

Úlcera péptica y *Helicobacter pylori*. Resultados y consecuencias de su erradicación

Dr. Mario Arturo Ballesteros-Amozurrutia*

*Gastroenterólogo. Hospital Ángeles del Pedregal.

Correspondencia: Dr. Mario Arturo Ballesteros-Amozurrutia. Periférico Sur 3697-650. México D. F. 10700. Tel 5568 6901. Fax 5652 9786.

E-mail maballamo@yahoo.com

Recibido para publicación: 29 de septiembre de 2000.

RESUMEN. *Helicobacter pylori* (Hp) causa reconocida de úlcera péptica (UP), provoca más de 90% de ellas cuando los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son excluidos. La prevalencia de Hp en algunas poblaciones subdesarrolladas es superior a 70%, en tanto que menos de 1% desarrolla UP. Tal selectividad se ha atribuido a diferencias en patogenicidad de cepas, su proporción relativa en un huésped determinado, pero también a factores genéticos del huésped que predisponen no sólo a su colonización, sino por respuestas inmunológicas diversas produce UP en algunos, en tanto que otros sólo desarrollan gastritis. También otros factores funcionales independientes de Hp como la hipersecreción ácida, o la hiposecreción de bicarbonato duodenal interactúan con Hp para el desarrollo de UP. Los niveles de pepsinógeno I predicen mejor el riesgo de UP que la presencia de Hp. La recurrencia de UP erradicado Hp es de menos del 2% al año, sin embargo existen controversias en la necesidad de erradicar ante la administración de AINE, toda vez que no previene su aparición, no mejora el tiempo de cicatrización, como tampoco disminuye la frecuencia de hemorragia secundaria. La recurrencia de hemorragia por el contrario es menos frecuente sin Hp. La prevalencia de Hp en hemorragia por UP es asombrosamente semejante a la de la población general de la misma zona geográfica, no parece ser por tanto factor de riesgo para esta complicación. La erradicación de Hp en pacientes con UP provoca esofagitis en 25% de ellos, como también hace más difícil su control. Peor aún, la hipergastrinemia provocada por antisecretores se acentúa en presencia de Hp y su uso prolongado provoca hiperplasia de células enterocromafines hasta en 30% de quien los recibe más allá de un año. Así las interacciones y consecuencias de Hp son diversas y se necesita de su conocimiento para la adecuada selección de pacientes que requieren erradicación.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, úlcera péptica, AINE, hemorragia digestiva no variceal, reflujo gastroesofágico.

SUMMARY. *Helicobacter pylori* (Hp) a known pathogen of peptic ulcer disease (PUD), causes more than 90% of them when non steroidal anti-inflammatory agents (NSAID) are excluded. Prevalence of Hp is greater than 70% within some underdeveloped societies, but yet less than 1% suffer PUD. Such selectivity has been attributed to pathogenic differences of diverse Hp strains, their relative proportion in a given patient, but also to genetic host factors that favors colonization and different immunologic responses that end up in PUD in some, while gastritis is the only consequence in others. Other pathophysiological factors, independent of Hp such as acid hipersecretion or duodenal bicarbonate hyposecretion may interplay with Hp to provoke PUD. Pepsinogen I levels are better predictors of PUD than Hp is in a given individual. PUD recurrence is less than 2% per year, although some controversies prevail whether Hp should be eradicated in patients requiring NSAID, since eradication does not prevent PUD, does not improves healing of existing ulcers nor decreases risk of bleeding. Even though, bleeding recurrence is less frequent when Hp has been treated. Prevalence of Hp is quite similar in bleeding PUD to that of general population of a given geographic area, Hp it is not a risk factor for this complication. Hp eradication in PUD causes reflux esophagitis in 25% of patients, and reflux medical control is far more difficult. Even worse hipergastrinemia produced by antisecretory agents is further increased under Hp infection, and their use over 1 year is accompanied by ECL hyperplasia in 30% of them. Thus Hp interplay and consequences are diverse and complex. Their knowledge is needed for proper selection of patients that need eradication.

Key words: *Helicobacter pylori*, NSAID, GERD, bleeding peptic ulcer disease, non variceal upper gastrointestinal bleeding.

La asociación más común de *Helicobacter pylori* (Hp) y los humanos es con mucho la de colonización gástrica asintomática, que perdura de esa manera en la mayoría de los portadores durante toda la vida. Sin embargo la presencia de Hp aumenta el riesgo del individuo infectado para desarrollar diversas enfermedades que incluyen la úlcera péptica (UP), el adenocarcinoma distal, y el linfoma tipo MALT. Hoy la asociación entre Hp y úlcera péptica (UP) está plena y claramente establecida, aun cuando la patogenicidad de todo Hp ha sido descartada recientemente.^{1,2} La magnitud e importancia que en 1983 supusieron los Drs. Warren y Marshall se ha confirmado con creces, al grado que si las UP por antiinflamatorios no esteroideos son excluidas más de 90% de las UP tiene como factor etiológico predominante al Hp. Sin embargo, aún hoy existen controversias en cuánto a la suficiencia o necesidad absoluta de Hp para causar UP. Más aún, existen algunas condiciones, donde su erradicación es innecesaria e incluso pudiera en otras ser perjudicial, por ello a continuación se presentan estos escenarios donde la erradicación de Hp aún en presencia de UP es controversial como son el caso de pacientes con UP por AINE y aquéllos con UP complicada por hemorragia. También se mencionan algunos aspectos importantes de las consecuencias de mantener o erradicar Hp con el empleo de inhibidores de bomba, situación que frecuentemente surge en pacientes pépticos en general y aquéllos con reflujo gastroesofágico en particular.

