

La prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con esofagitis por reflujo gastroesofágico. Estudio de casos y controles

Dr. Ramón Carmona-Sánchez,* Dr. Gregorio Navarro-Cano**

* Departamento de Medicina Interna, Centro Médico del Potosí.

** Departamento de Medicina Interna, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí, SLP.

Correspondencia: Dr. Ramón Carmona-Sánchez. Fray Diego de la Magdalena #940, Col. Jardín, CP 78270, San Luis Potosí, SLP.

Tel: 444-811-1120 y 444-813-5797. Correo electrónico: rcarmonas@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 20 de mayo de 2002.

Aceptado para publicación: 26 de septiembre de 2002.

RESUMEN Antecedentes: la asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) ha sido ampliamente estudiada con resultados controversiales. No existe suficiente información al respecto en poblaciones con alta prevalencia de la infección. **Objetivos:** a) conocer la prevalencia de infección por Hp en pacientes con esofagitis por reflujo, b) comparar esta prevalencia entre sujetos con esofagitis por reflujo y sin ERGE, y c) conocer la relación entre la infección y la gravedad de la esofagitis. **Material y métodos:** se estudiaron pacientes con síntomas digestivos mediante un cuestionario, endoscopia y prueba rápida de ureasa. Se agruparon en casos (sujetos con pirosis, regurgitaciones, y esofagitis erosiva o esófago de Barrett) y controles (sujetos con dolor abdominal, sin pirosis, sin regurgitaciones, ni esofagitis). La prevalencia de infección por Hp, hernia hiatal y úlcera péptica se comparó entre uno y otro grupos. Se analizó la frecuencia de la infección en relación con la gravedad de la esofagitis. **Resultados:** se estudiaron 583 enfermos (226 casos y 357 controles). La infección por Hp se detectó en 65% de los casos y 66% de los controles ($p = \text{NS}$). La hernia hiatal fue más frecuente en los pacientes con esofagitis, pero la prevalencia de úlcera péptica fue similar en ambos grupos. La proporción de pacientes infectados por Hp fue similar en los diferentes grados de esofagitis (Los Angeles grado A-B, 64%; grado C-D, 69%; Barrett, 63%; $p = \text{NS}$). **Conclusiones:** la prevalencia de infección por Hp en pacientes con esofagitis por reflujo es de 65% y es similar a la de pacientes sin ERGE. No existe relación entre infección por Hp y la gravedad de la esofagitis.

Palabras clave: enfermedad por reflujo gastroesofágico, *Helicobacter pylori*, esofagitis, prevalencia, infección.

SUMMARY Background: The association between *Helicobacter pylori* (Hp) infection and gastroesophageal reflux disease (GERD) has been extensively studied with controversial results. There is not sufficient information on this relationship in populations with high prevalence of Hp infection. **Objectives:** a) To know prevalence of Hp infection in patients with reflux esophagitis, b) to compare this prevalence in subjects with reflux esophagitis and without GERD, and c) to study the relationship between infection and the severity of esophagitis. **Materials and methods:** Patients with digestive symptoms were studied using a questionnaire, upper-gastrointestinal endoscopy, and rapid urease test. Two groups were conformed: cases (subjects with heartburn, acid regurgitations, and erosive esophagitis or Barrett's esophagus), and controls (subjects with epigastric pain, without heartburn, acid regurgitations, or erosive esophagitis). Prevalence of Hp infection, hiatal hernia and peptic ulcer disease was compared in both groups. The relationship between frequency of Hp infection and severity of esophagitis was analyzed. **Results:** Five hundred eighty three patients were studied (226 cases, 357 controls). Hp infection was detected in 65% of cases and 66% of controls ($p = \text{NS}$). Hiatal hernia was more frequently detected in patients with esophagitis; however, prevalence of peptic ulcer disease was similar in both groups. Proportion of Hp-infected patients was similar regardless of severity of esophagitis (Los Angeles grade A-B, 64%; grade C-D, 69%) and Barrett's esophagus, 63%; $p = \text{NS}$). **Conclusions:** Prevalence of Hp infection in patients with reflux esophagitis is 65% and very similar in patients without GERD. No relationship was founded between Hp infection and severity of esophagitis.

