casi universalmente presente en el antro gástrico (95-100%). En la pequeña proporción de pacientes con úlcera duodenal que resultan *H. pylori*-negativos, existe alguna causa detectable que explica su ausencia (48). Sin embargo, no se ha logrado

demostrar entre *H. pylori* y úlcera duodenal, una relación causal directa tan clara como la que existe entre *H. pylori* y la gastritis, pues sólo una minoría de los infectados por *H. pylori* desarrollan úlcera duodenal.

La evidencia actual se inclina a favor de que la aparición de la enfermedad ulcerosa duodenal depende de una combinación de tres factores (49):

- hiperproducción de ácido;
- desarrollo de metaplasia de mucosa gástrica en el duodeno; y
- migración del *H. pylori* desde el estómago y colonización de la metaplasia.

Si no hay metaplasia gástrica el germen no se aloja en el duodeno y no hay úlcera duodenal: el organismo sólo crece en mucosa gástrica. Pero además parecieran existir cepas especialmente ulcerogénicas, ya que pueden darse los elementos antes señalados —hiperacidez, metaplasia gástrica y microorganismos en el estómago— sin que necesariamente se desarrolle úlcera.

A pesar de que los altos niveles séricos de gastrina se normalizan al erradicar el *H. pylori*, no se observan cambios en la hiperproducción de ácido; no se comprende todavía con exactitud esta disociación gastrina/producción de ácido (50). Por otra parte, se acepta hoy que la erradicación del *H. pylori* con tratamiento específico demora la recurrencia de la úlcera duodenal (51).

III. Dispepsia no ulcerosa

La relación del *H. pylori* con dispepsia no ulcerosa es muy controversial hasta ahora no se ha definido el papel que desempeña en ella. Dado que la inflamación producida por *H. pylori* parece ser primariamente asintomática, ha sido difícil realizar estudios controlados en dispepsia no ulcerosa, así como demostrar una tasa de curación significativa al erradicar el *H. pylori*, comparada a la observada con el uso de placebo (52).

Aun cuando en nuestro país se ha encontrado el *H. pylori* en aproximadamente 50% de los pacientes evaluados por dispepsia no ulcerosa, con alteraciones endoscópicas reportadas como gastritis erosiva en 62,5% de los casos, es interesante destacar que a nivel mundial no existe correlación entre síntomas, hallazgos endoscópicos e histológicos, y presencia de *H. pylori* (53,54).

IV. *H. pylori* y cáncer gástrico

Los hallazgos epidemiológicos sugieren una

relación entre *H. pylori*, gastritis crónica, atrofia y carcinoma gástrico. En 40 a 60% de los casos, el adenocarcinoma sería una consecuencia tardía de la infección por *H. pylori* (55-61).

Hasta el momento no existen evidencias contundentes respecto a su asociación con cáncer gástrico. Muchas interrogantes surgen al plantear la evolución de una gastritis atrófica con metaplasia intestinal hacia el cáncer; no está del todo claro el papel del germen en la aparición del cáncer gástrico. Sin embargo, resulta tentador implicarlo como el factor etiológico extrínseco que induce al carcinoma gástrico.

Se postula que la infección temprana con *H. pylori* conduce a gastritis crónica, que puede llegar a ser atrófica (condición pre-maligna) —con hipoclorhidria, sobrecrecimiento bacteriano y niveles altos de compuestos carcinogénicos— causando metaplasia, displasia y finalmente cáncer (55). En este proceso, tanto la estimulación por *H. pylori* del factor de crecimiento epidérmico (56), como la persistencia de niveles elevados de pepsinógeno (62), parecen representar factores de riesgo contribuyentes al proceso de carcinogénesis. De resultar así, pueden constituirse en marcadores adicionales al *H. pylori*, para la identificación de los individuos de alto riesgo.

Elementos sugestivos de un papel protagónico del *H. pylori*.