HELICOBACTER PYLORI Y ÚLCERA PÉPTICA: PATOGENESIS Y FISIOPATOLOGÍA

Las primeras evidencias de la importancia de Hp en úlcera péptica (UP), surgieron al disminuir su recurrencia, erradicando Hp. Diversos estudios han confirmado las observaciones iniciales disminuyendo la recurrencia endoscópica de UP del 70 a menos de 5% anual. Ésta fue una de las primeras evidencias que impulsaron el estudio de Hp, y sigue siendo el pilar en la asociación patogénica de Hp en úlcera péptica, y por ello su presencia en pacientes con UP es indicación absoluta de su erradicación, lo cual tiene resultados y consecuencias.³⁻⁹

Desde 1909 se han documentado bacterias colonizando el estómago en animales, que ahora sabemos incluyen diversas especies microaerófilas, también documentadas en humanos desde 1947. La capa de moco existente desde boca hasta colon es el lugar donde se han observado. Aun y cuando se pensaba que la acidez gástrica prevenía dicha colonización, hoy se sabe que también estómago y duodeno no son excepción, y el moco de la zona

de remanso supraepitelial es nicho de residencia temporal o permanente de gran número de bacterias, gramnegativas, que incluyen docenas de *Helicobacter*, *Campylobacter*, *Wolinella* y *Aerobacter*, muchas de las cuales comparten características fenotípicas como son la motilidad y su morfología espiral.

A su vez, el moco gastrointestinal depende del microambiente anatómico y funcional de cada región modificando la colonización por diversas especies de estas bacterias, constituyendo nichos de selectividad, aun y cuando los márgenes no siempre están delimitados puntualmente. Así la metaplasia epitelial, al modificar el microambiente cambia la microflora. En el caso específico de Hp, es común encontrarle en metaplasia gástrica del duodeno. Bien pudiera ser que en estas zonas de transición, es donde pudieran expresar su patogenicidad dejando de ser meros comensales.^{10,11} En este sentido existen evidencias preliminares, que señalan a las cepas *cagA* + de Hp en duodeno, como el fenómeno que mejor correlaciona con la aparición de úlcera péptica. Otro fenómeno muy importante de estos gérmenes microhabitantes del moco adherido a los tejidos, es su estrecha interacción con los mecanismos de protección del huésped, modulando la flora luminal la promoción, inhibición o saturación de mecanismos de defensa-inflamación.

La alta prevalencia de estas bacterias ha generado interrogantes en cuanto a su papel patogénico, pues existen varias formas posibles de coexistencia. La mayoría de sus portadores no sufren UP o enfermedad clínicamente detectable. Esto ha generado la incertidumbre de su naturaleza saprófita sin papel patogénico alguno. Sin embargo, la ingesta de Hp produce gastritis en humanos en tan sólo dos semanas y su erradicación evita reaparición de UP, evidencias ambas de patogenicidad. ¿Surgen las diversas enfermedades asociadas a Hp en forma totalmente casual y serendípica, o dependen de variaciones patogénicas de la bacteria, de su interacción con el huésped o de ambos factores?^{1,2,12-15}

Sin duda, la diversidad de Hp influye determinadamente en su patogenicidad. Hoy se reconocen diversos marcadores de esta patogenicidad, y su proporción relativa varía no sólo entre huéspedes distintos sino en un mismo huésped. El conocimiento del genoma completo de Hp ha permitido establecer mediante manipulaciones genómicas esta diversidad patogénica que depende no sólo de modificaciones estructurales (5 a 7% del genoma de Hp es variable) sino también funcionalmente algunos genes pueden encontrarse activos o no.^{16,20}

Además de inflamación Hp induce metaplasia y hasta displasia coexistiendo con adenocarcinoma. Estas

lesiones cursan años sin manifestación clínica o funcional alguna, con o sin UP, con o sin dispepsia.^{1,2}

¿Como lo hace? es una pregunta aún con distintas hipótesis. Existen diferencias patogénicas de cepas, causantes de gastritis con o sin atrofia gástrica y metaplasia intestinal, y otras más UP. Más intrigante aún, es que sólo un pequeño porcentaje de los pacientes portadores de Hp desarrollan UP en algún momento de su vida, y por ello se considera deben existir otros factores o cofactores promotores de UP probablemente inherentes al huésped o quizá a la microflora misma. De las primeras cepas patogénicas identificadas para UP, fueron aquellas portadoras del gen *cagA*, particularmente en pacientes con UP duodenal.^{16-19,20}

Los mecanismos patogénicos de Hp son múltiples y variables. La expresión de ellos como su intensidad parecen no sólo depender de la diversidad de cepas, sino de su interacción relativa en la heterogeneidad poblacional de Hp en un solo huésped,^{21,22} e incluso de la interacción con mecanismos genéticamente determinados del huésped, como son respuestas inmunológicas, como hipersecreción ácida o hiposecreción de bicarbonato duodenal en otros lo que provoca gastritis en la mayoría y sólo en pocos Up.²³⁻²⁵ Estos mecanismos de infección han sido descritos en otro fascículo de este número y son básicamente divididos en:

- a) Mecanismos promotores de colonización común a la mayoría de las cepas de Hp, dependiente de adhesinas y particularmente de ureasa.
- b) Mecanismos de perpetuación, donde la endotoxina del Hp por su baja inmunogenicidad juega un papel determinante en la distracción de la respuesta inflamatoria e inmune del huésped, pero también modificando la estructura de la mucina del moco. Asimismo, se dan transformaciones cocoides del Hp, que prolongan su supervivencia.
- c) Producción de citotoxina vacuolizante, expresión de proteína del gen *cagA* que entre otras alteraciones pudiera inducir una mayor formación de interleucina 8 (IL-8) y promover así el infiltrado inflamatorio.^{20,21,26}
- d) Modificaciones endocrinas en el huésped, como son: menor secreción de somatostatina por células D consecuencia del infiltrado mononuclear y su consecuente hipergastrinemia e hipersecreción ácida; así como la hipersecreción directa de células parietales por N-metil histamina, producto del metabolismo del propio Hp.^{27,28}
- e) Disminución en la secreción basal de HCO₃ duodenal, y una falta de respuesta a la estimulación con hidrogeniones todo lo cual se restablece a niveles de normalidad cuando se erradica Hp.²⁹

