
***Helicobacter pylori* y enfermedad por reflujo gastroesofágico** ***Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease**

E. Sanz de Villalobos, D. Boixeda de Miquel

RESUMEN

Se ha intentado en múltiples estudios relacionar la infección por *Helicobacter pylori* con la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Que *H pylori* sea una causa importante de reflujo gastroesofágico parece algo poco probable en función de los datos de los que disponemos actualmente, principalmente epidemiológicos. Sin embargo, ha despertado interés la posibilidad de que la erradicación de *H pylori* pueda estar asociada a la aparición o empeoramiento de reflujo gastroesofágico, aunque todavía no disponemos de datos objetivos que apoyen esta aseveración. Si que parece importante el hecho de que la combinación del tratamiento con omeprazol junto con la infección por *H pylori* da lugar a un mayor riesgo de gastritis atrófica, uno de los factores de riesgo de cáncer gástrico. A continuación presentamos una revisión de la relación entre *H pylori* y reflujo gastroesofágico.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*. Reflujo gastroesofágico.

ABSTRACT

The attempt has been made in numerous studies to relate infection by *Helicobacter pylori* with gastro-oesophageal reflux disease. In the light of the data presently available, which is principally epidemiological, it seems improbable that *H pylori* should be the cause of gastro-oesophageal reflux. Nevertheless, interest has arisen concerning the possibility that the eradication of *H pylori* might be related to the appearance, or worsening, of gastro-oesophageal reflux, although objective data that would support this assertion is not available to us. What does appear to be of importance is the fact that the combination of treatment with omeprazol together with infection by *H pylori* gives rise to a greater risk of atrophic gastritis, one of the risk factors of gastric cancer. We present a review of the relationship between *H pylori* and gastro-oesophageal reflux disease.

Key words: *Helicobacter pylori*. Gastro-oesophageal reflux.

ANALES Sis San Navarra 1998, 21 (Supl. 2): 37-44.

Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá.
Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Correspondencia:
Daniel Boixeda de Miguel
Servicio de Gastroenterología
Hospital Ramón y Cajal
Madrid

INTRODUCCIÓN

Nadie pone en duda hoy en día que *H pylori* representa el factor etiológico fundamental de la gastritis crónica y de la enfermedad ulcerosa péptica gastroduodenal. Asimismo, cada vez son más numerosos los datos que sugieren que este microorganismo desempeña un papel importante en el desarrollo del adenocarcinoma y del linfoma gástrico. También se ha relacionado a *H pylori* con otros procesos como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), una entidad clínica multifactorial que depende inicialmente de una alteración anatómica o/y motora de la barrera antirreflujo, que permite el paso del contenido gástrico del estómago al esófago. Una vez hay reflujo, el que exista enfermedad depende del desequilibrio entre los factores agresivos (volumen y composición, principalmente ácido y pepsina) y los factores defensivos (aclaramiento esofágico y resistencia mucosa).

H pylori se ha propuesto como un factor favorecedor del reflujo, principalmente a través de estudios que demuestran una mayor prevalencia de esta bacteria en los pacientes con ERGE, definida esta última en la mayoría de los casos como esofagitis endoscópica. Pero también se ha sugerido un efecto protector, relacionando la desaparición de *H pylori* con el desarrollo de esofagitis endoscópica que previamente no existía. A continuación revisamos la relación entre *H pylori* y la ERGE a través de los diferentes estudios publicados.

HELICOBACTER PYLORI COMO FACTOR FAVORECEDOR DE LA ERGE

Proporción de pacientes con ERGE infectados por *H pylori*

Inicialmente sí se relacionó el reflujo gastroesofágico *H pylori* al describirse¹ que la prevalencia de la infección por este microorganismo era muy superior en los pacientes con ERGE (60%) que en los pacientes sanos (que entonces se estimaba en un 5% a 10% de la población). En otro trabajo posterior², de 20 pacientes con esofagitis severa, la tasa de curación (determi-

nada como desaparición de la esofagitis endoscópica) fue significativamente superior en los que fueron tratados con cimetidina y bismuto (70%) con respecto a los que fueron tratados sólo con cimetidina (0%), relacionando estas diferencias con el papel anti-*H pylori* del bismuto. Sin embargo, ningún estudio ha demostrado una alta prevalencia de infección por *H pylori* en pacientes con ERGE (definida en la mayoría de ellos por la presencia de esofagitis endoscópica). Dicha prevalencia oscila entre el 25% y el 74,5%^{3,10} y en los trabajos con población control^{3,4,6,7,10} no existen diferencias significativas en cuanto a la proporción de pacientes infectados entre pacientes con esofagitis y pacientes con endoscopia normal y pacientes con distintos grados de esofagitis.