1. Características epidemiológicas paralelas (57-59): sabemos que el *H. pylori* se adquiere en poblaciones con menor desarrollo socioeconómico y a una edad más temprana (durante la niñez). Precisamente, su mayor prevalencia es en áreas donde el carcinoma gástrico tiene una incidencia alta.

Pareciera que *H. pylori* y la gastritis asociada, especialmente si es adquirida desde la niñez, proporcionan el suelo fértil sobre el que otros factores actúan (p. ej. factores dietarios: presencia de carcinógenos potenciales, uso excesivo de sal, ingestión de nitratos y carencia de frutas y vegetales con posible privación de vitaminas C y E). Llama la atención que en países con incidencia baja de cáncer gástrico, la infección pediátrica por *H. pylori* es infrecuente.

2. Hechos observados en poblaciones con alto riesgo de cáncer gástrico (60,63):
 - Mayor prevalencia de *H. pylori* en pacientes que

desarrollan carcinoma gástrico que en la población normal.

- Existe relación entre *H. pylori* y el desarrollo subsiguiente de carcinoma gástrico, predominantemente del tipo intestinal.
 - Elevados títulos de anticuerpo para *H. pylori* se asocian con mayor riesgo de desarrollar carcinoma.
 - El riesgo de aparición de carcinoma gástrico es mayor cuanto mayor sea el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de infección por *H. pylori*.
 - Alta incidencia (89%) de *H. pylori* en casos gastrectomizados por adenocarcinoma gástrico del tipo intestinal.
 - Pacientes con historia de úlcera duodenal presentan menor riesgo de desarrollar cáncer gástrico, a pesar de estar infectados con *H. pylori* (64).
3. Estudios sero-epidemiológicos prospectivos (63,65) vinculan la colonización por *H. pylori* al desarrollo definitivo de carcinoma gástrico, mostrando correlación estadística importante (35 a 89%) entre prevalencia de anticuerpo *H. pylori* (IgG específica) e incremento del riesgo a desarrollar cáncer gástrico. La concentración media de IgG específica se ha encontrado significativamente más alta en los casos que en los controles. Alrededor de 60% de los casos con cáncer gástrico pueden asociarse con la infección *H. pylori*.

Hipótesis para la carcinogénesis a partir de la infección *H. pylori* (66,67):

Pueden postularse varios mecanismos potenciales de carcinogénesis:

1. Transformación directa de la mucosa por productos metabólicos.
2. Transformación por invasión celular al estilo viral.
3. Inducción de respuesta inflamatoria crónica.

La información existente parece apoyar este último mecanismo. La inflamación originada por el *H. pylori* causa proliferación celular, con incremento de las posibilidades de deterioro del DNA por: a) error de replicación o b) aparición de mutágenos endógenos relacionados con la inflamación; o c) aparición de mutágenos exógenos por influencia dietaria. La mayor parte del daño al DNA

es corregido por los mecanismos protectores normales de la células. Pero esta capacidad tiene limitaciones, no es perfecta y al transcurrir el tiempo algún daño inducido al DNA logra acumularse en las células epiteliales. Y mientras más dure la infección, mayor la probabilidad de reparación inadecuada y mayor la tendencia a la transformación maligna (68). No se ha logrado establecer secuencia temporal en la evolución de los casos *H. pylori* positivos a cáncer gástrico, por tanto su relación debe ser considerada como circunstancial más que causal. Sin embargo, se puede afirmar que la infección por *H. pylori* constituye un marcador de "riesgo aumentado" en relación al carcinoma gástrico. La causalidad sólo podrá establecerse a través de estudios a largo plazo que demuestren que la erradicación o prevención de la infección previene la malignidad.

Diagnóstico

Para detectar al *H. pylori* se pueden utilizar:

- 1) Métodos directos: se demuestra presencia de la bacteria en material o tejido gástrico.

Con la muestra podemos efectuar (69):

A. Histología: estudio al microscopio de luz, utilizando coloraciones diversas:

- a) Gram
- b) Hematoxilina y eosina (H&E)
- c) Warthin- Starry (a base de plata)
- d) Giemsa, naranja-acridina, azul de toluidina y otras.