Sin embargo, la importancia relativa de estos mecanismos patogénicos de Hp, no han sido totalmente definidos en pacientes con UP, muchos sólo demostrados en preparaciones “*in vitro*” o en animales en el mejor de los casos, lo cual dista de ser una realidad clínica. Más aún, la demostración de un daño no implica que suceda “*in vivo per se*” en el tiempo de espectancia de vida de un individuo. Tal es el caso de la evolución de gastritis inflamatoria a metaplasia intestinal que no se presenta antes de 10 años de seguimiento en sujetos que carecen de otros factores promotores.^{29,30}

Los factores genéticos son también muy importantes en la respuesta del huésped a la infección por Hp, así aun y cuando la prevalencia de Hp es mucho mayor en esposas de pacientes Hp+, la frecuencia de UP no es tan alta como sucede en gemelos monocigotos o en la prole de pacientes con UP Hp+.³¹ Esta modulación genética de respuesta a antígenos específicos de Hp e inflamación consecuente, ha sido estudiada en modelos animales. El proceso de infiltración leucocitaria de la mucosa gástrica es inducido y regulado por diversas citocinas y quimocinas proinflamatorias. Diversas cepas de Hp promueven secreción de IL-8 de células epiteliales y neutrófilos del huésped mismo, capacidad que en parte se asocia a la expresión de *cagA* y de otras proteínas génicas conjuntas en la llamada “*región o isla de patogenicidad*” reconocidos como responsables de la patogenicidad, estos genes denominados *iceA1* y *iceA2* (de sus siglas en inglés induced by contact with epithelium) confieren a las cepas portadores mayor producción local de IL-8 y UP.³² Esta IL-8 también está promovida su secreción por los productos génicos denominados *pic B*, como también por una proteína antigénicamente asociada la proteína inflamatoria de macrófagos o MIP que induce secreción a la membrana del Hp y activadora de macrófagos (HP-MPI) que a su vez producen IL 1a, IL-8, IL-1 a y factor de necrosis tumoral alfa (TNFa). Todas estas citocinas y muchas más como la ENA 78 producida por monocitos la CXC GRO a etc, en conjunto promueven el proceso inflamatorio y posiblemente sean motivo de que sólo algunos Hp en huéspedes genéticamente predispuestos provoquen UP, gastritis o metaplasia intestinal.^{25,33}

Así aun y cuando la mayoría de los pacientes con UP tiene Hp, menos de 10% de pacientes con Hp seguidos a 10 años desarrollan UP. La pregunta aún es: ¿las alteraciones fisiopatológicas observadas en los pacientes con UP y sus familiares consanguíneos son heredadas y a ellas se añade Hp para causar UP? o ¿esta susceptibilidad heredada es una mera predisposición que sólo expresa las alteraciones fisiopatológicas al infectarse con Hp?³³

Luego existen sin duda otros pacientes con úlcera recurrente, sin ZE, en quienes habiendo erradicado Hp, su UP recurre como ha sido documentado por Hirshowitz y en los que el mantenimiento con dosis bajas de antisección evita la recurrencia.³⁴ Esta cifra se ha estimado hoy en por lo menos 10% de pacientes con UP no asociada a AINE en estudios epidemiológicos americanos y europeos recientes.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y *HELICOBACTER PYLORI*

AINE son a la vez causa y moduladores de historia natural de UP. No sólo dosis antiinflamatorias pero también profilácticas en aterosclerosis. Se estima que 1% de la población adulta los consume en forma cotidiana y hasta 4% tiene complicaciones por UP. La mortalidad por AINE en 1997, fue semejante a la causada por SIDA.³⁵

Es importante diferenciar el daño tóxico directo por AINE que afecta sólo la mucosa, no guarda relación con dispepsia, y tampoco con UP. Estas lesiones tóxico-abrasivas de aparición inmediata posingesta de AINE son evaluadas endoscópicamente mediante cuantificación de su densidad. Índices útiles para investigación, sin utilidad práctica diaria, porque el número de lesiones NO guarda relación con UP o sus complicaciones.³⁶ La distinción entre erosiones y UP es subjetiva y macroscópicamente difícil.

Es importante definir los parámetros de éxito en la prevención del "daño" por AINE. Disminuir la mortalidad por hemorragia o perforación es más trascendente que mejorar dispepsia o los índices endoscópicos. Existen factores adicionales de riesgo como son: historia de UP, enfermedades sistémicas, tabaquismo, senectud, empleo de anticoagulantes.

Hp y AINE son los factores causales de más de 99% de las UP, y estos últimos también motivo frecuente de complicación en ellas, sin embargo, poco se conoce de sus interacciones. Éstas pudieran tener efectos aditivos o sinérgicos lo cual llevaría a mayor daño gastroduodenal, pero por paradójico que pareciera, también pudieran tener efectos antagónicos y provocar cierto grado de protección. De hecho existen evidencias experimentales que sustentan ambas posibilidades. Se ha documentado un aumento en la expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2) mediante inmunohistoquímica en la mucosa gástrica de pacientes infectados por Hp, en tanto que la expresión de COX-1 se mantiene sin cambio. Sin embargo, se sabe que COX-1 es la enzima predominante en la producción de prostaglandinas gástricas aun en presencia de Hp. Por

otro lado, los AINE pudieran proteger al disminuir el índice de apoptosis o los efectos inductores de proliferación celular por Hp.

Desde el punto de vista clínico, hablar de beneficio en gastropatía por AINE, requiere definir cuál es el parámetro de éxito v. gr. mejoría de dispepsia, prevención o curación de gastropatía o úlcera, o bien, de hemorragia o perforación. Lo que ayuda a uno, no necesariamente lo es para otro de estos parámetros.

