

Helicobacter pylori: Nuevos conceptos acerca de una antigua enfermedad

M.M.C. Humberto Carrasco Vargas,* M.M.C. Javier Vázquez Sánchez,* Tte. Cor. M.C. Jorge Pacheco Sánchez**

RESUMEN. *Helicobacter pylori* es quizá la infección bacteriana crónica más frecuente en el mundo. Se calcula que hasta un 50% de la población puede estar infectada, cifra que alcanza 100% en poblaciones con escasas condiciones sanitarias. El espectro clínico de la enfermedad es amplio, abarca desde la gastritis y úlcera péptica hasta el cáncer gástrico, pasando por asociaciones menos claras, como enfermedad coronaria, rosácea y retraso del crecimiento en niños. Los mecanismos fisiopatológicos responsables apenas se comienzan a comprender, modificando el antiguo concepto de «no ácido, no úlcera», que aunque aún es válido, no es suficiente. Por lo anterior, tiene suma importancia establecer la presencia del germen y proporcionar el tratamiento correcto.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento.

«Todo lo nuevo y significativo debe relacionarse siempre con las antiguas raíces. Aquellas auténticamente fecundas que deben escogerse con gran esmero de entre las que se limitan a sobrevivir».

Bela Bartok

El conocimiento de la existencia de *Helicobacter pylori* se remonta apenas 17 años, cuando Warren y Marshall^{1,2} describieron la presencia de un pequeño bacilo curvo hasta entonces no identificado en el estómago de pacientes con gastritis crónica y úlceras gástricas. Inicialmente denominado *Campylobacter pylori*, *H. pylori* es ahora reconocido como la infección bacteriana crónica más frecuente en el mundo.

Se ha establecido una prevalencia de hasta 50% en la población, cifra que alcanza 100% en poblaciones con pobres

SUMMARY. *Helicobacter pylori* is probably the most frequent chronic bacterial infection in the World. It is calculated that up to 50% of the population may be infected, a number that can reach 100% under poor sanitary conditions. The clinical expression of disease is ample, and can go from gastritis and peptic ulcer to gastric cancer, including less clear associations as coronary artery disease, rosacea, and growth retardation in children. The pathophysiologic mechanisms implicated in disease are just being understood, and have modified the old concept «no acid, no ulcer», that although valid, is not enough. That's why it is very important to establish the germ presence, and to give the correct treatment.

Key words: *Helicobacter pylori*, physiopathology, diagnosis, therapy, peptic ulcer.

condiciones higiénicas, y es, sin duda, la causa más frecuente de enfermedad ácido péptica, así como importante factor etiopatogénico en el desarrollo de cáncer gástrico.³

Microbiología

H. pylori (Figura 1), es una bacteria en forma espiral —de ahí su nombre— flagelada, móvil, gram negativa. Su hábitat natural es el estómago, en la superficie de las células epiteliales gástricas, situándose dentro de la capa de moco/bicarbonato, microambiente cuyo pH es de 6 a 7. Los estudios *in vitro* han mostrado que la bacteria se mul-



Figura 1. Microfotografía de barrido que muestra *Helicobacter pylori* adherido a la mucosa gástrica.

* Residente de Tercer año del curso de Especialidad y Residencia en Medicina Interna, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, México, D.F.

** Internista y Gastroenterólogo, Jefe de la Subsección de Medicina Interna, Hospital Central Militar, México, D.F.

Correspondencia:

Tte. Cor. M.C. Jorge Pacheco Sánchez
Hospital Central Militar
Subsección de Medicina Interna,
Periférico y Ejército Nacional
Lomas de Sotelo,
11000 México, D.F.

tiplica en presencia de urea a pH tan bajo como 4.3 y sobrevive sin replicación aun a pH de 2.3, pero no se divide a pH mayores a 7. Esto tiene importantes implicaciones terapéuticas, ya que la terapia antiácida es capaz de interferir con el metabolismo y la replicación bacteriana.