B. Cultivo: positivo en 80-90% de los casos, con técnicas adecuadas.

II) Métodos indirectos: determinación de características de la bacteria o de la respuesta que su presencia genera en el huésped. Entre ellos tenemos:

A) Bioquímicos:

- a) Prueba de urea en el aliento: la bacteria produce desdoblamiento de urea marcada con carbono 13 ó 14 y se detecta en el aliento CO₂ marcado, a la primera hora de ingerido el material. Útil en estudios poblacionales y para seguimiento de tratamiento (70).

- b) Prueba de la ureasa y CLO-Test: se coloca una muestra de tejido gástrico en un medio rico en urea. Si está presente la bacteria, la urea se desdobra produciéndose amonio y alcalinización del

medio; éste cambia de color amarillo a rosado púrpura en los primeros 20 minutos, con creciente sensibilidad y especificidad (98% a 100% respectivamente en las siguientes 24 horas (71,72).

B) Inmunológicos: permiten detección serológica de anticuerpos por respuesta a la infección por *H. pylori*. Múltiples métodos con variedad de antígenos han demostrado los anticuerpos en suero, jugo gástrico, saliva y mucosa infectada de los individuos *H. pylori*-positivos (73). Existe especificidad y valor predictivo del 100% en anticuerpos dirigidos contra proteínas celulares de alto peso molecular del *H. pylori*. También hay correlación entre la presencia *H. pylori*, infección gástrica y duodenal e inflamación y niveles altos de IgG e IgA contra el microorganismo (74,75). Después de tratamiento específico para eliminar la bacteria se obtiene disminución progresiva de los títulos de anticuerpos (76).

Tratamiento

Los estudios que implican al *H. pylori* como un factor patogénico en la enfermedad ulcerosa gástrica y duodenal muestran que su erradicación disminuye significativamente la tasa de recaída a los 12 meses de seguimiento (77). Estas observaciones influyen sobre el enfoque terapéutico de la enfermedad ulcerosa. Pero el tratamiento de la infección por *H. pylori* permanece controversial. Incluso se tiene evidencia de eliminación de la infección en algunos pacientes sin recibir ningún tratamiento (78). Se acepta de manera general, que no se indica tratamiento al paciente asintomático, situación que abarca la mayoría de los casos. Se tratan los casos de gastritis (en ausencia de otros desencadenantes específicos: alcohol, analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos, cigarrillos) y los pacientes con enfermedad ulcerosa tratada, que evidencian recidiva o asocian complicaciones.

Siendo un organismo sensible a gran número de antibióticos, muchas combinaciones pueden ensayarse. Se muestra susceptible *in vitro* a numerosos antimicrobianos (penicilina, tetraciclina, eritromicina, gentamicina, metronidazol y furazolidina) y compuestos de bismuto. Es resistente a: ácido nalidíxico, vancomicina, trimetoprim, sulfametoxazol, antagonistas de los receptores H₂, antiácidos, y sucralfato. Su localización por deba-

jo del moco gástrico le permite protegerse de los medicamentos empleados y dificulta la erradicación, con elevada tasa de recurrencia.

El tratamiento racional debe considerar varios factores implicados, como son:

- Indicación: selección adecuada del paciente a tratar.
- Coste: la mayor incidencia es en población de bajos recursos económicos.
- Probabilidad de efectos colaterales: diarrea, intolerancia digestiva, infección por *Clostridium difficile*.
- Incumplimiento del tratamiento: ello puede explicar una proporción importante de fracasos, especialmente cuando se indica tratamiento por tiempo prolongado; tratamiento cumplido en más del 60%, garantiza éxito en 96% de los casos (79).
- Riesgo de desarrollo de resistencia: uso de un solo agente, posología inadecuada o lapsos cortos de tratamiento, son condicionantes de la aparición de este problema.

Evaluación de recurrencia y curación a largo plazo: debe presumirse erradicación sólo si las pruebas para *H. pylori* son negativas por lo menos 4 semanas después del tratamiento.