Key words: Gastroesophageal reflux disease, *Helicobacter pylori*, esophagitis, prevalence, infection.

ANTECEDENTES

La prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) y su relación con la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) ha sido extensamente estudiada.¹ El mayor interés por analizar esta asociación surgió de estudios clínicos que informaron un incremento en la frecuencia de esofagitis luego de erradicar la bacteria en pacientes con enfermedad ulcerosa, lo que sugirió un potencial efecto protector del germen contra el desarrollo de la ERGE.² Investigaciones posteriores demostraron que el Hp puede propiciar el desarrollo de la ERGE mediante la inducción de relajaciones del esfínter esofágico inferior y alteraciones del vaciamiento gástrico.³ De manera similar, la asociación entre la gravedad de la esofagitis y la prevalencia de la infección también ha sido analizada con resultados controversiales.¹

Se ha considerado que el tratamiento prolongado con inhibidores de la bomba de protones puede acelerar el desarrollo de gastritis atrófica y metaplasia intestinal en pacientes infectados con la bacteria. El conocimiento de cómo se relacionan el Hp y la ERGE podría ayudar a definir si la bacteria debe ser tratada o ignorada en pacientes con reflujo y permitiría elaborar recomendaciones para el seguimiento del enfermo después de recibir tratamiento de erradicación.

Debido a que se cuenta con pocos estudios realizados en poblaciones con alta prevalencia de la infección por Hp, se decidió llevar a cabo una investigación en nuestro medio con los siguientes objetivos: a) conocer la prevalencia de infección por Hp en pacientes con esofagitis por reflujo gastroesofágico, b) comparar dicha prevalencia con la de aquellos sujetos sin evidencia clínica o endoscópica de ERGE, y c) establecer la posible relación entre la infección por Hp y el grado de esofagitis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Todos los pacientes enviados en forma consecutiva al Servicio de Endoscopia del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" (turno vespertino) y aquellos atendidos por uno de los investigadores (RCS) en el Centro Médico del Potosí de la ciudad de San Luis Potosí, entre enero del 2000 y marzo del 2002, fueron considerados para participar en el estudio.

Se incluyeron todos aquellos enfermos mayores de 18 años de edad a quienes se les realizó endoscopia del aparato digestivo proximal por primera vez y aceptaran la realización del estudio endoscópico con toma de biopsias gástricas.

Se excluyeron aquellos sujetos con sospecha de enfermedad orgánica o datos clínicos de alarma como pérdida de peso involuntaria significativa (> 10% de su peso basal en los seis meses previos), anemia, datos clínicos de hemorragia del aparato digestivo, disfagia, vómito recurrente y antecedente de cirugía esofágica o gástrica de cualquier tipo. También se excluyeron todos aquellos enfermos en tratamiento con antibióticos al momento del estudio y que tuvieran contraindicaciones para la realización de endoscopia o toma de biopsias.

Se aplicó un cuestionario previamente validado a todos los sujetos para recabar datos demográficos, conocer los síntomas presentes, duración y características de los mismos, el tratamiento administrado, tabaquismo, uso de fármacos concomitantes al momento de la entrevista y en los tres meses previos. Este cuestionario ha sido utilizado en estudios de prevalencia similares.^{4,5} A todos se les realizó una esofagogastroduodenoscopia diagnóstica por el mismo operador utilizando videogastroscopios Olympus GIF 110 (Olympus America Inc. Melville, NY) y Pentax G 2900 (Pentax Precision Instr. Co. Orangeburg, NY). En todos los casos se tomaron una biopsia de cuerpo y una de antro para búsqueda de Hp mediante prueba rápida de ureasa (CUtest, Temmler Pharma GMBH; Marburg, Alemania).