Esófago de Barrett y *H pylori*

En el esófago de Barrett, el reflujo gastroesofágico crónico da lugar a que el epitelio escamoso esofágico sea reemplazado por epitelio de tipo columnar. Es conocida la especificidad de *H pylori* para adherirse a las células epiteliales de la mucosa gástrica, por ello se ha especulado su posible asociación con el esófago de Barrett. Se han estudiado varios hechos en este sentido:

Proporción de pacientes con esófago de Barrett infectados por *H pylori*

No se ha encontrado una alta prevalencia de la infección por *H pylori* (25%-38%) en pacientes con esófago de Barrett^{4,9,12,13} ni se han encontrado diferencias con respecto a grupos control¹². Únicamente en el estudio de Loffeld y col.¹³ se observó que el grupo de pacientes entre 21 y 40 años tenían una prevalencia de serología positiva a *H pylori* significativamente mayor frente a donantes de sangre o a pacientes con dispepsia no ulcerosa de edad similar. En el grupo de 41 a 60 años sólo hubo diferencias significativas entre los pacientes con esófago de Barrett y los donantes de sangre, pero no con los pacientes con dispepsia no ulcerosa. Entre los mayores de 60 años no se demostraron diferencias significativas.

Proporción de pacientes con esófago de Barrett en los que se detecta *H pylori* en el epitelio metaplásico

Se sabe que *H pylori* se detecta en áreas de metaplasia gástrica en el duodeno, hecho que suele ir asociado a inflamación activa de la mucosa duodenal. Las células del epitelio de Barrett pueden ser colonizadas por *H pylori* en un porcentaje variable que va según los estudios del 0% al 62%, con una prevalencia media y en un porcentaje total del 33%^{4,5,9,12-17}. Esta colonización del epitelio de Barrett va asociada casi invariablemente a la presencia de *H pylori* en cavidad gástrica y se desconoce en la actualidad si tiene algún significado clínico. *H pylori* puede estar asociado a inflamación crónica activa de áreas de mucosa gástrica del epitelio de Barrett, similar a la que se ve en el estómago y en los bordes de las úlceras pépticas¹⁴. Sin embargo, en contraste con la metaplasia gástrica del duodeno, donde prácticamente siempre se aísla *H pylori* y que parece tener un papel importante en la patogenia de la úlcera duodenal, el microorganismo está ausente en un número considerable de pacientes con inflamación del epitelio de Barrett y no parece tener relación con la esofagitis y las úlceras esofágicas^{12,13,15,18} aunque este punto es probablemente el más controvertido.

Presencia de *H pylori* en epitelio esofágico escamoso

H pylori no es capaz de colonizar el epitelio esofágico escamoso por lo que no se puede detectar en dicho epitelio^{3,9,12,14,15}. Sólo en dos estudios^{2,19} creció *H pylori* en el cultivo de biopsias de epitelio escamoso en un 27% y un 45% respectivamente, pero probablemente esto fuera debido a contaminación de la pinza de biopsia, ya que se tomaron primero las biopsias gástricas. Walker y col.¹⁹ no fueron capaces de demostrar la presencia de *H pylori* en biopsias de epitelio esofágico escamoso con microscopio óptico ni con microscopio electrónico.

Desaparición de ERGE tras la erradicación de *H pylori*

Sólo en un estudio relativamente reciente, publicado en forma de resumen se correlaciona estrechamente la curación

de la infección por *H pylori* con la desaparición de los síntomas de reflujo gastroesofágico, pero dicho estudio se basa en datos subjetivos (los síntomas) y no aporta datos objetivos.