La prueba de urea en el aliento, como muestreo único, es valiosa para evaluar la curación a corto plazo. La serología, particularmente la determinación de niveles de anticuerpos en suero (IgG), es un índice no invasivo de éxito del tratamiento, pero de interpretación tardía, pues la desaparición de estos puede demorar hasta 6 meses. Todavía no existen estudios a largo plazo que establezcan o descarten recurrencia en 5 ó 10 años, luego de la erradicación del *H. pylori*.

Agentes

La amoxicilina elimina a la bacteria hasta en un 70-90%, con recurrencia elevada a corto plazo (80%). Con la furazolidina se obtiene más del 90% de eliminación, pero la recurrencia es superior al 50% a las 6 semanas. Tanto el metronidazol como el tinidazol utilizados en forma aislada han mostrado resistencia progresiva entre 15 y 50% (80,81).

El bismuto como tratamiento único erradica la infección en un 20% de los pacientes. Si se emplea un antibiótico solo, la aparición de resistencia es mucho más probable que cuando se administra en conjunto con bismuto. La máxima concentración

sanguínea después de 2 semanas de terapia con bismuto coloidal se obtiene con subcitrato; siendo menores las concentraciones observadas en igual lapso con subnitrato y con subsalicilato. Aun cuando se ha reportado encefalopatía tóxica a concentraciones elevadas de bismuto, cuando dichos compuestos son administrados a dosis normales y a sujetos con función renal y hepática normal, no ocasionan toxicidad.

Dado que existen observaciones sugestivas que el ácido protege a la bacteria de los antibióticos, se han incorporado medicamentos reductores de la secreción ácida al tratamiento combinado con antibióticos, sin bismuto. Como agentes aislados, no han mostrado mayor efecto sobre el *H. pylori*. Pero tratando pacientes *H. pylori* positivos con la combinación de estos fármacos —cimetidina, ranitidina u omeprazol— por 4 a 6 semanas y por lo menos dos antibióticos (amoxicilina u oxacilina y metronidazol o tinidazol) 10 a 15 días, se observan tasas de erradicación que oscilan entre 50 y 75% (82,83). Recientemente se ha reportado 72% de erradicación con tratamiento cuádruple combinado, a dosis alta por un día, con omeprazol, amoxicilina, metronidazol y bismuto (84). Aun cuando la duración óptima del tratamiento todavía no se ha definido, las terapias menores a 7 días se han demostrado menos efectivas que las de 10 a 14 días.

Hasta el presente no existe acuerdo sobre un esquema terapéutico estándar para erradicar al *H. pylori*. Se recomienda indicar tratamiento triple por vía oral, basado en una sal de bismuto o un medicamento reductor del ácido durante no menos de 4 semanas, asociada simultáneamente con metronidazol o tinidazol por 10 días y tetraciclina o amoxicilina en períodos variables de 10 días hasta 4 semanas (80,85,86).

Conclusiones

El papel de *Helicobacter pylori* en la patogénesis de algunas enfermedades gastroduodenales ha sido revisado en detalle a lo largo de esta actualización. La bacteria coloniza e infecta la mucosa gástrica humana, habiéndose demostrado responsable de desencadenar respuesta inflamatoria en la mucosa, produciendo los cambios propios en la evolución de las formas de gastritis aguda y crónica. Los factores y mecanismos responsables del daño tisular inducido por *H. pylori* no están totalmente dilucidados.

Representa un importante agente en la pato-

génesis de la gastritis antral, de la enfermedad ulceropéptica y probablemente del carcinoma gástrico. Múltiples ensayos clínicos han establecido firmemente que su erradicación cambia el curso natural de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal. Sin embargo, todavía desconocemos:

- el modo de transmisión de la bacteria;
- qué determina infección, mejoría o cronicidad;
- por qué unos sujetos infectados hacen úlcera y otros no;
- si la infección crónica asintomática puede degenerar en cáncer;
- y de ser así, qué manifestaciones debemos detectar.

