

TÍTULO: Papel de la erradicación de *Helicobacter pylori* en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

AUTOR: Javier P. Gisbert. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

ABREVIATURAS: Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), inhibidores de la bomba de protones (IBP).

CORRESPONDENCIA: Javier P. Gisbert. Playa de Mojácar 29. Urb. Bonanza. 28669 Boadilla del Monte. Madrid. Tel.: 915202254; Fax: 914022299. E-mail: gisbert@meditex.es

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) da cuenta de un elevado porcentaje de los síntomas digestivos atribuibles al tracto digestivo superior. La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es el principal agente causal de gastritis crónica, enfermedad ulcerosa gastroduodenal, adenocarcinoma y linfoma gástricos. La erradicación de *H. pylori* se asoció en algunos estudios con una mayor incidencia de ERGE, lo que ha apoyado la recomendación emitida por ciertos autores de que en los pacientes con ERGE no debe investigarse ni tratarse la infección por esta bacteria. Por otra parte, se ha recomendado erradicar el microorganismo en aquellos pacientes con ERGE que requieran tratamiento a largo plazo con inhibidores de la bomba de protones (IBP), puesto que en algunos estudios (aunque no en otros) se ha descrito que estos fármacos inducen, en presencia de la infección, una gastritis atrófica, con el consiguiente riesgo –teórico– de adenocarcinoma gástrico.

De este modo, las consecuencias y las indicaciones de la erradicación de *H. pylori* sobre la ERGE continúan representando temas controvertidos. Por ello, los objetivos de esta revisión son: 1) evaluar si la prevalencia de *H. pylori* difiere entre los pacientes con ERGE y sus respectivos controles; 2) revisar si la infección por *H. pylori* tiene algún efecto sobre la potencia antisecretora y la eficacia clínica de los IBP; 3) determinar los posibles efectos –beneficiosos o perniciosos– de la erradicación de *H. pylori* sobre la ERGE; y 4) revisar críticamente los diferentes argumentos tanto a favor como en contra de erradicar la infección por *H. pylori* en los pacientes con ERGE que requieran tratamiento de mantenimiento con IBP, con la intención de prevenir el desarrollo de cáncer gástrico.

Prevalencia de infección por *H. pylori* en la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Recientemente se ha sugerido que *H. pylori* no sólo no sería un factor de riesgo para el desarrollo de la ERGE, sino que incluso podría representar un elemento protector de ésta. La observación de ciertas divergencias en las tendencias epidemiológicas de ambas entidades –infección por *H. pylori* y ERGE– hicieron sospechar inicialmente esta posible relación inversa. Así, durante las últimas décadas se ha observado un descenso llamativo en la incidencia y prevalencia de enfermedad ulcerosa péptica en los países desarrollados, posiblemente como consecuencia de la disminución de la frecuencia de infección por *H. pylori* en estas áreas geográficas, secundaria, a su vez, a la mejoría de las condiciones sociosanitarias. Por el contrario, la incidencia y prevalencia de ERGE y de sus complicaciones (esofagitis erosiva, esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago) ha aumentado de modo notable durante el mismo período de tiempo.

Diversos estudios han valorado la prevalencia de infección en pacientes con ERGE, a partir de los cuales en una reciente revisión sistemática se ha calculado una prevalencia media de *H. pylori* del 38% (en los estudios sin un grupo control), lo que constituye una cifra relativamente baja, inferior a la esperable en la población general. Más interesantes son los estudios comparativos, en los que existe un grupo control sin ERGE, a partir de los cuales se ha calculado una prevalencia media de infección del 37% en la ERGE, mientras que dicha cifra era mayor en los pacientes sin esta enfermedad (48%). Por tanto, la *odds ratio* para la asociación entre prevalencia de *H. pylori* y ERGE en la mencionada revisión sistemática fue de 0,6 (intervalo de confianza del 95%, 0,48-0,76), lo que sugiere un efecto protector de la infección sobre la ERGE. Estos resultados han sido confirmados en dos metaanálisis posteriores, aunque sus resultados fueron heterogéneos, lo que obliga a interpretar con cautela los hallazgos. Así, por ejemplo, la localización geográfica fue una fuente importante de heterogeneidad, demostrándose una prevalencia mucho menor de *H. pylori* en los pacientes con ERGE procedentes del extremo Oriente, a pesar de que estos enfermos, globalmente, sufren la infección con mayor frecuencia que en Europa y EEUU.