HELICOBACTER PYLORI COMO FACTOR PROTECTOR DE LA ERGE

Proporción de pacientes con ERGE infectados por *H pylori*

En un determinado⁹ estudio se ha encontrado una relación inversa entre la presencia de *H pylori* y el diagnóstico de esofagitis endoscópica, ya que la prevalencia de dicha bacteria en los pacientes con úlcera duodenal fue del 94% y la prevalencia en los pacientes con esofagitis y úlcera duodenal fue del 40% (diferencia significativa, p<0,01). Deltenre y col.¹¹, al comparar pacientes con pirosis con y sin esofagitis, encuentran una relación inversa con diferencias significativas entre la esofagitis y la presencia de una gastritis activa de cuerpo (producida en su mayor parte por *H pylori*). Sin embargo, tampoco existen diferencias en cuanto a la proporción de pacientes con infección por *H pylori*. La hipótesis que plantean para explicar estos resultados es que en los pacientes con infección por *H pylori* que desarrollan una gastritis de cuerpo estaría disminuida la secreción ácida, disminuyendo las lesiones esofágicas en los pacientes con reflujo gastroesofágico asociado.

Aparición de ERGE tras la erradicación de *H pylori*

Labenz y col.²¹ encontraron una esofagitis endoscópica de nueva aparición en 18 de 190 pacientes (9%) a los que se había erradicado *H pylori* por úlcera péptica (17 con úlcera duodenal y 1 con úlcera gástrica). La esofagitis detectada fue de grado leve en la mayoría de ellos (grado I-II de Savary-Miller), excepto en una paciente que presentaba una esofagitis ulcerada, que había desarrollado una estenosis bulbar por una úlcera duodenal.

HELICOBACTER PYLORI, OMEPRAZOL Y GASTRITIS ATRÓFICA

Un hecho de reciente interés es la mayor incidencia de gastritis atrófica (que

como se sabe puede ser precursora del cáncer gástrico) en pacientes con infección por *H pylori* tratados con omeprazol durante un largo espacio de tiempo. Kuipers y col.⁸ han demostrado que el tratamiento antisecretor a largo plazo con omeprazol se asocia con un aumento persistente de la inflamación crónica del cuerpo gástrico y con el desarrollo de gastritis atrófica en pacientes *H pylori* positivos, pero no en aquellos negativos. El mayor riesgo de desarrollar gastritis atrófica es el resultado de la combinación del fármaco antisecretor (omeprazol) y de la presencia de *H pylori*, ya que la presencia de atrofia es rara en cada una de estas situaciones clínicas por separado. Por ello, se debe considerar la erradicación de *H pylori* en pacientes sometidos a tratamiento antisecretor de larga duración.

FISIOPATOLOGÍA DE LA RELACIÓN H PYLORI-ERGE

¿Cómo podría *H pylori* desencadenar o agravar el reflujo gastroesofágico?

Aunque no se ha demostrado relación entre la infección por *H pylori* y la ERGE, existen varias hipótesis patogénicas²² relacionadas con los factores agresivos:

- a. Aumento de la secreción ácida gástrica
- b. Aumento de las relajaciones del esfínter esofágico inferior (EEI) a través de la inflamación del cardias
- c. Producción de citotoxinas lesivas para la mucosa esofágica
- d. Alteración del vaciamiento gástrico por la gastritis antral⁹

a. Aumento de la secreción ácida gástrica

Si bien los pacientes con úlcera duodenal por *H pylori* tienen una secreción ácida basal (BAO) mayor que los voluntarios sanos sin infección por *H pylori*, no se ha demostrado que voluntarios sanos con infección por *H pylori* tengan una mayor secreción ácida que voluntarios sanos no infectados²³. Sí que existe un aumento de la secreción estimulada por GRP (péptido liberador de gastrina) en los pacientes infectados por *H pylori* (voluntarios sanos

y pacientes con úlcera duodenal) con respecto a voluntarios sanos *H pylori* negativos²³. Incluso se ha descrito entre voluntarios sanos que la BAO era menor en aquellos con infección por *H pylori* con respecto a los *H pylori* negativos²⁴. Sin embargo, aunque el papel del ácido en la producción de las lesiones esofágicas está fuera de toda duda, su producción no parece estar incrementada en los pacientes con ERGE como conjunto²⁵ y la mayoría de los estudios demuestran que tanto el MAO como el BAO son normales en los pacientes con reflujo. Sólomente en pacientes con enfermedad de Barrett parece que existe una secreción basal aumentada con respecto a otros pacientes²⁶. Por este motivo habría que buscar otros mecanismos en los que *H pylori* pudiera tomar parte sobre los factores etiopatogénicos que actualmente se proponen en la ERGE.