También existe fuerte controversia sobre:

- si debe demostrarse el microorganismo antes de tratarlo;
- cuál es el tratamiento simple, económico, seguro y eficaz;
- cómo evitamos la reinfección;
- qué papel desempeña el sistema inmunológico;
- y si la protección por vacuna será una alternativa útil.

Todas estas interrogantes tendrán respuesta a medida que se concreten resultados de estudios prospectivos poblacionales a largo plazo en aspectos epidemiológicos, clínicos, histopatológicos e inmunológicos y se avance en la simplificación de los métodos de detección y tratamiento. Sin duda, la información por descubrir aclarará los puntos de vista sostenidos hoy y, tal vez, algunos de ellos sean reformulados o descartados. Pero del desafío al poder del dogma de la demostración de infección bacteriana gástrica crónica, ha surgido evidencia insospechada que obligó a cambiar la doctrina. Hemos tenido que replantearnos los conceptos relativos a la evaluación y manejo de pacientes con inflamación gastroduodenal, a la luz del peso de las pruebas que implican al *Helicobacter pylori* en la iniciación y perpetuación de la enfermedad péptica ulcerosa; debemos por ahora aceptar que constituye cuando menos un marcador de “riesgo aumentado” en relación al cáncer gástrico.

REFERENCIAS

1. Bizzozero B. Über die schlauchförmigen Drüsen des Magenarmkanals und die Beziehung ihrer Epithel zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. Arch f

- Mikr Anat 1983;23:82-152.
2. Dooley C. Background and historical considerations of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin N Am* 1993;22:2-4.
 3. Kornberg HL, Davies RE. Gastric urease. *Physiol Rev* 1955;35:169-177.
 4. Palmer ED. Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human. *Gastroenterol* 1954;27:218-220.
 5. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1 273-1 275.
 6. Marshall B, Warren J. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1 311-1 315.
 7. Maddocks AC. *Helicobacter pylori* (formerly *Campylobacter pyloridis/pylori*) 1986-1989: a review. *J Clin Pathol* 1990;43:353-356.
 8. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin N A* 1993;22:5-19.
 9. Lee A, O'Rourke J. Gastric bacteria other than *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin N Am* 1993;22:21-42.
 10. Marshall BJ, Barrett LJ, Prakash C, Mccallum RW, Guerrant RL. Urea protects *Helicobacter* (*Campylobacter*) *pylori* from the bactericidal effects of acid. *Gastroenterol* 1990;99:697-702.
 11. Hazell S, Lee A, Brady L, Hennessy W. *Campylobacter pyloridis* and gastritis: association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis* 1986;153:659-663.
 12. Holcombe C, Omotara BA, Eldridge J, Jones DM. *H. pylori* the most common bacterial pathogen in Africa: a random serological study. *Am J Gastroenterol* 1992;67:28-30.
 13. Blaser MJ. Hypothesis on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori* induced inflammation. *Gastroenterol* 1992;102:720.