Se han postulado diversas hipótesis para explicar el posible efecto protector de la infección sobre la ERGE. En primer lugar se ha implicado al amonio producido por *H. pylori*, debido a su conocida capacidad alcalinizante. Otros autores han sugerido que la menor frecuencia de ERGE en los pacientes infectados sería consecuencia de la gastritis crónica (atrófica) producida por *H. pylori* en la mucosa *fúndica* y la consiguiente

disminución de la secreción ácida gástrica.

Los estudios epidemiológicos que evalúan la prevalencia de infección en los pacientes con ERGE representan una pieza clave para comprender la relación entre el microorganismo y dicha enfermedad, pero tienen también sus limitaciones. Así, los paralelismos –o mejor dicho, las divergencias– epidemiológicas podrían reflejar meramente un factor etiológico compartido (por ejemplo, un nivel socioeconómico elevado) que a la vez protegiera frente a la infección por *H. pylori* y facilitara la aparición de ERGE, no implicando necesariamente un nexo de causalidad.

Infección por H. pylori y potencia antisecretora de los inhibidores de la bomba de protones

El efecto antisecretor de los IBP podría depender, al menos en parte, de la presencia o ausencia de *H. pylori* en la cavidad gástrica del paciente, por lo que la erradicación del microorganismo podría llegar a tener consecuencias sobre la eficacia de estos antisecretos. El primer hallazgo que orientó en esta dirección fue la observación de que durante el tratamiento con omeprazol el pH intragástrico era más alcalino en los pacientes con úlcera duodenal que en los controles sanos. Estos resultados estimularon la realización de un estudio en el que se administró omeprazol o placebo a un grupo de individuos sanos con y sin infección por *H. pylori*. Durante el tratamiento con placebo no se identificaron diferencias en el pH intragástrico entre los sujetos *H. pylori* positivos y negativos; sin embargo, y de modo sorprendente, durante la terapia con omeprazol se obtuvieron valores de pH superiores en los individuos infectados. El siguiente paso en este bonito ejemplo de actividad investigadora «escalonada» fue la evaluación del efecto de la erradicación de *H. pylori* sobre el pH intragástrico en presencia de omeprazol, lo que permitió comprobar que la acidez gástrica se incrementaba notablemente tras la desaparición del microorganismo.

Se han propuesto diversas hipótesis para explicar las observaciones descritas. Como se postuló con anterioridad, el poder alcalinizante del amonio producido por *H. pylori* podría desempeñar un papel favorecedor del efecto antisecretor de los IBP. Por otra parte, la gastritis crónica (atrófica) inducida por el microorganismo en la mucosa fúndica –favorecida precisamente por el empleo de IBP, como se revisará más adelante– limitaría la secreción ácida gástrica y potenciaría, por tanto, el efecto de los antisecretos.

La posible relevancia clínica de esta pérdida de eficacia antisecretora de los IBP, especialmente en los pacientes con ERGE, no se conoce con exactitud. Teóricamente, la erradicación de *H. pylori* podría hacer más problemático el control del reflujo ácido gastroesofágico, obligando a incrementar la dosis del IBP y, de hecho, algunos autores han comprobado que la influencia de la infección sobre la potencia antisecretora del omeprazol tiene una traducción clínica. Sin embargo, estudios recientes no han podido demostrar relación alguna entre la presencia del microorganismo y la eficacia del tratamiento con IBP en la ERGE.