b. Aumento de las relajaciones del esfínter esofágico inferior (EEI) a través de la inflamación del cardias

Las relajaciones transitorias del EEI dan lugar a la mayoría de episodios de reflujo gastroesofágico en individuos normales y en pacientes con una presión normal del EEI^{27,28}. La distensión gástrica, especialmente de la región subcardial del estómago, es el principal desencadenante de dichas relajaciones²⁷, por lo que se ha propuesto que la inflamación del cardias podría dar lugar a un aumento de la frecuencia de las relajaciones transitorias. Sin embargo, no se ha detectado una mayor prevalencia ni una mayor densidad de *H pylori* en el fundus de los pacientes con esofagitis o con esófago de Barrett comparativamente con pacientes con endoscopia normal o con úlcera duodenal⁹. No se ha estudiado si el grado de inflamación del cardias tiene alguna relación con un mayor reflujo gastroesofágico.

c. Producción de citotoxinas lesivas para la mucosa esofágica

Determinadas cepas de *H pylori* podrían ser más virulentas, al ser productoras de una citotoxina que induce vacuolización intracelular de las células cultivadas. En un estudio reciente, de 11 pacientes con ERGE, 4 de 5 (80%) con úlceras esofágicas tenían cepas productoras de citoto-

xina vacuolizante, comparada con 1 de 6 (17%) sin esofagitis ulcerada. Por el contrario, sólo en 13 de 40 (35%) pacientes con endoscopia normal e infección por *H pylori* se detectó una cepa productora de citotoxina. Esto indica que la producción de toxina vacuolizante puede ser un factor involucrado en la severidad de la ERGE²⁹.

d. Alteración del vaciamiento gástrico por la gastritis antral

Sin embargo, no hay diferencias en el vaciamiento gástrico de sólidos y líquidos entre pacientes con y sin infección por *H pylori*³⁰⁻³⁵, y ni la curación de la úlcera ni la erradicación de *H pylori* tienen influencia sobre el vaciamiento gástrico en pacientes con úlcera duodenal³⁶.

¿Por qué puede aparecer reflujo gastroesofágico tras la curación de *H pylori*?

Existen varias hipótesis (las tres primeras de ellas propuestas por Vicari²²) que podrían explicar el agravamiento de un reflujo gastroesofágico latente en estos pacientes, que pasaría a ser un reflujo patológico.

- a. "Rebote de hipersecreción ácida" de las células parietales
- b. Ganancia de peso
- c. Aumento de la dosis de omeprazol³⁷
- d. Un menor consumo de fármacos antisecretores
- e. Alteraciones hormonales

a. "Rebote de hipersecreción ácida" de las células parietales,

Se denomina así a la producción de más ácido al desaparecer la infección. La infección por *H pylori* puede dar lugar a atrofia de la mucosa, con la consiguiente disminución de la producción de ácido gástrico³⁸. La curación de la infección haría desaparecer dicha atrofia³⁹. Además, se ha demostrado que existe un incremento de la secreción ácida gástrica tras un tratamiento convencional con omeprazol durante 90 días, probablemente secundaria a una hiperplasia de las células ECL ("enterochromaffin-like cell")⁴⁰. No hay que olvidar que la infección por *H pylori*, al menos en sus etapas iniciales se acompa-

ña de la liberación de un péptido inhibidor de la secreción ácida gástrica, responsable de la hipoclorhidria inicial que suele acompañar a la fase inicial de la infección, como ha podido demostrarse en voluntarios.

b. Ganancia de peso

Se produce al mejorar el apetito de estos pacientes una vez que desaparece su sintomatología dispéptica, comen más y por lo tanto ganan peso.

c. Aumento de la dosis de omeprazol³⁷

Las causas que se proponen para explicar este menor efecto del omeprazol sobre la acidez intragástrica son:

- Se ha descrito que *H pylori* puede dar lugar a un cuadro de engrosamiento de los pliegues gástricos, acompañado de hiposecreción ácida, que retorna a la normalidad tras la curación de la infección⁴¹.