En relación a la gastropatía existen resultados controversiales en la interacción de Hp y AINE. Voutilainen y su grupo han reportado los resultados de un estudio de cohorte donde incluyeron 96 pacientes con artritis reumatoide quienes habían sido tratados con AINE durante largos periodos de tiempo, los parearon con 96 pacientes por edad y género sin artritis quienes habían sido referidos para endoscopia por diversas molestias abdominales y quienes negaban ingerir AINE. La infección por Hp fue semejante en ambos grupos, esto es alrededor del 35%. Los pacientes con AR desarrollaron con más frecuencia úlceras gástricas y erosiones en el seguimiento de un año, tanto los Hp+ como los Hp-. El único otro factor de riesgo para UP gástrica fue la ingesta de esteroides (RR 6.8) sin que hubiera otro factor de riesgo que los AINE para erosiones.³⁷

En un metaanálisis reportado aun en resumen, se ha analizado la frecuencia de úlcera y gastropatía en 1901 pacientes. El riesgo relativo de desarrollar UP fue apenas mayor en pacientes con AINE y Hp 2.37% vs 2.09 para aquéllos con AINE y Hp negativo, en tanto que el riesgo de desarrollar UP en pacientes con Hp+ fue semejante independientemente de que tomaran AINE RR 2.09, o no 1.81. De forma semejante, en un estudio de 12 semanas de seguimiento con celecoxib o placebo, el RR de desarrollar UP fue de 1.6 en pacientes con celecoxib Hp+ y de 3.5 en aquéllos Hp+ con placebo.³⁸

Chan y su grupo encontró que la erradicación de Hp con un esquema que incluía subcitrate de bismuto, disminuye en forma significativa la aparición de lesiones erosivas y UP asociada a naproxén. En este estudio 26% de los individuos Hp+ desarrolló UP en contraste con 7% de aquéllos en quienes se logró exitosamente la erradicación de Hp. Sin embargo, se conoce la capacidad del bismuto de inducir la síntesis local de prostaglandinas y no se puede descartar qué parte del beneficio haya sido indirecto a través de este mecanismo.³⁹

En relación a hemorragia digestiva, como se ha señalado la prevalencia de Hp es 15 a 20% menor que en los pacientes con UP no complicada, lo cual puede bien deberse al empleo concomitante de AINE en el primer gru-

po, o bien a la pobre utilidad de las pruebas rápidas de ureasa en estas condiciones. Sin embargo existen reportes en conflicto al respecto. Wu y su grupo reportaron recientemente un estudio de 52 pacientes con UP gástrica y 45 duodenal, encontrando que ambos, ingesta de AINE y Hp eran factor de riesgo para hemorragia por análisis de regresión múltiple. Sin embargo la infección concomitante a la ingesta de AINE aumentó el riesgo de hemorragia, tanto como la ingesta de AINE *per se*. Cuando se hizo un análisis estratificado por variables, se documentó que Hp era factor de riesgo de hemorragia cuando no se encontraba asociado a AINE (RR 5.44) y con menor grado cuando se empleaba concomitantemente a AINE (RR 2.51). Más aún, cuando se evaluó aquéllos pacientes con AINE, esto fue un factor de riesgo mucho mayor de hemorragia en pacientes Hp negativos que en los portadores (RR 10.54 vs 4.73).⁴⁰

¿Basta erradicar Hp para evitar complicaciones de AINE? La pregunta se estudia en 330 pacientes quienes presentaron hemorragia por UP/AINE (1 cm), se les induce cicatrización con omeprazol (OM) 8 semanas para después erradicar Hp en la mitad y el resto OM 20 mg/día de mantenimiento. El seguimiento clínico y endoscópico a seis meses tuvo como parámetro de evaluación la recurrencia de hemorragia. Ciento cincuenta pacientes recibieron naproxén 500 mg BID y 180 aspirina 80 mg/día. 13/75 pacientes (17%) en el grupo de naproxén a quienes sólo se erradicó Hp tuvieron hemorragia, en tanto que sólo 31/75 (4%) de los que recibieron mantenimiento con OM.⁴¹

En un estudio más tradicional, se analiza la utilidad relativa de misoprostol 200 µg x 3 comparado con omeprazol 20 mg BID, en 46 pacientes con hemorragia reciente de UP, en quienes la erradicación de Hp no basta para evitar la recurrencia de hemorragia. Seguidos 32 semanas, 3/23 pacientes con misoprostol tuvieron recurrencia de la hemorragia, y 3 más tuvieron que recibir OM por diarrea, ninguno de los que recibieron OM sangró.⁴²

También en el tratamiento, aquéllos pacientes con Hp y AINE, tienden a tener una más rápida cicatrización no sólo con omeprazol sino también con ranitidina e incluso con misoprostol, como ha sido documentado en los recientes estudios multicéntricos denominados OMNIUM, ASTRONAUT y OPPULENT, donde se ha comparado la inducción de cicatrización y la prevención de la recurrencia de UP. De hecho en OMNIUM y ASTRONAUT también se pudo documentar una menor recurrencia de la UP durante 24 semanas de seguimien-

to con mantenimiento de omeprazol en aquellos pacientes con Hp.⁴³⁻⁴⁵

El estudio denominado HELP ha explorado específicamente la utilidad potencial de erradicar Hp en pacientes con ingesta crónica de AINE dispepsia e historia de UP documentada, activa o no. Fueron incluidos 285 pacientes a recibir omeprazol 20 mg durante cuatro semanas y después tratamiento de erradicación o placebo, logrando los primeros una erradicación del 66% vs 14% con placebo. Aquéllos pacientes que no habían cicatrizado su UP a las 4 semanas con 20 mg de omeprazol, recibieron 40 mg por 4 semanas adicionales. Los índices de cicatrización de UP fueron significativamente menores en el grupo que recibió erradicación a las 4 y 8 semanas de seguimiento, particularmente en aquéllos con UP gástrica en quienes la cicatrización fue de 66% vs 100% para los que recibieron omeprazol sin erradicación con $p < 0.006$. Finalmente, en el seguimiento a seis meses, los pacientes que recibieron antibióticos tuvieron una probabilidad de mantenerse libres de recurrencia de 0.56 vs 0.78 para aquellos que se mantuvieron con omeprazol.⁴⁶