Efecto de la erradicación de H. pylori sobre la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Anteriormente se ha revisado cómo diversos estudios epidemiológicos han sugerido que la infección por *H. pylori* podría ser beneficiosa para la ERGE. De ello se podría deducir que al erradicar el microorganismo estaríamos eliminando un factor protector de esta entidad y favoreciendo su aparición. Numerosos estudios han evaluado el efecto de la erradicación de *H. pylori* sobre la ERGE, con resultados contradictorios. Inicialmente, algunos autores constataron cómo la erradicación de *H. pylori* desencadenaba una ERGE –en ocasiones con esofagitis por reflujo demostrada– en una considerable proporción de los casos. Sin embargo, existen numerosos estudios, sobre todo los más recientes, que no confirman los referidos hallazgos, no pudiendo demostrar una mayor incidencia de ERGE tras la eliminación del microorganismo; y estos últimos estudios son, en general, metodológicamente más estrictos, con un diseño prospectivo y aleatorizado en algunos casos.

Diversos factores podrían explicar los resultados discordantes de los estudios que evalúan el efecto de la erradicación de *H. pylori* sobre la ERGE. En primer lugar, la definición y clasificación de la ERGE (y en especial de la esofagitis endoscópica) varía notablemente según los diversos autores. En segundo lugar, los tiempos de seguimiento tras la administración de tratamiento erradicador oscilan considerablemente de unos estudios a otros, desde unas pocas semanas hasta varios años. Por otra parte, los frecuentes e importantes defectos metodológicos de muchos de los estudios limitan considerablemente sus conclusiones. Además, existe la posibilidad de que en alguno de los estudios que demuestran la aparición de esofagitis tras la erradicación de *H. pylori* dicha lesión esofágica existiera ya inicialmente –previamente al tratamiento erradicador– pero hubiera pasado inadvertida al endoscopista; téngase en cuenta que la prevalencia de esofagitis péptica en los pacientes con úlcera duodenal o dispepsia de tipo ulceroso puede llegar a ser de hasta el 50%. Esta observación argumentaría a favor de un desenmascaramiento de la ERGE tras la erradicación de *H. pylori* más que de la aparición *de novo* de dicha enfermedad. Quizá la interrupción del tratamiento antisecretor crónico (que tras la erradicación no sería ya preciso en los enfermos ulcerosos) sería responsable del desarrollo o desenmascaramiento de las lesiones pépticas esofágicas. Una explicación

adicional es que la aparición de esofagitis fuera consecuencia meramente de un incremento de peso o una mayor ingesta alimentaria, todo ello debido a la mejoría sintomática tras la erradicación de *H. pylori*.

Es preciso destacar que la mayoría de los estudios no tienen en cuenta el patrón de gastritis y de secreción ácida de los sujetos incluidos, por lo que es evidente que en muchos casos se están considerando conjuntamente pacientes que en realidad sufren muy distintas formas de ERGE. De este modo, debería tenerse siempre en cuenta la interacción entre tres elementos fundamentales: *H. pylori*, el patrón de inflamación de la mucosa gástrica y el nivel de secreción ácida. Así, por ejemplo, cuando la infección por *H. pylori* desencadene una gastritis predominantemente antral, respetando la mucosa del cuerpo y *fundus* gástricos, se inducirá una hipersecreción ácida con el consiguiente mayor riesgo de desarrollar algunas enfermedades –como prototipo, una úlcera duodenal. Por el contrario, cuando la gastritis causada por *H. pylori* afecte a la mucosa corporal, secretora de ácido, puede llegar a producirse finalmente una gastritis atrófica con la consiguiente hipoclorhidria, situación que podría evitar o dificultar la aparición de ERGE. Por último, en la mayoría de los individuos infectados por *H. pylori*, en los que no existen manifestaciones clínicas de enfermedad, se produce un patrón de gastritis mixto, donde la elevación de gastrina debida a la gastritis antral no logra materializarse en una hipersecreción ácida debido a la inflamación concomitante del cuerpo gástrico.