- Una inflamación moderada de la mucosa gástrica se asocia con una disminución de los receptores muscarínicos (M3), los cuales median la secreción gástrica de ácido⁴¹.

- *H pylori* puede inducir la expresión de la sintasa de óxido nítrico (NOS), aumentando la producción de óxido nítrico (NO), el cual puede inhibir la secreción ácida gástrica.

- *H pylori* da lugar a una mayor producción de sustancias neutralizadoras de ácido, ya que genera amonio⁴³. Asimismo existe una fuga de bicarbonato desde la mucosa inflamada⁴⁴.

- *In vitro*, se ha demostrado que *H pylori* libera sustancias que inhiben la secreción gástrica de ácido^{45,46}.

- La gastritis por *H pylori* se asocia con una disminución de la somatostatina antral, que da lugar a una mayor liberación de gastrina^{47,48}. Este aumento de gastrina da lugar a una estimulación de las células parietales, que podría a su vez hacer descender el pH intracanalicular, dando lugar a una mayor transformación del omeprazol a su forma activa³⁷.

d. Un menor consumo de fármacos antisecretores

Al mejorar la sintomatología ulcerosa tras la curación de la infección por *H pylori*

ri y disminuir el consumo de fármacos anti-secretorios puede agravarse el reflujo gastroesofágico.

e. Alteraciones hormonales

La infección por *H pylori* está asociada a un aumento de los niveles de gastrina en voluntarios sanos y en pacientes con úlcera duodenal, la cual se normaliza tras la erradicación del organismo²³. La gastrina provoca una elevación del tono del esfínter y su disminución tras la desaparición de la infección por *H pylori* podría estar en relación con la aparición de reflujo gastroesofágico. Sin embargo, no existe una clara relación entre los niveles de ésta y la presión del EEL.

CONCLUSIONES

Aunque es tentador relacionar al gran protagonista del estómago (*H pylori*) con el gran protagonista del esófago (el reflujo gastroesofágico), no se ha podido demostrar un papel importante del primero sobre el segundo, tanto como factor favorecedor como factor protector. Sin embargo, es evidente que no existen estudios prospectivos que analicen las diferencias en cuanto al reflujo gastroesofágico antes y después de la curación de la infección por *H pylori*. En cualquier caso, no parece que *H pylori* tenga relación con la enfermedad por reflujo gastroesofágico de forma directa.

BIBLIOGRAFÍA

1. MCCALLUM RW, DE LUCA V, MARSHALL BJ, PRAKASH C. Prevalence of Campylobacter-like organisms in patients with gastroesophageal reflux disease vs normals. Gastroenterology 1984; 92: 1524.
2. BORKENT MR, BEKER A. Treatment of ulcerative reflux esophagitis with colloidal bismuth subcitrate in combination with cimetidine. Gut 1988; 29: 385-389.
3. CHENG EH, BERMANSKI P, SILVERSMITH M, VALENSTEIN P, KAWANISHI H. Prevalence of Campylobacter pylori in esophagitis, gastritis and duodenal disease. Arch Intern Med 1989; 149: 1373-1375.
4. FRANCOUAL S, LAMY PH, LE QUINTREC Y, LUBOINSKI J, PETIT JC. Helicobacter pylori: Has it part in the lesion of the gastroesophageal reflux. J Infect Dis 1990; 162: 1414-1415.
5. O'CONNOR HJ, CUNNANE K. Helicobacter pylori and gastro-oesophageal reflux disease. A prospective study. Ir J Med Sci 1994; 163: 369.
6. WITTMANN T, FEHÉR A, ROSZTÓCZY A, JÁRMAY K, LÉNART Zs. Does the Helicobacter pylori infection aggravate gastroesophageal reflux disease (abstract). Gut 1995; 37: A224.
7. BOIXEDA D, GISBERT JP, CANTÓN R, ALVAREZ BALERIOLA I, GIL GRANDE LA, MARTÍN DE ARGILA C. ¿Existe alguna relación entre la infección por Helicobacter pylori y la esofatitís péptica?. Med Clin (Barc) 1995; 105: 774-777.
8. KUIPERS EJ, LUNDELL L, KLINKENBERG-KONL EC, HAVU N, FESTEN HP, LIEDMAN B et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med 1996; 334: 1018-1022.
9. NEWTON M, BRYAN R, BURNHAM WR, KAMM MA. Evaluation of Helicobacter pylori in reflux oesophagitis and Barrett's oesophagus. Gut 1997; 40: 9-13.
10. CSENDES A, SMOK G, CERDA G, BURDILES P, MAZZA D, CSENDES P. 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: 3842.
11. DELTENRE M, DEKOSTER E, FERHAT M, DEPREZ C. Helicobacter pylori, gastric histology and gastro-oesophageal reflux disease (abstract). Gastroenterology 1995; 108: A81.
12. PAULL G, YARDLEY JH. Gastric and esophageal Campylobacter pylori in patients with Barrett's esophagus. Gastroenterology 1988; 95: 216-218.
13. LOFFELD RJ, TEN TIJE BJ, ARENDS JW. Prevalence and significance of Helicobacter pylori in patients with Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 1992; 87: 1598-1600.
14. HAZELL SL, CARRICK J, LEE A. Campylobacter pylori can infect the oesophagus when gastric tissue is present (abstract). Gastroenterology 1988; 94: A178.
15. TALLEY NJ, CAMERON AJ, SHORTER RG, ZINSMEISTER AR, PHILLIPS SF. Campylobacter pylori and Barrett's esophagus. Mayo Clin Proc 1988; 63: 1176-1180.
16. Gruppo operativo per lo studio delle precancerosi esofagee (GOSPE). Helicobacter pylori in Barrett's esophagus. Histopathology 1991; 18: 568-570.
17. FERRERES JC, FERNÁNDEZ F, RODRÍGUEZ-VIVES A, GONZÁLEZ RODILLA I, URSUA I, RAMOS R et al.