 14. Graham DY, Malaty HM, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States: effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterol* 1991;100:1 495-1 501.
 15. Langenberg M, Tytgat G, Schipper M, Rietra P, Zanen H. *Campylobacter*-like organisms in the stomach of patients and healthy individuals. *Lancet* 1984;1:1 348-1 349.
 16. Ramírez-Ramos A, Gilman R, Recavarren S, et al. *Cam-pylobacter pyloridis* in a developing country. *Gastro-enterol* 1987;92:1 588.
 17. Piñero R, Urrestarazu M, Serrano N, González R, et al. Frecuencia de *Campylobacter pylori* en venezolanos aparentemente sanos y asintomáticos. *GEN* 1989;43:276-278.
 18. Ogly S, Mendoza S, Guelrud M, et al. Frecuencia del *Campylobacter pylori* en una consulta gastroenterológica. *GEN* 1988;42:174-176.
 19. Piñero R, Olavarría R, Marsicano L, et al. Frecuencia del *Campylobacter pylori* en biopsias antrales de pacientes a quienes se les indica endoscopia digestiva superior. *GEN* 1988; 42:170-173.
 20. Peraza S, Castro D, Oliver W, et al. Investigación histológica de *Helicobacter pylori* en 265 biopsias gástricas consecutivas. *GEN* 1991;45:163-166.
 21. Muñoz N, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and effect of anti-oxidants in high risk population for gastric cancer in Venezuela. *Ital J Gastroenterol* 1991;2:15.
 22. Valle J, Pikkakarain P, Vuoristo M, Sipponen P, Kekki M, Siurala M. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer: a study of duodenal ulcer patients and their first degree relatives. *Scand J Gastroenterol* 1991;186:45-51.
 23. Langenberg W, Rauws EAJ, Oudbier JH, et al. Patient-to-patient transmission of *Campylobacter pylori* infection by fiberoptic gastroduodenoscopy and biopsy. *J Infect Dis* 1990;161:507. Gilman R, Leon-Baruta R, Koch J, et al. Rapid identification of *pylori* *Campylobacter* in Peruvians with gastritis. *Dig Dis Sci* 1986;31:1089-1094.
 24. Sidebotham RL, Batten JJ, Karim QN, Spencer J, Baron JH. Breakdown of gastric mucus in presence of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1991;14:52-57.
 25. Triebling AT, Korsten MA, Dlugosz JW, Paronetto F, Lieber CS. Severity of *Helicobacter*-induced gastric injury correlates with gastric juice ammonia. *Dig Dis Sci* 1991;36:1 089-1 096.
 26. Langton SR, Cesareo SD. *H. pylori*-associated phospholipase A2 activity: a factor in peptic ulcer production. *J Clin Pathol* 1992;45:221-224.
 27. Leunk RD. Production of cytotoxin by *H. pylori*. *Rev Infect Dis* 1991;13 (suppl 8):S 686-S 689.
 28. Chittajallu RS, Dorrian CA, Ardill JE, McColl KE. Effect of *Helicobacter pylori* on serum pepsinogen I and plasma gastrin in duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:20-24.
 29. Parodi MC, Cognein P. *H. pylori* infection and prostaglandin E2 (PGE2) biosynthesis in the antral mucosa of duodenal ulcer patients and dyspeptics. *Ital J Gastroenterol* 1991;23 (suppl 2):65.