H. pylori produce grandes cantidades de ureasa por lo que es capaz de desdoblar urea en amonio y bióxido de carbono, creando un halo de amonio a su alrededor, que funciona como una barrera protectora contra las altas concentraciones de ácido del estómago. *H. pylori* elabora otros productos importantes: una catalasa que posiblemente la protege del ataque de los neutrófilos del huésped, otra que inhibe el ácido gástrico, varias adhesinas que facilitan su adhesión a glucolípidos y fosfolípidos en las células del epitelio gástrico, así como algunas enzimas mucolíticas como proteasas, lipasas, y fosfolipasa A2.

Se conocen diferencias funcionales entre diferentes cepas de *H. pylori*, que se relacionan con la virulencia bacteriana y el potencial de producir úlceras. *H. pylori* posee un efecto citotóxico cuando es cultivado en células de mamíferos, mismo que se asocia más con organismos productores de úlceras, y causado por una citotoxina de 87,000 daltons similar a algunos canales transportadores de iones denominada VacA (*Vacuolating cytotoxin*), por lo que dicha vacuolización bien podría ser inducida por alteraciones en el transporte de algunos cationes.

La presencia de cepas productoras de toxina se correlaciona *in vivo* con una respuesta inflamatoria por polimorfonucleares más intensa a nivel de la mucosa antral. Una segunda proteína de 120-128,000 daltons, llamada CagA (citotoxin associated gene) no es citotóxica *per se*, pero sí inmunogénica, su gen está asociado al de la citotoxina VacA. Dicha proteína posiblemente es necesaria para la transcripción, excreción o función de la citotoxina VacA.

Se pueden identificar entonces dos fenotipos de *H. pylori*: tipo 1, organismos que codifican la proteína CagA y elaboran la citotoxina VacA y los tipos 2, que no elaboran la citotoxina ni codifican la proteína CagA. Las bacterias tipo 1, son más ulcerogénicas, producen una respuesta inflamatoria más intensa, estimulan al epitelio gástrico a elaborar citoquinas, en particular interleucina 8, por lo que son más eficientes en el reclutamiento de neutrófilos cuyos productos tóxicos pueden alterar directamente las propiedades fisicoquímicas del moco gástrico, lesionar a las células epiteliales y favorecer la ulcerogénesis.

H. pylori se encuentra en las heces fecales por lo que la vía oral-fecal es posiblemente el principal medio de transmisión. Se cree que también es posible el contagio persona a persona. La elevada prevalencia y la adquisición de la infección en edades más tempranas en algunos grupos étnicos sugiere una susceptibilidad genética. La posibilidad de ser infectado aumenta con la edad; en países desarrollados como Estados Unidos, la prevalencia es de 5% a los 10 años, aumentando a 30-45% a los 50 años.^{4,5}

Fisiopatología

Durante muchos años, el adagio «no ácido, no úlcera» dominó el pensamiento médico con respecto a la enfermedad ácido péptica. Se consideraba que los pacientes con úlceras duodenales tenían una producción aumentada de ácido, mientras que los pacientes con úlceras gástricas una producción normal o disminuida, por lo que la terapéutica de estos padecimientos se enfocó a la disminución de la cantidad de ácido disponible. Este pensamiento ha cambiado. Ahora se sabe que *H. pylori* es el responsable de muchas de las alteraciones fisiopatológicas en estos pacientes mediante varios mecanismos.

Se ha demostrado que los pacientes con úlcera duodenal y *H. pylori*, así como voluntarios sanos infectados, tienen niveles séricos elevados de la hormona gástrica G-17, lo que no ocurre con los controles sanos. Esta hipergastrinemia parece ser el resultado de la pérdida del control inhibitorio de la síntesis de gastrina por las células G del antro gástrico que normalmente es ejercido por la somatostatina producida por las células D, también del antro gástrico. Histopatológicamente se ha demostrado que hay una disminución de las células D, pero no aumento de las células G, así como niveles séricos disminuidos de somatostatina. Se cree que la respuesta inflamatoria local a nivel del antro, con la liberación de citoquinas son las responsables de estas alteraciones.