Los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo con la sintomatología y hallazgos endoscópicos:

- **Grupo de casos.** Conformado por pacientes con pirosis y regurgitaciones en quienes se encontró esofagitis erosiva o esófago de Barrett confirmado mediante análisis histopatológico.
- **Grupo de controles.** Pacientes con dolor o malestar abdominal de más de seis meses de evolución, sin evidencia de esofagitis erosiva o esófago de Barrett en la endoscopia.

Se eliminaron todos aquellos sujetos con: 1) pirosis y regurgitaciones sin evidencia de esofagitis (síntomas típicos de reflujo con endoscopia negativa), 2) todos los pacientes con esofagitis erosiva sin pirosis o regurgitaciones como síntomas predominantes, 3) enfermos con dolor o malestar abdominal como síntoma predominante que además presentaran pirosis y regurgitaciones; y 4) todos aquellos pacientes con manifestaciones atípicas de la ERGE.

La variable de interés primario fue la frecuencia de infección por Hp en cada grupo. Las variables de interés secundario fueron la frecuencia de hernia hiatal, úlcera gástrica y úlcera duodenal en cada grupo. Para fines del

presente estudio se utilizaron las siguientes definiciones operativas:

1. Presencia y grado de esofagitis: de acuerdo con la clasificación de Los Angeles⁶ que se muestra en el *cuadro 1*.
2. Esófago de Barrett: un cambio en el epitelio esofágico de cualquier longitud, reconocido por endoscopia, con presencia de metaplasia intestinal confirmada en la biopsia.⁷
3. Hernia hiatal: la observación de la unión escamocolumnar al menos 2 cm por arriba del hiato diafragmático e hiato amplio a la maniobra de retrovisión.^{8,9}
4. Úlcera péptica: una zona denudada, claramente demarcada y profunda, detectada en cualquier porción del estómago o duodeno.^{10,11}

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron capturados y analizados mediante el programa Statiew (BrainPower Inc. Calabazas, CA). Los datos descriptivos fueron expresados mediante porcentajes, promedios y márgenes. Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de Ji² y exacta de Fisher. Se calculó el riesgo relativo (RR) y los intervalos de confianza de 95% (IC 95%). Todo valor de $p > 0.05$ se consideró no significativo ($p = \text{NS}$).

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se atendió un total de 1,405 pacientes en ambos centros en quienes se realizaron 1,436 endoscopias. Setecientos y un pacientes no fueron tomados en consideración para el estudio porque acudieron al Servicio de Endoscopia para la realización de estudios subsecuentes, colonoscopias o procedimientos terapéuticos (dilataciones, escleroterapia, ligadura vari-

ceal o gastrostomía endoscópica). Setecientos cuatro pacientes completaron los criterios de inclusión de los cuales se eliminaron 121: 81 sujetos con pirosis y regurgitaciones sin evidencia de esofagitis, 30 enfermos cuyo síntoma predominante era dolor abdominal, pero además presentaban pirosis o regurgitaciones, cinco con esofagitis erosiva sin pirosis o regurgitaciones como síntomas predominantes; y cinco con manifestaciones atípicas de la ERGE.

Se incluyó un total de 583 pacientes en el análisis final, 451 procedentes del Hospital Central y 132 del Centro Médico del Potosí. El grupo total se dividió en dos subgrupos para su análisis y comparación: el grupo de casos (con esofagitis) quedó conformado por 226 pacientes mientras que el grupo control (sin pirosis, sin regurgitaciones ni esofagitis) lo integraron 357 enfermos.

Uno y otro grupos fueron comparables con respecto al promedio de edad y la proporción de géneros. También fueron similares con respecto al porcentaje de pacientes fumadores, consumidores de antiinflamatorios no esteroideos, uso de antibióticos en los tres meses previos y aquellos tratados con inhibidores de acidez al momento de estudio. Estas características se muestran en el *cuadro 2*.

Al analizar las lesiones de interés se encontró que la úlcera péptica afectaba a una proporción similar de pacientes en ambos grupos. La úlcera gástrica se encontró en nueve casos y 17 controles (4 vs. 5%, $p = \text{NS}$), mientras que la úlcera duodenal se encontró en 12 casos y 12 controles (6 vs. 3%, $p = \text{NS}$). Por el contrario, la hernia hiatal se encontró en una proporción mayor de pacientes con esofagitis ($n = 125$) en comparación con los enfermos del grupo control ($n = 89$) con una diferencia estadísticamente significativa (56 vs. 25%, $p < 0.001$).