Finalmente el grupo del Hospital Príncipe de Gales en Hong Kong, reportó su experiencia para inducción de cicatrización en un estudio abierto de pacientes con UP + AINE, encontrando índices semejantes a tiempos semejantes independientemente de que erradicara o no Hp. Este mismo grupo reportó recientemente la influencia de la erradicación de Hp en pacientes que por hemorragia por UP recibieron omeprazol sólo (20 mg/día, 6 meses) o con antibióticos una vez cicatrizada la UP, encontrando que la recurrencia de hemorragia fue semejante en cada grupo cuando recibieron aspirina, pero mucho mayor en los pacientes a quienes se les erradicó Hp y requerían de naproxén 500 mg BID.^{47,48}

En conclusión, el papel de Hp en la gastropatía por AINE es bastante controversial. Aunque algunos datos epidemiológicos recientes son aún confusos, los estudios de cohortes coinciden en mostrar que los individuos portadores de Hp tienen cierta "protección" en el desarrollo de UP por AINE, así como una más rápida cicatrización y menor recurrencia de hemorragia. De tal forma que en la actualidad erradicar Hp en pacientes que han tenido UP y requieren AINE, o bien ancianos que tomarán AINE en forma prolongada es en el mejor de los casos controversial y posiblemente no sea una buena indicación. Con el advenimiento de los inhibidores selectivos de COX-2 pudiera aparecer como un asunto menor, sin embargo, se requieren más estudios tanto epidemiológicos como de cohorte que evalúen a la aspirina y Hp.^{49,50}

HEMORRAGIA POR ÚLCERA PÉPTICA Y *HELICOBACTER PYLORI*

Diversos estudios han reportado sorpresivamente una menor prevalencia de Hp en pacientes con UP complicada por hemorragia, estando presente en alrededor del 60% cuando comparados con UP no complicada en ambientes similares, donde la prevalencia de Hp oscila entre 90% y 95% y alrededor del 70 a 90% en el caso de UP gástrica cuando no están asociadas a AINE. En principio se han atribuido estos resultados inesperados a dos posibles hechos, primero que AINE es un factor de riesgo de complicación muchas veces mayor que Hp en pacientes con UP como ha sido señalado con anterioridad, así el porcentaje relativo de pacientes Hp+ pudiera verse disminuido. Segundo, la mayoría de los estudios inicialmente reportados en este escenario, han empleado pruebas de ureasa rápida en la determinación de Hp, provoca gran falsas negativas en presencia de sangre, pudiendo esto ser un factor que subestimara la prevalencia de Hp en estas condiciones.⁵¹

En dos estudios prospectivos de cohorte se ha comparado la prevalencia de Hp en pacientes con UP y hemorragia activa o reciente, en ambos comparados con UP sin hemorragia y un segundo grupo control integrado con pacientes que por dispepsia o reflujo gastroesofágico, se les realizaba una endoscopia. En ambos estudios además de ureasa rápida se emplearon otros métodos para la detección de Hp. En los dos se realizó búsqueda de Hp por histología con tinción de Giemsa, además de PCR "in situ" en el primero y prueba de aliento en el segundo. Los resultados son asombrosamente semejantes, donde la prevalencia en UP no complicada en ambos es de 90 y 85%, 70 y 57% para los pacientes con UP y hemorragia, 70% en pacientes sin UP con dispepsia o reflujo gastroesofágico en el primer estudio realizado en nuestro país y 20% en el estudio europeo. Así se ha documentado una menor prevalencia de Hp en UP hemorrágica, no siendo una mera subestimación sino real la menor prevalencia de Hp en UP hemorrágica. El riesgo relativo de pacientes con Hp de desarrollar UP es de 4.91, en tanto que sólo es de 1.27 para desarrollar UP y hemorragia cuando comparados con los controles. Más aún, cuando se investigó la prevalencia de cepas *cagA* positivas, está fue idéntica entre pacientes con UP con o sin hemorragia v. gr. 91 y 90% respectivamente. Así, tampoco puede pensarse que los pacientes con UP y hemorragia la tengan por tener cepas consideradas más agresivas o con mayor patogenicidad.^{52,53}

Estudios de mantenimiento con antisecretores, han mostrado disminución de hemorragia por UP de 15 a 1.8% en estudios retrospectivos,⁵⁴ confirmado recientemente en forma prospectiva por dos estudios, al disminuir de 36 a 9% en uno de ellos y del 6 al 1% en el segundo.^{55,56} De la misma manera, la erradicación de Hp disminuye también la recurrencia de hemorragia, de tal manera que cada vez con menos frecuencia será necesario el tratamiento de mantenimiento.^{57,58} Este tratamiento debe aún realizarse en aquellos pacientes con UP sin Hp, y posiblemente también en aquellos con los factores de riesgo adicionales de hemorragia antes señalados, aún y después de erradicado el Hp.