HELICOBACTER PYLORI

30. Mooney C, Keenan J, Munter D, Wilson J, Allardyce R, Bagsha P, Chapman B, Chadwick V. Neutrophil activation by *H. pylori*. *Gut* 1991;32:853-857.
31. McGovern TW, Talley NY, Kephart GM, Carpenter HA, Gleich. Eosinophil infiltration and degranulation in *H. pylori* associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci* 1991; 36:435-440.
32. Aceti A, Celestino D, Caferro M, Casale V, Citarda F, et al. A: Basophil-bound and serum immunoglobulin E directed against *H. pylori* in patients with chronic gastritis. *Gastroenterol* 1991;101:131-137.
33. Denizot Y, Sabhani J, Rambaud JC, Lewin M, Thomas Y, Benveniste J. Paf-acether synthesis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1991;38:1 241-1 246.
34. Leunk RD, Ferguson MA, Morgan DR, Low DE, Simon AE. Antibody to cytotoxin in infection by *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1990;28:1 181-1 184.
35. Marshall BJ, Armstrong JA, Mc Gechie DB, et al. Attempt to fulfil Koch's postulates for piloric *Campylobacter*. *Med J Aust* 1985;142:436-439.
36. Lee A, Fox JG, et al. A small animal model of human *Helicobacter pylori* active chronic gastritis. *Gastroenterol* 1990;99:1315-1323.
37. Morris AJ, Ali MR, et al. Long-term, follow up of voluntary ingestion of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1991;114:662-663.
38. Goodwin CS. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori*, and the "leaking roof" concept. *Lancet* 1988;2:1 467.
39. Dixon M. *Helicobacter pylori* and peptic ulceration: histopathological aspects. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:125-130.
40. Bayerdorffer E, Lehn N, Hatz R, Mannes GA, Oertel H, Sauerbruch T, Stolte M. Difference in expression of *Helicobacter pylori* gastritis in antrum and body. *Gastroenterol* 1992;102:1 575-1 582.
41. Hassal E, Dimmick JE. Unique features of *Helicobacter pylori* disease in children. *Dig Dis Sci* 1991;36:417-423.
42. Reyes S, Ruiz ME, Matos M, Guirola E, González JC, Capozzolo N. Estudio ultraestructural de la mucosa antral para determinar *Helicobacter pylori* y su asociación con gastritis crónica activa. *GEN* 1991;45:298-303.
43. Ruaws A, Langerberg W, Houthoff H, Zanen H, Tytgat G. *Campylobacter pyloridis* associated chronic active antral gastritis. *Gastroenterol* 1988;94:33-40.
44. Sipponen P, Kekki M, Siurala M. The Sydney system: epidemiology and natural history of chronic gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:244-251.
45. Chan WY, Hui PK, Chan JKC, Cheung PSY, NG CS, Sham CH, Gwi E. Epithelial damage by *H. pylori* in gastric ulcers. *Histopathology* 1991;19:47-53.
46. Loeb DS, Talley NJ, Ahlquist DA, Carpenter HA, Zinzmeister AR. Long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastroduodenal injury: the role of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol* 1992;102:1 899-1 905.
47. Blaser MJ, Pérez-Pérez GI, Lindenbaum J, Schneidman D, et al. Association of infection due to *Helicobacter pylori* with specific upper gastrointestinal pathology. *Rev Infect Dis* 1991;13 (Suppl 8):S 704-S 708.
48. Borody TJ, George LL, Brandl S, Andrews P, Ostapowicz N, Hylland L, Devine M. *Helicobacter pylori* negative duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1154-1157.
49. Graham DH. *Helicobacter pylori*: its epidemiology and its role in DU disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6:139-140:
50. Goldschmiedt M, Karnas E, Feldman M. Relationship between *Helicobacter pylori* and gastric acid secretion/serum gastrin concentrations in healthy humans *Gastroenterol* 1990;98:A 150.
51. Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990;335:1 233-1 235.
52. Talley NJ. Non-ulcer dyspepsia: epidemiology, natural history, and association with *Helicobacter pylori*. En: Marshall BJ, McCallum R, Guerrant R. *Helicobacter pylori*, peptic ulceration and gastritis. Cambridge: Blackwell 1991:34-35.
53. Moncada J, Piñero R, Poleo JR, Urrestarazu MI, Serrano M. Dispepsia no ulcerosa gastritis y *Helicobacter pylori*. *GEN* 1992;46:25-28.
54. Rodríguez M, Piñero R, Urrestarazu MI, Serrano M, Poleo JR. Dispepsia no ulcerosa asociada a *Helicobacter pylori*. *GEN* 1992;46:102-104.
55. Recavarren-Arce S, Leon-Barua R, Cok J, Berendson R, et al. *Helicobacter pylori* and progressive gastric pathology that predispose to gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 1991;26 (suppl 181):51-57
56. Jankowski J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer *Br Med J* 1991;302:1 534.
57. Forman D, Sitas F, Newell DG, Stacey AR, Boreham J, et al. Geographic association of *Helicobacter pylori* antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. *Int J Cancer* 1990;46:608-611.
58. Correa P, Fox J, Fontham E, Ruíz B, Lin Y Zavala D, et al. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma: serum antibody prevalence in populations with contrasting