Dos eventos son importantes: el primero es una respuesta inflamatoria intensa a nivel del antro, produce un estado de hipergastrinemia, que es trófica para las células parietales, con un consecuente aumento de su masa, con un aumento de la secreción basal y máxima de ácido, que por razones desconocidas no retorna a los niveles previos a la infección con el tratamiento de erradicación.

El segundo evento es una inflamación más difusa, con gastritis que evoluciona a atrofia gástrica, con reducción de la síntesis de ácido y aumento de la incidencia de úlceras gástricas.

Una vez que *H. pylori* ha penetrado y se ha adherido a las células epiteliales del estómago, puede producir daño directo a la mucosa gástrica mediante mucólisis por enzimas bacterianas, lo que deja a la mucosa gástrica a merced del daño inducido por el ácido gástrico. Se genera una respuesta inflamatoria local. Los lipopolisacáridos de la membrana bacteriana y otros antígenos son procesados por los macrófagos tisulares, con producción de interleucinas 1 y 6, así como factor de necrosis tumoral alfa. Estas citoquinas estimulan a los linfocitos T que producen interleucina 8, poderoso quimiotáctico para los neutrófilos. Estos no pueden destruir las bacterias por la presencia de catalasa, con el tiempo, la respuesta inmune disminuye, dejando daños graves a la mucosa gástrica y *H. pylori* indemne. A nivel duodenal, el requisito previo es la presencia de metaplasia gástrica, que es un microambiente favorable para la bacteria, desencadenando la respuesta ya señalada.⁶

Diagnóstico

Actualmente, la endoscopia y la biopsia de la mucosa gástrica o duodenal continúan siendo los métodos primarios para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en nuestro medio. El estudio histopatológico tiene una alta sensibilidad y especificidad, por lo que se considera el «estándar de oro». *H. pylori* es fácilmente demostrado con tinciones comunes como Gram, hematoxilina-eosina, y tinción argéntica de Warthin-Starry, en la cual la plata se precipita y cubre a la bacteria, permitiendo su fácil identificación, por lo que es el mejor método. El estudio histopatológico tiene la ventaja de que puede valorar además la severidad de la gastritis y otras anormalidades asociadas.⁷

Un método útil, cuando no se cuenta con posibilidad de realizar estudio histopatológico, es la prueba de la ureasa, que consiste en la introducción del espécimen de la biopsia en medio de agar enriquecido con urea, con un colorante sensible al cambio del pH. El colorante cambia de amarillo a rojo cuando *H. pylori* está presente.⁸

La principal desventaja de los métodos mencionados, es que requieren de la realización de una endoscopia, que es un estudio invasivo, incómodo y costoso para el paciente.

Otro método es la prueba de la respiración con urea. El paciente ingiere una cápsula de urea marcada con carbono radiactivo, si *H. pylori* está presente, desdoblará la urea detectándose el carbono radiactivo en la respiración.⁹ Históricamente, las pruebas serológicas han tenido importancia en la detección de la infección en grandes poblaciones y también son útiles en diagnósticos individuales. Es posible demostrar anticuerpos de clase IgA, IgG e IgM, aunque esta última parece ser menos eficaz en la detección de la enfermedad aguda que en otras situaciones, como la hepatitis A, por lo que es difícil diferenciar una infección aguda de la persistencia o la recurrencia después de tratamiento.¹⁰ IgA puede ser detectada en la saliva, por lo que es posible que pronto se cuente con un método de detección en ella.

Dado lo anterior, consideramos que es prudente realizar endoscopia con toma de biopsia a todo paciente sospechoso de enfermedad ácido péptica o gastritis, por su alta sensibilidad y especificidad, además de establecer con certeza el panorama histológico. Si el paciente tiene historia demostrada de enfermedad ácido péptica con recurrencia de síntomas, una prueba serológica positiva puede ser todo lo que se requiera para iniciar el tratamiento. Los estudios serológicos se mantendrán positivos varios años después de la erradicación, por lo que en caso de recurrencia, la opción sería realizar una nueva endoscopia o una prueba de urea respiratoria, si se cuenta con una previa de control negativa.