HELICOBACTER PYLORI Y REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Estudios epidemiológicos, consideraciones fisiopatológicas y el seguimiento de pacientes que por UP fueron tratados con erradicación de Hp, sugieren que Hp previene el reflujo gastroesofágico y su erradicación provoca esofagitis por reflujo hasta en 25% de ellos. En efecto, el grupo alemán del Dr. Malfertheiner, describió en un estudio de 460 pacientes con UP sin esofagitis al momento del diagnóstico, 60% de los cuales era hombres, con edad promedio de 52 años y seguidos durante 17 meses, que alrededor de 13% de aquellos que recibieron tratamiento de erradicación por UP, tuvieron esofagitis en tanto que sólo 3% de quienes fueron tratados sólo con antisecretores tuvo dicha evolución, lo que proyectado a 3 años fue del 25 y 12% respectivamente.^{60,61}

Desde el punto de vista epidemiológico, la prevalencia de Hp en esofagitis por reflujo parece ser menor que en individuos asintomáticos, particularmente cuando se compara pacientes con esofagitis documentada endoscópicamente, la prevalencia en Europa es de sólo 34% vs 51% en población asintomática.⁶¹ Peor aún, cuando se evalúa la gravedad de la esofagitis, ésta es más intensa en pacientes Hp negativos y la frecuencia de Barrett también mayor. También se ha documentado una menor prevalencia de Barrett en aquellos pacientes infectados por Hp *cagA*+, donde 28% de aquellos positivos tenían Barrett largo y 38% de quienes eran portadores de Hp *cagA*+.⁶³

Se piensa desde el punto de vista fisiopatológico, que esto pudiera explicarse por la gastritis atrófica inducida por Hp y la consecuente disminución en la masa de células parietales, lo que protegería del reflujo gastroesofágico. La alta incidencia de reflujo en el mundo occidental estaría en parte condicionada por la declinación de la prevalencia de Hp y la gastritis atrófica.

Existen evidencias de observación clínica, que han documentado una mayor dificultad en el control sintomático y endoscópico de pacientes que con reflujo reconocido y tratado, se les erradica Hp. Pareciera que en aquéllos pacientes sin gastritis atrófica, la erradicación aumentaría la capacidad de secreción ácida y disminuiría el amortiguamiento por amonio sintetizado por Hp y de esta forma aumentaría la acidez libre intragástrica.^{64,65}

Así, pudiera concluirse a este respecto que las evidencias epidemiológicas lejos de mostrar alguna relación entre Hp y reflujo gastroesofágico, pudiera existir una relación inversa en cuanto a presencia de Hp y gravedad de reflujo. Posiblemente algunas subpoblaciones de pacientes infectados por Hp donde existiera protección al reflujo, donde aquéllos sin gastritis atrófica, pudieran tener una menor masa parietal y por lo tanto menor secreción ácida cotidiana.

Asimismo la erradicación aumenta la frecuencia y hace más difícil el manejo del reflujo con antiseoretos. Sin embargo, el uso de inhibidores de bomba aceleran la inducción de gastritis atrófica en aquéllos pacientes con Hp.^{66,67}

INTERACCIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI* Y ANTISECRETOS

La hipergastrinemia secundaria que se observa particularmente con inhibidores de bomba es con mucho el efecto indeseado más inquietante de estos medicamentos, aún y cuando su significado clínico no es claro. Utilizados a dosis convencionales durante más de un año, originan hipergastrinemias del orden de los 150 pg/mL, hiperplasia difusa de células enterocromafines (ECL) en 30% de ellos y gastritis atrófica secundaria, e incluso 10 a 15% hacen hiperplasia nodular de ECL, en quienes las cifras de gastrina suelen ser mayores de 500 pg/mL.^{58,59} En roedores, dosis suprafarmacológicas producen tumores carcinoides, lo cual no ha sido reproducido en especies superiores, como tampoco existe evidencia alguna de este peligro en humanos aún después de 15 años de su uso ininterrumpido.^{68,69}

La hipoacidez gástrica por gastritis atrófica por Hp aumenta la población de células G y ECL. Los inhibidores de bomba al provocar una hipoacidez de 70% (más profunda y prolongada que con bloqueadores H₂), se acompaña de mayor incremento en esta celularidad endocrinas gástrica. Además, la atrofia en antro promueve la migración de Hp a cuerpo y fondo. También la hipergastrinemia secundaria induce proliferación de ECL, hipergastrinemia generada por la atrofia y la consecuen-

te afección de células productoras de somatostatina, que al disminuir la inhibición basal de secreción permiten respuestas excesivas de gastrina a cualquier estímulo, ya de por sí inducida ante el descenso de H⁺. En por lo menos dos estudios se han documentado correlación entre hipergastrinemia y aumento de ECL, pero también entre actividad inflamatoria, crónica y atrofia gástrica en cuerpo e hiperplasia difusa, linear y hasta nodular de ECL, no adenomatosa.⁶⁹ Esto sucede con mayor frecuencia e intensidad en pacientes portadores de Hp v. gr. la hiperplasia linear o nodular de ECL se presentó en 6/11 pacientes Hp+ pero en sólo 1/13 Hp-, después de 5 años de tratamiento con dosis convencionales de lanzoprazol.⁷⁰⁻⁷² Las consecuencias clínicas de estas observaciones, podrían resultar en la recomendación de erradicación de Hp, en pacientes que necesitan antisecreción prolongada. Sin embargo no se ha demostrado el significado clínico de estos cambios en la mucosa gástrica, y la utilidad de erradicación debe mostrar la esperada disminución en los índices de atrofia, actividad e inflamación crónica.^{73,74}

Algunas evidencias preliminares sugieren una cicatrización igualmente rápida de la úlcera duodenal con el empleo de antibióticos además de ranitidina,⁹ omeprazol por sí mismos.⁷⁴ Existen informes preliminares donde el uso exclusivo de antibióticos es suficiente para inducir la cicatrización de úlcera, sin embargo, esto pudiera ser nuevamente en poblaciones muy seleccionadas y dada la "probada utilidad de los antisecretos, pudiera no ser ético su empleo aislado en forma indiscriminada". De hecho, un estudio reciente no parece sustentar dichos pronósticos, donde en 110 pacientes con úlcera gástrica la mitad de los cuáles recibieron Rx erradicación con amoxicilina, claritromicina e IBP una semana, lograda en 84% de los casos, la mitad restante recibió IBP durante 8 semanas. La endoscopia de control mostró cicatrización en pacientes con Hp erradicado, varió entre 5 % para UP < de 5 y de 54% en aquéllas > 15 mm, en tanto que los IBP lograron la cicatrización en el 77% de ambos casos.⁷⁵

Hoy sigue siendo el propósito en todo paciente con úlcera activa lograr la re-epitelización del nicho ulceroso y de esa manera disminuir los síntomas lo más pronto posible y evitar complicaciones, para eventualmente llegado el momento, erradicar Hp indispensable para evitar recurrencias.