- cancer risk. *Cancer* 1990;66:2 567-2 574.
59. Parsonnet J, Friedman GD, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1 127-1 131.
 60. Nomura A, Stemmermann GN, et al. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991;325 1 132-1 136.
 61. Loffeld RJ, Willems I, Flendrig JA, Arends JW. H. pylori and gastric carcinoma. *Histopathology* 1990;17:537-541.
 62. Forman D, Newell DG, et al. Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Br Med J* 1991;302:1 302-1 305.
 63. Stemmerman GM, Samloffim Nomura AM. et al. Serum pepsinogens I and II and stomach cancer. *Clin Chim Acta* 1987;163:191.
 64. Burstein M, Monge E, Leon-Barua R, Lozano R et al. Low peptic ulcer and high gastric cancer prevalence of infection by Helicobacter pylori. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:154-156.
 65. Sipponen P, Kosunen T, Valle J, Rihela M, Seppala K. Helicobacter pylori infection and chronic gastritis in gastric cancer. *J Clin Pathol* 1992;45:319-323.
 66. Hansson LE, Engstrand L, et al. Helicobacter pylori infection: Independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterol* 1993;105:1 098-1 103.
 67. Eurogast Study Group: An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;341:1 359-1 393.
 68. Ames BN, Gold LS. Too many rodent carcinogens: mitogenesis increases mutagenesis. *Science* 1991; 249:970.
 69. Urrestarazu M, Serrano N, Piñero R, Merchán R, Salomón A, Poleo J. Investigación de Campylobacter pylori en mucosa gástrica por coloración de Gram y cultivo. *GEN* 1988;42:166-169.
 70. Vivas J, Contreras M, Combs M, Perez S, et al. Uso del test urea-carbono 14 en el aliento como método de diagnóstico de infección por Helicobacter pylori. *GEN* 1993;47:150-156.
 71. Urrestarazu M, Serrano N, Piñero R, et al. Prueba de la ureasa para el diagnóstico de infección por Campylobacter pylori. *GEN* 1989;43:169-172.
 72. Guelrud M, Mendoza M, et al. Comparación entre la prueba de la ureasa (CLO-test) y la histología en el diagnóstico del Campylobacter pylori. *GEN* 1989;43:279-282.
 73. Pérez-Peréz GL, Dworkin GM, Chodos JE, Blaser MJ. Campylobacter pylori antibodies in humans. *Ann Int Med* 1988;109:11-17.
 74. Booth L, Holdstock O, MacBride H, et al. Clinical importance of Campylobacter pyloridis and associated serum IgG and IgA antibody responses in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *J Clin Pathol* 1986; 39:215-219.
 75. Crabtree JE, Shallcross TM, Wyatt JI, Hatley RV, et al. Mucosal humoral immune response to H. pylori in patients with duodenitis. *Dis Sci* 1991;36:1 266-1 273.
 76. Kosunen TU, Seppala K, et al. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA and IgM antibody titres after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1992;339:893-895.
 77. Graham DY, Lew GM, et al. Effect of treatment of Helicobacter pylori infection on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer: a randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992;116:705-708.
 78. Kuipers EJ, Pena AS, et al. Seroconversion for Helicobacter pylori. *Lancet* 1993;342:328-331.
 79. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, JR, Evans DJ, Klein PD, et al. Factors influencing the eradication of Helicobacter pylori with triple therapy. *Gastroenterol* 1992;102:493-496.
 80. Glupczynski Y, Burette A. Drug therapy for Helicobacter pylori infection: problems and pitfalls. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1 545-1 551.
 81. Piñero R. Helicobacter pylori (Artículo de revisión) *GEN* 1991;45:225-230.
 82. Hentschel E, Brandsatter G, et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of Helicobacter pylori and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993;328:308-312.
 83. Labenz J, Gyenes E, et al. Omeprazole plus amoxicillin efficacy of various treatment regimens to eradicate Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1993;88:491-495.
 84. Tucci A, Corinaldesi R, et al. One day therapy for treatment of Helicobacter pylori infection. *Dig Dis Sci* 1993; 38:1 670-1 673.
 85. Seppala K, Farkkila M, et al. Triple therapy of Helicobacter pylori infection in peptic ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1991;26 (suppl 181):51-57.
 86. Hosking SW, Ling TKW, et al. Randomised controlled trial of short term treatment to eradicate Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer. *Br Med J* 1992;305:502-504.