Manifestaciones clínicas

Gastritis

La administración de *H. pylori* a voluntarios sanos invariablemente produce gastritis. Prácticamente el 100%

de los pacientes infectados por *H. pylori* tiene gastritis y se considera que es el agente etiológico de la gastritis antral o tipo B. *H. pylori* produce una gastritis aguda inicial, pronto aparecen células inflamatorias crónicas y el desarrollo de agregados linfoides, virtualmente patognomónicos de la infección por *H. pylori*. Esta gastritis antral puede extenderse hacia el fondo, produciendo una pangastritis, la cual puede evolucionar a gastritis crónica atrófica y metaplasia intestinal. Estos cambios se consideran premalignos.^{11,12}

Úlcera péptica

En general se acepta que *H. pylori* es el responsable del 92% de los casos de úlceras duodenales y de un 70% de las úlceras gástricas (Figuras 2 y 3), el resto de las cuales (30%) se asocian a la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos. Por razones no bien conocidas, sólo una de cada seis personas desarrollará una úlcera péptica. Está bien claro que existe una relación directa entre *H. pylori* y gastritis, pero tal asociación no ha podido establecerse entre *H. pylori* y úlcera péptica, por las siguientes razones:

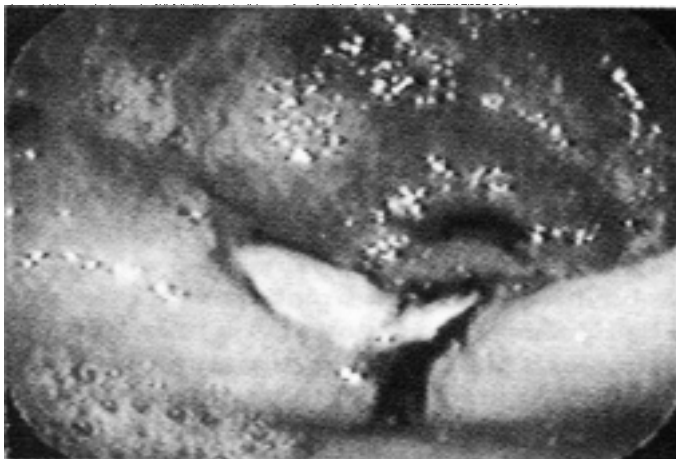


Figura 2. Úlcera gástrica antral vista por endoscopia e *Helicobacter pylori*.

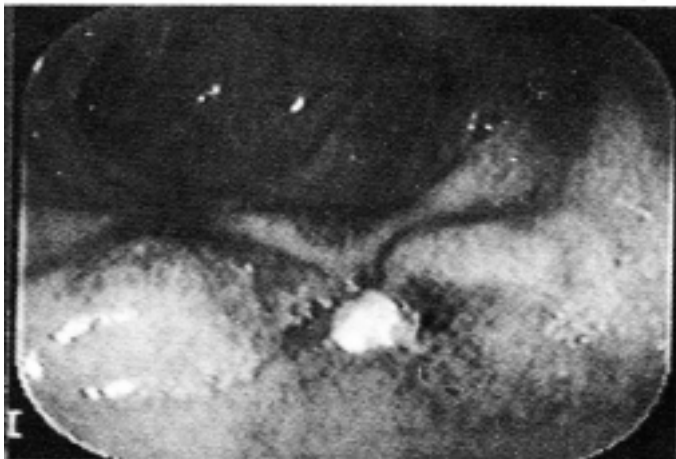


Figura 3. Úlcera duodenal vista por endoscopia en un paciente con *Helicobacter pylori*.

1. Muchos individuos infectados nunca desarrollan úlcera péptica.
2. Debe demostrarse que la infección precede a la úlcera péptica, lo que no siempre es posible.
3. Ningún voluntario sano que ingiere *H. pylori* ha desarrollado úlcera péptica.