La infección por *Helicobacter pylori* se detectó en 147 pacientes con esofagitis y 232 sujetos sin pirosis,

CUADRO 1

CLASIFICACIÓN DE LOS ANGELES PARA LA EVALUACIÓN ENDOSCÓPICA DE ESOFAGITIS*

Grado A	Una o más lesiones de la mucosa, no mayores a 5 mm de longitud, ninguna de las cuales se extiende entre las crestas de dos pliegues de la mucosa.
Grado B	Una o más lesiones de la mucosa, mayores a 5 mm de longitud, ninguna de las cuales se continúa entre las crestas de dos pliegues de la mucosa.
Grado C	Al menos una lesión que se continúa entre las crestas de dos o más pliegues de la mucosa, pero no abarca la totalidad de la circunferencia esofágica.
Grado D	Lesiones circunferenciales.

* Modificado de referencias 6 y 30.

CUADRO 2
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS GRUPOS

	Casos	Controles
Número total de pacientes por grupo [n (%)]	226 (100)	357 (100)
Edad promedio en años (margen)	50.9 (18-87)	48.6 (18-83)
Género masculino / femenino [n (% de hombres)]	133/93 (59)	221/136 (62)
Fumadores activos al momento del estudio [n (%)]	27 (12)	53 (15)
Uso de antibióticos en los tres meses previos [n (%)]	4 (2)	4 (1)
Consumo de AINE* [n (%)]	14 (6)	29 (8)
En tratamiento con inhibidores de acidez † [n (%)]	160 (71)	259 (73)

* Antiinflamatorios no esteroideos
† Inhibidores de bomba de protones o bloqueadores de los receptores H2 de histamina

sin regurgitaciones ni esofagitis, lo que no mostró diferencia significativa entre los grupos (65% casos vs. 66% controles, p = 0.98, RR 1.00 [IC 95% 0.81-1.24]).

Al analizar la relación entre el grado de esofagitis y la prevalencia de infección por Hp se observó que la bacteria fue detectada en 91 de 143 pacientes con esofagitis leve (grados A-B de Los Angeles), en 41 de los 59 pacientes con esofagitis grave (grados C-D) y en 15 de los 24 con esófago de Barrett. Así, la proporción de pacientes infectados por la bacteria fue similar entre los diferentes estadios de gravedad de la esofagitis (grado A-B, 64%; grado C-D, 69%; Barrett, 63%; p = NS) como se muestra en la figura 1.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio demuestra que la prevalencia de infección por Hp en sujetos con esofagitis por reflujo gastroesofágico es de 65%, que dicha prevalencia es similar a la encontrada en pacientes sin evidencia clínica o endoscópica de ERGE y que no existe relación entre la frecuencia de infección por Hp y la gravedad de la esofagitis.

La prevalencia de la infección por Hp en pacientes con ERGE ha sido extensamente estudiada. Al menos 16 estudios han aportado datos referentes a la prevalencia de la infección en pacientes con ERGE comparados con controles¹²⁻²⁷ y los resultados han sido controversiales.

El potencial efecto promotor del Hp en la ERGE se ha informado en raras ocasiones. Existen varios mecanismos por los cuales la bacteria puede favorecer la presencia de reflujo gastroesofágico como la inducción de relajaciones del esfínter esofágico inferior por inflamación local y liberación de citocinas o prostaglandinas,³ así como un estado de hipersensibilidad esofágica al ácido producido por la infección.²⁸ Sólo

un estudio de prevalencia ha sugerido que la infección por Hp puede causar ERGE.²³

La atención de la mayor parte de los investigadores se ha centrado en el potencial papel protector del Hp contra el desarrollo de ERGE. El principal argumento a favor de dicho papel protector es la presencia de esofagitis luego de su erradicación.² Seis estudios epidemiológicos^{14,16,21,22,26,27} han demostrado una relación inversa entre ambos padecimientos y han sugerido que la infección por Hp es un factor protector contra el reflujo.