- Helicobacter pylori* in Barrett's esophagus. *Histol Histopathol* 1991; 6: 403-408.
18. SHALLCROSS TM, WYATT JJ, RATHBONE BJ, HEATLEY LV. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, hiatus hernia, and *Helicobacter pylori*, in patients with oesophageal ulceration. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 288-290.
 19. WALKER SJ, BIRCH PJ, STEWART M, STODDARD CJ, HART CA, DAY DW. Patterns of colonisation of *Campylobacter pylori* in the oesophagus, stomach and duodenum. *Gut* 1989; 30: 1334-1338.
 20. ÉLES ZS, WINTERNITZ T, KUPCSULIK P, FORGÁCS A. *Helicobacter pylori* contamination in gastroesophageal reflux disease (abstract). *Gut* 1995; 37: A222.
 21. LABENZ J, TILLENBURG B, PEITZ U, BÖRSCH G. Long-term consequences of *Helicobacter pylori* eradication: clinical aspects. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (Suppl 215): 111-115.
 22. VICARI J, FALK GW, RICHTER JE. *Helicobacter pylori* and acid peptic disorders of the esophagus. Is it conceivable?. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1097-1102.
 23. EL-OMAR EM, PENMAN ID, ARDILL JES, CHITTAJALLU RS, HOWIE C, MCCOLL KEL. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 681-691.
 24. PETERSON WL, BARNETT CC, EVANS DJ, FELDMAN M, CARMODY T, RICHARDSON C et al. Acid secretion and serum gastrin in normal subjects and patients with duodenal ulcer: the role of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 2038-2043.
 25. ZHU H, PACE F, SANGALETTI O, BIANCHI-PORRO G. Gastric acid secretion and pattern of gastroesophageal reflux in patients with esophagitis and concomitant duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 387-392.
 26. MULLHOLLAND MW, REID BJ, LEVINE DS, RUBIN CE. Elevated gastric acid secretion in patients with Barrett's metaplastic epithelium. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1329-1335.
 27. MITTAL RK, HOLLOWAY RH, PENAGINI R, BLACKSHAW LA, DENT J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995; 109: 601-610.
 28. DODDS WJ, DENT J, HOGAN WJ, HELM JF, HAUSER R, PATEL GK et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1547-1552.
 29. TEE W, LAMBERT JR, DWYER B. Cytotoxin production by *Helicobacter pylori* from patients with upper gastrointestinal tract diseases. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1203-1205.
 30. WEGENER M, BÖRSCH G, SCHAFFSTEIN J, SCHULTZ-FLAKE C, MAI U, LEVERKUS F. Are dyspeptic symptoms in patients with *Campylobacter pylori*-associated type B gastritis linked to delayed gastric emptying? *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 737-740.
 31. BARNETT J, BEHLER EM, APPELMAN HD et al. *Campylobacter pylori* is not associated with gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1677-1680.
 32. PIERAMICO O, DITSCHUNEIT H, MALFERTHEINER P. Gastrointestinal motility in patients with non-ulcer dyspepsia: a role for *Helicobacter pylori* infection?. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 364-368.
 33. SCOTT AM, KELLOW JE, SHUTER B, COWAN H, COBERTT AM, RILEY JW et al. Intra-gastric distribution and gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. Lack of influence of symptom subgroups and *H pylori*-associated gastritis. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2247-2254.
 34. MINOCHA A, MOKSHAGUNDAM S, GALLO SH, RAHAL PS. Alterations in upper gastrointestinal motility in *Helicobacter pylori*-positive nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1797-1800.
 35. KAO CH, WANG SJ, CHEN GH, YEH SH. The relationship between *Helicobacter pylori*-associated gastritis or ulcer disease and gastric emptying. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 209-211.
 36. PERRI F, GHOOS Y, MAES B, ANNESE V, GEYPENS B, HIELE M, RUTGEERS P. Gastric emptying in patients with duodenal ulcer (DU) and *Helicobacter pylori* (HP) infection (abstract). *Gastroenterology* 1994; 106: A159.
 37. LABENZ J, TILLENBURG B, PEITZ U, IDSTRÖM JP, VERDÚ EF, STOLTE M et al. *Helicobacter pylori* augments the pH-increasing effect of omeprazole in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1996; 110: 725-732.
 38. KATELARI PH, SEOW F, LIN BFC, NAPOLI J, NGUMC MC, JONES DB. Effect of age, *Helicobacter pylori* infection, and gastritis with atrophy on serum gastrin and gastric acid secretion in healthy men. *Gut* 1993; 34: 1032-1037.
 39. CAYLA R, CARLES B, DE MASCAREL A, ZERBIB F, LAMOULIATTE H. Long term follow-up of chronic gastritis after persistent *Helicobacter pylori* eradication in duodenal