Consecuentemente, el efecto de la erradicación de *H. pylori* no sería igual en todos los pacientes, sino que dependería de las características de la gastritis y la secreción ácida mencionadas. De este modo, en los individuos sanos, aunque la experiencia es muy limitada, la erradicación de *H. pylori* no parece desencadenar una ERGE. En los pacientes ulcerosos duodenales, la erradicación de *H. pylori* se asocia con un descenso de los niveles de gastrina y secreción ácida. Esta observación concuerda con el hecho de que la erradicación de *H. pylori* no induce, en general, la aparición de ERGE en estos pacientes, e incluso se asocia con una mejoría de la enfermedad en algunos casos. Cuando los pacientes en los que se erradica la infección sufren una úlcera gástrica (y una gastritis de predominio corporal asociada), podría inducirse la aparición de ERGE. Por último, los pacientes que padecen una ERGE previamente a la administración de tratamiento antibiótico suelen tener una secreción ácida conservada, por lo que es probable que tengan una gastritis predominantemente antral o únicamente una gastritis corporal leve; de ahí que la erradicación de *H. pylori* no debería asociarse con un empeoramiento de la enfermedad o, en todo caso, debería inducir una mejoría.

Por último, la relevancia clínica del posible efecto negativo (si es que realmente existe en algunos casos) de la erradicación de *H. pylori* sobre la ERGE no está definitivamente aclarada, pues la esofagitis por reflujo, cuando aparece, suele ser, en todo caso, de intensidad leve.

¿Está indicado erradicar la infección por *H. pylori* en los pacientes que requieren tratamiento a largo plazo con inhibidores de la bomba de protones?

1. Argumentos a favor de administrar tratamiento erradicador

a) Los argumentos de mayor peso para la justificación, por algunas autoridades, de la indicación de tratamiento erradicador en esta situación se basan en la demostración por algún estudio de que los IBP inducen una migración de *H. pylori* hacia el cuerpo y el *fundus* gástricos y un incremento de las lesiones inflamatorias en dicha localización, con el consiguiente desencadenamiento final de una gastritis atrófica y el riesgo potencial de adenocarcinoma. El estudio que planteó por primera vez este posible efecto pernicioso de *H. pylori* fue publicado en *New England Journal of Medicine* en el año 1.996 por Kuipers et al. En este ya clásico estudio se incluyeron dos cohortes de pacientes con ERGE que fueron tratadas mediante dos estrategias: funduplicatura (después de la cual no se administró tratamiento antisecretor alguno) frente a tratamiento de mantenimiento con omeprazol (20 a 40 mg al día). Ambas cohortes fueron seguidas durante una media de 5 años. Entre los pacientes tratados con funduplicatura no se desarrolló en ningún caso gastritis atrófica, independientemente del estado de infección. Sin embargo, los resultados entre los pacientes tratados con omeprazol (ninguno de ellos con gastritis atrófica en el momento inicial) fueron notablemente distintos: se objetivaron lesiones indicativas de gastritis atrófica en 18 de los 59 pacientes infectados por *H. pylori*, pero sólo en 2 de los 46 que no sufrían la infección. De este modo, los autores concluyeron que los pacientes con ERGE e infección por *H. pylori* que son tratados con omeprazol durante un tiempo prolongado tienen un riesgo incrementado de desarrollar gastritis atrófica. Más recientemente, en un amplio estudio que evaluaba la seguridad y eficacia de los IBP como tratamiento de mantenimiento, se siguió durante una media de 6,5 años a 230 pacientes con ERGE. Todos ellos recibieron omeprazol (como mínimo 20 mg al día) por presentar una ERGE refractaria al tratamiento con antagonistas H₂. La incidencia anual de gastritis atrófica fue del 0,7% en los pacientes *H. pylori* negativos, mientras que esta cifra fue mayor, del 4,7%, en aquellos que sufrían la infección. Aunque se describió la aparición de metaplasia intestinal (tipo I) en 3 pacientes, las variantes II y III de esta lesión histológica (a las que se atribuye un mayor potencial preneoplásico) no se

constataron en ningún caso, así como tampoco se identificaron lesiones displásicas o neoplásicas.

b) Algunos autores han evidenciado que durante el tratamiento con omeprazol los pacientes infectados por *H. pylori* presentan un mayor grado de colonización por bacterias que tienen la capacidad de sintetizar compuestos nitrosos, así como un incremento en los niveles intragástricos de nitritos y una disminución más acusada de los niveles de vitamina C en el jugo gástrico. Todos estos cambios son, precisamente, idénticos a los observados en los pacientes con gastritis atrófica inducida por *H. pylori*, lesión que, como es sabido, predispone al desarrollo de cáncer gástrico. Otros autores han demostrado que la presencia simultánea en la cavidad gástrica tanto de *H. pylori* como de otras bacterias de distinto género constituye un factor de riesgo –y además con un efecto sinérgico– para el desarrollo de una mayor respuesta inflamatoria (reflejada por un incremento en las interleucinas circulantes) y el desarrollo final de una gastritis atrófica.