En contraste con estos resultados, la mayor parte de los estudios epidemiológicos publicados hasta la fecha no han encontrado relación alguna entre la presencia de

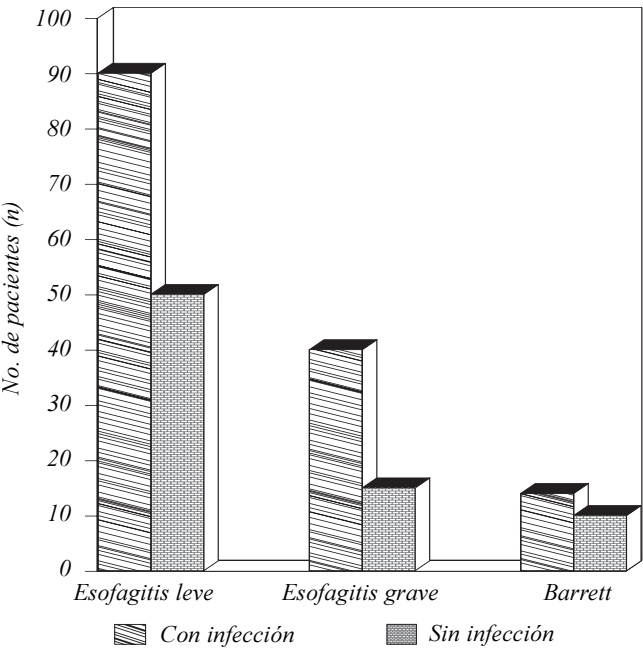


Figura 1. Relación entre grado de esofagitis y la prevalencia de infección por Helicobacter pylori.

Hp y el desarrollo de ERGE. Al igual que en nuestra investigación, nueve estudios^{12,13,15,17-20,24,25} no han encontrado relación entre ambos padecimientos. En un análisis global de estos estudios,¹ la infección por Hp se detectó en 735 de 1,974 enfermos con ERGE en comparación con 1,191 de los 2,591 sujetos controles (37% de los casos y 46% de los controles). Nuestro estudio demostró que la mayoría de los pacientes se encontraba infectada por la bacteria, tal como se esperaba al tratarse de una población con alta prevalencia de infección, guardando una proporción comparable en los grupos (65% de los casos y 66% de los controles). También la frecuencia similar de úlcera gástrica y duodenal apoya en forma indirecta el resultado anterior, toda vez que se aceptan como lesiones fuertemente asociadas a la presencia de Hp. Recientemente, Moayyedi y cols.²⁹ realizaron un estudio prospectivo, al azar, doble ciego y controlado en el que demostraron que la erradicación de Hp en pacientes con ERGE no exacerbaba la presencia de esofagitis, pirosis o regurgitaciones.

Siete estudios^{13-15,22-25} han proporcionado información con respecto a la relación entre la infección por Hp y el grado de esofagitis. Cuatro de estos estudios,^{13,15,22,24} al igual que el nuestro, no encontraron relación entre la presencia de infección por la bacteria y el grado de esofagitis. Otros tres informaron que la infección es un factor protector contra el desarrollo de esofagitis grave y esófago de Barrett.^{14,23,25} Este efecto protector parece ser mayor en pacientes portadores de cepas de Hp CagA+, posiblemente debido a la mayor inflamación del cuerpo gástrico que acelera la progresión de gastritis atrófica multifocal.²⁵ Se sabe que la prevalencia de esta cepa varía en diferentes grupos de población y esto podría explicar al menos parcialmente las diferencias encontradas respecto a su potencial papel protector.³⁰