REFERENCIAS

1. Axon A. *Helicobacter pylori* is not a commensal. *Curr Opin* 1999; 15: S1-5.

Úlcera péptica y *Helicobacter pylori*. Resultados y consecuencias de su erradicación

2. Blaser MJ. The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease. *J Infect Dis* 1999; 179.
3. Chiba N, Rao B, Rademaker J. Metanalysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1716-27.
4. Graham D, Leu G, Klein A. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann Intern Med* 1992; 116: 705-8.
5. Rauws D, Tytgat G. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 335: 1233-5.
6. Marshall B, Goodwin H, Warren E. Prospective double blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1988; 2: 1437-42.
7. Buckley M, Deltenre M. Therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Op Gastroenterol* 1997; 13: 56.
8. Van der Hulst RWM, Rauws EAJ, Koyu et al. Prevention of ulcer recurrence after eradication of *Helicobacter pylori*: A prospective long-term follow-up study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1082.
9. Hentschell E, Brandstatter G, Dragosics B 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; 312: 308-12.
10. El-Zo, aotu HMT, Akamatsu T, Graham DY et al. *H pylori* and gastric metaplasia in the duodenum. *Gut* 1999; 45: SIII, A76, 10/07.
11. Veidhuyzen van Zanten SJO, Dixon MF, Lee A. The gastric transitional zones: Neglected links between gastroduodenal pathology and helicobacter ecology. *Gastroenterology* 1999; 116: 1217.
12. Blaser MJ. Bacteria an diseases of unknown cause. *Ann Intern Med* 1994; 121: 144.
13. Blaser MJ. Not all *Helicobacter pylori* strains are created equal: should all be eliminated? *Lancet* 1997; 349: 1020-2.
14. Blaser MJ. Science, medicine and the future: *Helicobacter pylori* and gastric diseases. *BMJ* 1998; 316: 1507-10.
15. Verdu E, Kuipers E, Labenz J et al. *Helicobacter pylori*-friend or foe? *Int J Gastroenterol* 1999; 4: 20-2.
16. Tomb JF, White O, Kerlavage AR et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388: 539-47.
17. Atherton J, Covacci A. Pathogenic properties of *Helicobacter pylori*. *Curr Opinion Gastroenterol* 1997; 13: 20.
18. Moran AP, Wadstrom T. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Op in Gastroenterol* 1998; 14: S9-S14.
19. Suerbaum S, Hur C, Josenhans C, Michhetti P. Pathogenesis and virulence factors of *Helicobacter pylori*. *Curr Op Gastroenterol* 1999; 15(suppl 1): S11-S16.
20. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Perez-Perez GI et al. *Helicobacter Pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Int Med* 1994; 120: 977-81.
21. Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* factors associated with disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 257-260.
22. Van der Ende A, Rauws EAJ, Feller M et al. Heterogeneous *Helicobacter pylori* isolates from members of a family with a history of peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 638.
23. Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL et al. *Helicobacter pylori* infection: genetic and environmental influences. A study of twins. *Ann Intern Med* 1994; 120: 982-6.
24. Riccardi VM, Rotter JI. Familial *Helicobacter pylori* infection. Societal factors, human genetics and bacterial genetics. *Ann Int Med* 1994; 120: 1043-4.
25. Rudnicka W, Andersen LP. Inflammation and host response. *Curr Op Gastroenterol* 1999; 15 (suppl 1): S17-S22.
26. El-Omar EM, Penman D, Ardill JES, Ravi S, Chittajallu CH, McColl KE. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1996; 109: 681.
27. El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hypersecretion. *Gastroenterology* 1997; 113-15.
28. Hogan DL, Rapiet RC, Dreilinger A et al. Duodenal bicarbonate secretion: Eradication of *Helicobacter pylori* and duodenal structur and functions in humans. *Gastroenterology* 1996; 110: 705.
29. Moran AP. Pathogenic properties of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 Suppl 215: 22.
30. Bamford KB, Andersen L. Host response. *Curr Opinion Gastroenterol* 1997; 13: 25.
31. Riccardi VM, Rotter JI. Familial *Helicobacter pylori* infection. *Ann Intern Med* 1994; 120: 1043.
32. van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R et al. Clinical relevance of the *cag A*, *vac A* and *ice A* status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998; 115: 58-66.
33. Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL et al. *Helicobacter pylori* infection: genetic and environmental influences. *Ann Intern Med* 1994; 120: 982.
34. Hirschowitz BI, Mahnen J, Shaw S et al. High recurrence rate of duodenal ulcer despite *H pylori* eradication in a clinical subset rapidly recurring peptic ulcer. *Gastroenterology* 1994; 106: A94.
35. Laine L. NSAID-induced gastroduodenal injury: what's the score? *Gastroenterology* 1991; 101: 555.
36. Soll AH, Kurata J, McGuigan JE. Ulcers, nonsteroidal antiinflammatory drugs and related matters. *Gastroenterology* 1989; 96: 561-8.
37. Voutilainen M, Sokka T, Juhola M et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal lesions in rheumatoid arthritis patients. Relationships to gastric histology, *Helicobacter pylori* infection and other risk factors for peptic ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 811-6.
38. Huang JQ, Lad RJ, Sridhar S et al. *H pylori* infection increases the risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug- induced gastroduodenal ulceration. *Gastroenterology* 1999; 116: A192.
39. Chan FK, Sung JJ, Chung SC et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997; 350: 975-80.
40. Wu CY, Poon SK, Chen GH et al. Interaction between *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 234-7.
41. Chan FK, Sung JJ, Suen SB et al. Prospective randomized trial of *H pylori* eradication versus maintenance omeprazole to prevent recurrent upper gastrointestinal hemorrhage in high-risk aspirin and non-aspirin NSAID users. *Gastroenterology* 2000; 118: A194, 1228.
42. Jensen DM, Ho S, Hamamah S et al. A randomized study of omeprazole compared to misoprostol for prevention of recurrent ulcers and ulcer hemorrhage in high risk patients ingesting aspirin or NSAIDS. *Gastroenterology* 2000; 118: A892-4931.
43. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepansky L et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non steroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole versus misoprostol for NSAID-induced ulcer management (OMNIUM) study group. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-34.
44. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid suppression trial: Ranitidine versus omeprazole for NSAID-associated ulcer treatment (ASTRONAUT) study group. *N Engl J Med* 1998; 1338: 719-26.
45. Cullen D, Bardhan KD, Eisner M et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 135-40.
46. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepansky L et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal antiinflammatory drugs: Help NSAIDs study. *Lancet* 1998; 352: 1016-21.
47. Chan FK, Sung JJ, Suen R et al. Does eradication of *Helicobacter pylori* impair healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug associated bleeding peptic ulcers? A prospective randomised study. *Aliment Pharcol Ther* 1998; 12: 1201-5.
48. Chan FK, Sung JY, Suen R et al. Eradication of *H pylori* versus maintenance acid suppression to prevent recurrent ulcer hemorrhage in high risk NSAID users: a prospective randomized study. *Gastroenterology* 1998; 114: A87.

49. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-1899.
50. Bretagne JF, Quina MG. *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Op in Gastroenterol* 1999; 15(Suppl 1): S61-5.
51. Lee JM, Breslin NP, Falion C et al. The rapid urease test lacks sensitivity in bleeding peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1997; 112: A195.
52. Ballesteros MA, Ponce de Leon SE, Cruz S et al. *Helicobacter pylori* (Hp) related to peptic ulcer bleeding (BPU). *Gastroenterology* 1997; 112: A63.
53. Hayat M, Evert S, Breslin NP et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcer disease. *Gut* 1999; 45: SIII, A77, 10/10.
54. Penston J, Wormsley KG. Ranitidine decreases ulcer and bleeding recurrence. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 1145.
55. Jensen DM, Cheng S, Kovacs TO et al. A controlled study of ranitidine for de the prevention of recurrent hemorrhage from duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1994; 330: 382-6.
56. Ruzniowski, Slama A, Pappo M et al. Two year maintenance treatment of duodenal ulcer disease with ranitidine 150 mg: a prospective multicentre randomised study. *Gut* 1993; 34: 1662-5.
57. Pazzi P, Dalla Libera M, La Foscia A et al. *Helicobacter pylori* eradication reduces rebleeding rate in peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1996; 110: A224.
58. Salandin S, Dal Bo'N, Grassi SA et al. Eradication of *H pylori* infection in preventing duodenal ulcer bleeding: One year interim report in a prospective five years study. *Gut* 1996; 39 (Suppl 2): A28.
59. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998; 43: 327-33.
60. Labenz J, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* in gastroesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? *Gut* 1997; 41: 277-280.
61. Labenz J, Blum A, Baerdorffer E et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1442-7.
62. Werdmuller BFM, Loffeld R.J.L.F. *Helicobacter pylori* has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 103-105.
63. Vaezi MF, Vicari JJ, Falk GW et al. *Cag A* positive *H pylori* colonization may prevent Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1998; 114: A1961.
64. Bercik P, Verdu EF, Armstrong D et al. *H pylori* related increase in omeprazole effect is associated with ammonia production. *Gastroenterology* 1996; 110: A64.
65. Bell NJV, Burget D, Howden CW et al. Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51: Suppl 1: 59-67.
66. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-knoll EC et al. *H pylori*, GERD and efficacy of omeprazole therapy. *Gastroenterology* 1997; 112: A282.
67. Quina MG. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Curr Op Gastroenterol* 1998; 14(suppl 1): S53-S55.
68. Lamberts R, Creutzfeldt W, Struber HG et al. Long-term omeprazole therapy in peptic ulcer disease: gastrin, endocrine cell growth, and gastritis. *Gastroenterology* 1993; 104: 1356.
69. Kligenberg-Knol EC, Festen HPM, Jansen JBMJ et al. Long term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Int Med* 1994; 121: 161.
70. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 334: 1018.
71. Lamberts R, Creutzfeldt W, Struber HG et al. Long-term omeprazole therapy in peptic ulcer disease: gastrin, endocrine cell growth, and gastritis. *Gastroenterology* 1993; 104: 1356-70.
72. Eissel R, Brunner G, Simon B et al. Gastric mucosa during treatment with lansoprazole: *Helicobacter pylori* is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia. *Gastroenterology* 1997; 112: 707.
73. Sachs G. Gastritis, *Helicobacter pylori* and proton pump inhibitors. *Gastroenterology* 1997; 112: 1033.
74. Graham D, Lew G, Evans A. Effect of triple therapy (antibiotics plus bismuth) on duodenal ulcer healing. *Ann Intern Med* 1991; 115: 266-9.
75. Laine L. Antibiotic therapy alone eradicates *helicobacter pylori* and prevents duodenal ulcer recurrence. *Gastroenterology* 1993; 105: 598-9.