- ulcer patients (abstract). *Gastroenterology* 1995; 108: A68.
40. WALDUM HL, ARNESTAD JS, BRENNAN E, EIDE I, SYVERSEN U, SANDVIK AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut* 1996; 39: 649-653.
41. YASUNAGA Y, SHINIMURA Y, KANAYAMA S, YABU M, NAKANISHI T, MIYAZAKI Y et al. Improved fold width and increased acid secretion after eradication of the organism in *Helicobacter pylori* associated enlarged fold gastritis. *Gut* 1994; 35: 1571-1574.
42. PFEIFFER A, KRÖMER W, FRIEMANN J, RUGE M, HERAWI M, SCHÄTZL M et al. Muscarinic receptors in gastric mucosa are increased in peptic ulcer disease. *Gut* 1995; 36: 813-818.
43. TRIEBLING AT, KORSTEN MA, DLUGOSZ JW, PARONETTO F, LIEBER CHS. Severity of *Helicobacter*-induced gastric injury correlates with gastric juice ammonia. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1089-1096.
44. GUTTU K, SORBYE H, GISLASON H, SVANES K, GRONBECH JE. Role of bicarbonate in blood flow-mediated protection and repair of damaged gastric mucosa in the cat. *Gastroenterology* 1994; 107: 149-159.
45. BEIL W, BIRKHOLZ C, WAGNER S, SEWING KF. Interaction of *Helicobacter pylori* and its fatty acids with parietal cells and gastric H/K-ATPase. *Gut* 1994; 35: 1176-1180.
46. CAVE DR, VARGAS M. Effect of a *Campylobacter pylori* protein on acid secretion by parietal cells. *Lancet* 1989; 2: 187-189.
47. KANEKO H, NAKADA K, MITSUMA T, UCHIDA K, FURUSAWA A, MAEDA Y et al. *Helicobacter pylori* infection induces a decrease in immunoreactive-somatostatin concentrations of human stomach. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 409-416.
48. MOSS SF, LEGON S, BISHOP AE, POLAK JM, CALAM J. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. *Lancet* 1992; 340: 930-932.