En nuestro conocimiento, sólo existe un trabajo en México publicado en extenso³¹ en el que se investigó si la presencia de infección por Hp es un factor de riesgo para el desarrollo de ERGE. Tanto en ese estudio³¹ como en el nuestro se analizó la prevalencia de Hp en pacientes con esofagitis definida bajo criterios precisos, con edad promedio similar y se comparó con controles, se identificaron los síntomas que motivaron el estudio endoscópico, se registraron los medicamentos concomitantes administrados al momento de la investigación y se analizó la relación de la bacteria con la gravedad de la esofagitis. Sin embargo, el estudio de Nogueira y cols.³¹ fue retrospectivo, incluyó un grupo pequeño de pacientes (52 con esofagitis erosiva), usó diferentes métodos diagnósticos para la detección de Hp y la búsqueda de la bacteria no fue sistemática ni consecutiva. Se utilizaron

definiciones ambiguas de los síntomas, lo que podría causar errores de interpretación; por ejemplo, se incluyeron 78 pacientes con cuadro clínico de ERGE y sólo se detectaron 52 con esofagitis, lo que implicaría el riesgo de incluir en el grupo control 26 pacientes con ERGE no erosiva. En nuestro trabajo se incluyó una muestra grande de enfermos (226 con esofagitis) bien seleccionados, se buscaron en forma prospectiva lesiones en el aparato digestivo proximal previamente definidas, se realizó endoscopia por un mismo operador y se detectó infección por Hp mediante una misma prueba diagnóstica. Estas características le dan fuerza al estudio que, sin embargo, también tiene defectos metodológicos. El uso de definiciones estrictas para conformar los grupos no descarta la posibilidad de que algunos pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva pudieran haberse incluido en el grupo control. A diferencia del estudio previo,³¹ nosotros excluimos a todos aquellos sujetos con pirosis aun cuando no fuera la manifestación principal o no se acompañara de lesión tisular, porque se sabe es éste el síntoma cardinal de la ERGE.²⁸ Es bien sabido que el tratamiento con inhibidores de la acidez gástrica o antibióticos puede interferir con el resultado de la prueba rápida de ureasa, sin embargo, una proporción similar de pacientes en ambos grupos se encontraban tomando inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores H2 o antibióticos, lo que disminuye el impacto de este posible sesgo. Es un hecho que las conclusiones en los dos estudios son opuestas y por ello se justifica la realización de estudios prospectivos bien diseñados que definan el papel de la bacteria en la ERGE en México, donde la prevalencia de la infección es alta.

Se ha considerado que el tratamiento prolongado con inhibidores de la bomba de protones puede acelerar el desarrollo de gastritis atrófica y metaplasia intestinal en pacientes infectados con Hp.³² El conocimiento de cómo se relacionan el Hp y la ERGE podría ayudar a definir si la bacteria debe ser tratada o ignorada en pacientes con reflujo y permitiría elaborar recomendaciones para el seguimiento del enfermo después de recibir tratamiento de erradicación.

Concluimos que en nuestro medio la prevalencia de infección por Hp en sujetos con esofagitis es elevada, pero similar a la encontrada en pacientes sin evidencia de ERGE y que no existe relación entre la frecuencia de infección por Hp y la gravedad de la esofagitis.

Referencias

1. Huang JQ, Sumanac K, Hunt RH. *Helicobacter pylori* infection and gastroesophageal reflux disease: current controversies. In: Irvine EJ, Hunt