La evidencia a favor de una relación causal de *H. pylori* con úlcera péptica es más bien indirecta: el tratamiento de erradicación previene las recurrencias. La úlcera duodenal en ausencia de *H. pylori* es rara.¹³

Para que *H. pylori* produzca una úlcera, se deben conjugar factores de la bacteria, como los factores de virulencia bacteriana, del medio ambiente y del huésped, en el cual es posible que influencias genéticas tengan importancia, como lo demuestran estudios con gemelos monocigóticos y dicigóticos. Por otro lado, se ha visto que los individuos que producen el antígeno sanguíneo B de Lewis, están en mayor riesgo de contraer la infección, así como los individuos portadores de antígeno de histocompatibilidad HLA-DQA1 * 0301.^{14,15}

Adenocarcinoma gástrico

La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha clasificado a *H. pylori* como un carcinógeno del grupo 1 o definitivo. La seroprevalencia de la infección por *H. pylori* entre los pacientes con adenocarcinoma gástrico está entre 43 al 78%. La evidencia que apoya una relación causal es:

1. *H. pylori* ha sido aislado del estómago de pacientes con cáncer gástrico.
2. La frecuencia de infección de *H. pylori* va a la par con la de cáncer gástrico en algunos países.
3. El riesgo de cáncer es más elevado en pacientes con *H. pylori*, en particular aquellos con gastritis atrófica multifocal, que puede evolucionar a metaplasia intestinal, displasia y cáncer.
4. La infección por *H. pylori* precede al desarrollo de adenocarcinoma gástrico.

El mecanismo por el que *H. pylori* produce cáncer, todavía es incierto. Se ha postulado que puede deberse a que la infección por *H. pylori* aumenta la velocidad de proliferación de las células gástricas epiteliales y disminuye la secreción de ácido ascórbico, procesos que podrían modular la carcinogénesis. Por otra parte, el proceso inflamatorio crónico característico, con liberación de radicales libres eleva la posibilidad de que puedan surgir mutaciones con potencial carcinogénico en el epitelio gástrico.¹⁶

Linfoma gástrico

Normalmente el estómago no tiene tejido linfóide, sólo lo adquiere en presencia de infección por *H. pylori*. Los linfomas gástricos no Hodgkin representan el sitio extraganglionar más común de esta neoplasia, su incidencia es

mayor en aquellos lugares con elevada prevalencia de infección por *H. pylori*. Este germen es un fuerte factor de riesgo para los linfomas gástricos no Hodgkin, aunque no para otros sitios y, dado que *H. pylori* está prácticamente siempre presente en los pacientes con linfomas gástricos no Hodgkin, el tratamiento de estas neoplasias debe incluir la erradicación de *H. pylori*, porque con ello las neoplasias de bajo grado y el tejido linfóide de la mucosa gástrica muestran regresión, cuando menos parcial.¹⁷

Enfermedad arterial coronaria

Existe una elevada incidencia de infección por *H. pylori* entre los pacientes con enfermedad coronaria. Dicha relación parecería fortuita, ya que ambos padecimientos tienen una alta prevalencia en la población. Sin embargo, se ha demostrado que en los pacientes con infección por *H. pylori* y coronariopatía hay niveles séricos de fibrinógeno más elevados, así como un aumento en la actividad procoagulante del plasma.¹⁸

Rosácea

Rosácea es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel. Los pacientes con dicho padecimiento frecuentemente tienen infección por *H. pylori*, y ambos mejoran con el tratamiento con metronidazol, aunque aún no se establece una relación directa.

Retardo en el crecimiento infantil

Es un hecho de observación que los niños infectados tienen en promedio 1.1 cm menos de estatura que los niños no infectados.¹⁹

Helicobacter pylori en úlceras complicadas

La mayoría de los pacientes con úlceras complicadas (hemorragias, perforación y obstrucción) tienen infección por *H. pylori*, pero la seroprevalencia de la misma es menor: 60% al 75% en úlceras duodenales y 61% en pacientes con úlceras gástricas. De estos pacientes, se considera que cuando menos una tercera parte tendrán una recurrencia en 1 a 2 años si no reciben tratamiento adecuado. Por ello la erradicación de *H. pylori* es fundamental, ya que con dicho tratamiento, la recurrencia de las complicaciones es abolida en los portadores de *H. pylori*, contra un 10% de recurrencias en los enfermos que sólo reciben terapia antiácida o antisecretora. En todo paciente que se presenta con una úlcera complicada debe establecerse con certeza la presencia o no de *H. pylori*, en los casos positivos el tratamiento de erradicación es indispensable.²⁰

Tratamiento

H. pylori es difícil de erradicar. La terapéutica exitosa debe incluir necesariamente cuando menos de dos a tres drogas. La

Cuadro 1. Tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori*.

Esquema	Dosis	Erradicación (%)
Metronidazol	0.5-1.5 g/día	89
Tetraciclina	500 mg c/6 h	
Bismuto (pepto bismol)	Tabl. 262 mg 2 c/6 h	
Bismuto	84	90-95
Metronidazol		
Amoxicilina	1.5-2.0 g/día	
Metronidazol		89
Amoxicilina		
Ranitidina	300 mg/noche	
Metronidazol		88-95
Claritromicina	250 mg c/12 h	
Omeprazole		

Nota. Los porcentajes dados son promedios, y varían de acuerdo a la serie que se estudie. La dosis recomendada en todos los esquemas es la que se menciona inicialmente. La duración del tratamiento es de 10-14 días.

erradicación ha sido definida en forma arbitraria como la ausencia de organismos detectables en el estudio de muestras de biopsia, sea éste histopatológico, en agar o mediante pruebas de respiración con urea un mes o más después de haber terminado el tratamiento. Es importante señalar que la no detección de organismos después de tratamiento puede significar únicamente la supresión de la infección, no necesariamente su erradicación, por lo que no predice una cura prolongada.

De los regímenes de tratamiento disponibles, ninguno erradica el germen en 100% de los casos, además, la mayoría produce importantes efectos colaterales principalmente por intolerancia gástrica. *H. pylori* es resistente a medicamentos, como ácido nalidíxico, sulfas, trimetoprim y vancomicina, adquiriendo resistencia rápidamente a otros como el metronidazol y la claritromicina cuando se utilizan solos, pero no desarrolla resistencia a medicamentos que actúan *in situ* como amoxicilina, tetraciclina y bismuto. Las dos primeras aumentan su eficacia hasta 10 veces elevando el pH gástrico de 3.5 a 5.5. De ahí la necesidad de proporcionar terapia antisecretora.

H. pylori es altamente sensible a la amoxicilina con la ventaja de que es secretada desde la sangre al jugo gástrico, además de su efecto tópico intraluminal. No se ha registrado resistencia bacteriana; como efectos colaterales puede producir diarrea, reacciones alérgicas y colitis pseudomembranosa. *H. pylori* también es muy sensible a la tetraciclina, la que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas, pero su uso está contraindicado en pacientes embarazadas y el principal problema es la intolerancia gástrica. El metronidazol es utilizado en esquemas triples, ya que aunque *H. pylori* es altamente sensible, rápidamente se vuelve resistente cuando se utiliza solo. Un macrólido, la claritromicina, se utiliza preferentemente a la eritromicina, ya que es más estable en medio ácido. Inhibe la síntesis de proteínas, pero también induce resistencia cuando

se emplea sola. Su principal efecto colateral es la producción de mal sabor de boca, que puede ser tan desagradable que obligue a suspender el medicamento. El bismuto se ha empleado desde hace tiempo en el tratamiento de la infección. Su efecto es principalmente local, produciendo la lisis de la bacteria en la superficie del epitelio gástrico y el bloqueo de la adherencia, de la actividad ureasa y proteolítica del germen. Se consigue como subsalicilato o subcitrate de bismuto, sus efectos colaterales más importantes resultan de la intoxicación por bismuto en sistema nervioso central.

La otra parte del tratamiento incluye terapia antisecretora, mediante bloqueadores de la bomba de protones H⁺/K⁺ ATPasa, como omeprazole, lanzoprazol y pantoprazol, mismos que han demostrado cierto efecto directo sobre *H. pylori* actuando como supresores de la infección, además de que potencian el efecto de los antibióticos como la amoxicilina por su efecto en el pH gástrico.