- RH (eds.). Evidence-based gastroenterology. 1st ed. Hamilton, Ontario, Canada: B.D. Decker, Inc; 2001, p. 89-101.
2. Labenz J, Blum AL, Bayerdörffer E, Meining A, Stolte M, Börsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1442-7.
3. Malfertheiner P, Deltenre M. *Helicobacter pylori*, the cardia and gastroesophageal reflux disease. *Curr Op Gastroenterol* 1999; 15(Suppl.1): S57-S60.
4. Carmona-Sánchez R, Valdovinos-Díaz MA, Facha MT, et al. La hernia hiatal en pacientes asmáticos: prevalencia y su asociación con reflujo gastroesofágico. *Rev Invest Clin* 1999; 51: 215-20.
5. Carmona R, Valdovinos MA, Facha MT, Aguilar L, Cachafeiro M, Flores-Soto C, et al. El reflujo gastroesofágico en pacientes asmáticos: estudio de frecuencia y correlación clínica. *Gac Med Mex* 1999; 135: 471-5.
6. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996; 111: 85-92.
7. Sampliner R. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1028-32.
8. Mittal RK. Hiatal hernia: myth or reality? *Am J Med* 1997; 103(Suppl 5A): 33S-39S.
9. Cotton P, Williams CH. Practical gastrointestinal endoscopy. 4th ed. Oxford: Blackwell Science; 1996.
10. Córdova-Villalobos JA, De la Torre A, Ochoa FJ, editors. Procedimientos endoscópicos en gastroenterología. 1^a Ed. México: Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal; 1998.
11. Villalobos JJ, Valdovinos MA, Olivera MA (eds.). Principios de gastroenterología. 1^a Ed. México: Méndez Editores; 2001.
12. Cheng EH, Bermanski P, Silversmith M, et al. Prevalence of *Campylobacter pylori* in esophagitis, gastritis, and duodenal disease. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1373-5.
13. Csendes A, Smok G, Cerda G, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in 190 control subjects and in 236 patients with gastroesophageal reflux, erosive esophagitis or Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 1997; 10: 38-42.
14. Shirota T, Kusano M, Kawamura O, et al. *Helicobacter pylori* infection correlates with severity of reflux esophagitis: with manometry findings. *J Gastroenterol* 1999; 34: 553-9.
15. Newton M, Bryan R, Burnham WR, Kamm MA. Evaluation of *Helicobacter pylori* in reflux esophagitis and Barrett's oesophagus. *Gut* 1997; 40: 9-13.
16. Haruma K, Hamada H, Mihara M, et al. Negative association between *Helicobacter pylori* infection and reflux esophagitis in older patients: case-control study in Japan. *Helicobacter* 2000; 5: 24-9.
17. Yerra LN, Bhasin DK, Panigrahi D, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis. *Trop Gastroenterol* 1999; 20: 175-7.
18. Liston R, Pitt MA, Banerjee AK. Reflux oesophagitis and *Helicobacter pylori* infection in elderly patients. *Postgrad Med J* 1996; 72: 221-3.
19. Hackelsberg A, Schultze V, Gunther T, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* gastritis in patients with reflux oesophagitis: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 465-8.
20. Manes G, Mosca S, Laccetti M, et al. *Helicobacter pylori* infection, pattern of gastritis, and symptoms in erosive and nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 658-62.
21. Koike T, Ohara S, Sekine H, et al. *Helicobacter pylori* infection inhibits reflux esophagitis by inducing atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3468-72.
22. Werdmuller BF, Loffeld RJ. *Helicobacter pylori* infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 103-5.
23. Loffeld RJ, Ten-Tijde BJ, Arends JW. Prevalence and significance of *Helicobacter pylori* in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1598-600.
24. El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, et al. Corpus gastritis is protective against reflux oesophagitis. *Gut* 1999; 45: 181-5.
25. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, et al. The seropravalence of CagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 50-7.
26. Varanasi RV, Fantry GT, Wilson KT. Decreased prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 1998; 3: 188-94.
27. Wu JC, Sung JJ, Ng EK, et al. Prevalence and distribution of *Helicobacter pylori* in gastroesophageal reflux disease: a study from the East. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1790-4.
28. Leodolter A, Domínguez-Munoz JE, Genders C, Hackelsberg A, Malfertheiner P. Impact of *Helicobacter pylori* infection on gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998; 114: A200.
29. Moayyedi P, Bardhan Ch, Young L, Dixon MF, Brown L, Axon ATR. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1120-6.
30. Dent J, Brun F, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management- The Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44(Suppl. 2): S1-S16.
31. Nogueira-de Rojas JR, Jiménez-González A, Cervantes-Solis C. La infección gástrica por *Helicobacter pylori* es un factor de protección para la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Rev Gastroenterol Mex* 2002; 67: 22-7.
32. Graham DY. Therapy of *Helicobacter pylori*: current status and issues. *Gastroenterology* 2000; 118 (Suppl): S2-S8.