En el *cuadro 1* se muestran los principales esquemas de tratamiento utilizados actualmente. Se recomienda el empleo de tres drogas, ya que el uso de sólo dos disminuye considerablemente la eficacia. El empleo de un solo medicamento ya no tiene razón de ser.^{4,21,22}

Prevención

H. pylori se ha convertido en un problema de salud pública. La elevada prevalencia de la infección, la importancia de los padecimientos relacionados con ella, su estrecha relación con el desarrollo de linfomas, de cáncer gástrico, el costo de los diversos estudios de diagnóstico y del tratamiento, hacen muy deseable cualquier forma de prevención. No hay duda de que los pacientes portadores de la infección, con gastritis, úlcera, o incluso linfomas deben ser tratados con base en los esquemas antimicrobianos disponibles. Por otro lado, existe controversia acerca de si los individuos asintomáticos deben o no recibir tratamiento. El pensamiento actual es que no, ya que los costos, los riesgos de efectos colaterales y el posible desarrollo de cepas resistentes lo contraindican.

Los mecanismos inmunológicos implicados en la respuesta a la infección, apenas se comienzan a dilucidar. Se ha desarrollado una vacuna basada en la enzima ureasa del germen, obtenida mediante tecnología de DNA recombinante, y adherida a un vehículo que puede ser toxina colérica o toxina termolábil de *Escherichia coli*. Dicha toxina es capaz de evocar una respuesta inmunológica en el huésped, demostrada por el desarrollo de anticuerpos de clase IgA e IgG, que al menos en ratones, felinos y otras especies, son protectoras y capaces de producir la cura de la infección. Actualmente se encuentran estudios en fase I sobre estas vacunas y es posible que pronto se inicie la investigación en humanos.²³

Referencias

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-15.

2. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-5.
3. Sipponen P. *Helicobacter pylori*: a cohort phenomenon. *Am J Surg Pathol* 1995; 19(suppl 1): 30-6.
4. Anderson ML. *Helicobacter pylori* infection: When, and in whom is treatment important?. *Postgraduate Med* 1994; 96: 40-50.
5. Graham DY, Malaty HM, Evans DG. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic populations in the United States: effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-501.
6. Peura DA, Charlottesville V. *Helicobacter pylori* and ulcerogenesis. *Am J Med* 1996; 100 (Suppl): 19-20.
7. Barthel JS, Everett DE. Diagnosis of *Campylobacter pylori* infections: the gold standard and the alternatives. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (Suppl 1): 107-14.
8. Thillainayagan AV, Arvind AS, Cook RS et al. Diagnosis efficiency of an ultrarapid endoscopy room test for *Helicobacter pylori*. *Gut* 1991; 32: 467-9.
9. Marshall EJ, Plankey MW, Hoffman SR et al. A 20-minute breath test for *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 438-45.
10. Crabtree JE, Shalcross TM, Heatley RV et al. Evaluation of a commercial ELISA for serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Pathol* 1991; 44: 326-8.
11. Morris AJ, All R, Nicholson GI et al. Long-term follow of voluntary ingestion of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1991; 114: 662-3.
12. Kulpers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995; 345: 1525-8.
13. N.I.H. Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 265-72.
14. Boren T, Falk P, Roth KA, et al. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium radiated by blood group antigens. *Science* 1993; 262: 1892-5.
15. Azuma T, Konishi J, Tanaka Y et al. Contribution of HLA DQA gene to host's response against *Helicobacter pylori*. *LANCET* 1994; 343: 542-3.
16. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (suppl 1): 37-43.
17. Personnet J, Hansen S, Rodríguez L et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-71.
18. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N et al. Relation of *Helicobacter pylori* and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994; 71: 437-9.
19. Howden CW. Clinical expressions of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Med* 1996; 100 (Suppl): 27-34.
20. Laine LA. *Helicobacter pylori* and complicated ulcer disease. *Am J Med* 1996; 100 (Suppl): 52-9.
21. Walsh JH, Peterson WL. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 984-91.
22. Hunt RH. Eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Med* 1996; 100 (Suppl): 42-51.
23. Lee A. Therapeutic immunization against *Helicobacter* infections. (Editorial) *Gastroenterology* 1996; 110: 2003-5.