c) Otros autores han dado un paso más y han sugerido un papel protector de la erradicación de *H. pylori* sobre el desarrollo de lesiones histológicas de la mucosa gástrica en los pacientes que reciben IBP. Así, un interesante estudio ha evaluado el efecto del tratamiento con omeprazol a lo largo de 12 meses en un grupo de pacientes con ERGE. Aquellos sujetos infectados por *H. pylori* fueron aleatorizados a recibir, previamente a la terapia de mantenimiento con omeprazol, tratamiento erradicador o placebo. Al cabo de un año se evidenció un incremento de las lesiones de gastritis crónica del cuerpo gástrico en el grupo tratado con omeprazol, mientras que estas lesiones disminuyeron en el grupo que había recibido terapia erradicadora. Más aún, casi la mitad de los pacientes con omeprazol de mantenimiento desarrollaron atrofia gástrica (aunque ésta fue leve), lo que no ocurrió en ninguno de los casos en los que se había erradicado el microorganismo. En un estudio similar, también aleatorizado, Schenk et al comprobaron que la erradicación de *H. pylori* podía prevenir el incremento de gastritis (no atrófica) corporal asociado al tratamiento con omeprazol. Más recientemente, Kuipers et al han confirmado sus hallazgos previos en un nuevo estudio en el que un grupo de pacientes con ERGE que habían sido tratados durante al menos un año con omeprazol fueron aleatorizados a continuar con IBP de mantenimiento (aisladamente) o a recibir tratamiento erradicador asociado a la administración a largo plazo de omeprazol. En el grupo de tratamiento erradicador se constató una disminución de la actividad inflamatoria y de la gastritis atrófica del cuerpo gástrico. Por el contrario, en los pacientes en los que, al no haber recibido tratamiento erradicador, continuaban estando infectados, no se observó cambio alguno en la actividad o en la atrofia gástrica.

d) Recientemente se ha sugerido un argumento adicional a favor del tratamiento erradicador en este grupo de pacientes, y es que la eliminación de *H. pylori* disminuye la hipergastrinemia asociada al tratamiento de mantenimiento con IBP, con la consiguiente prevención de sus posibles –aunque no claramente demostradas– consecuencias perniciosas.

2. Argumentos en contra de administrar tratamiento erradicador

a) En primer lugar, el mencionado estudio de Kuipers et al publicado en 1996 adolece de importantes limitaciones. Un defecto metodológico fundamental es que compara dos cohortes de pacientes (los que fueron tratados con omeprazol y con cirugía antireflujo) no homogéneas, consecuencia del diseño no aleatorizado del protocolo. Así, por ejemplo, el grupo quirúrgico era aproximadamente 10 años más joven que el que recibió tratamiento con omeprazol, y ambas cohortes procedían, además, de distintos países (con las consiguientes diferencias genéticas, de estilos de vida, dieta, etc., factores todos ellos con potencial influencia sobre el riesgo de gastritis atrófica y cáncer gástrico).

b) Por otra parte, algunos autores han llegado a resultados opuestos a los del mencionado estudio de Kuipers et al. Así, por ejemplo, hace ya algunos años, Lundell et al estudiaron un grupo de pacientes con ERGE, 155 de los cuales fueron tratados, tras asignación aleatoria, con cirugía antireflujo, y 155 recibieron tratamiento de mantenimiento con omeprazol. Se llevó a cabo un seguimiento clínico, endoscópico e histológico a lo largo de 3 años. Durante este tiempo se demostró una leve progresión hacia la atrofia glandular, independientemente del tratamiento recibido por los pacientes, sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tampoco se demostraron diferencias en la incidencia de metaplasia intestinal (que en todos los casos fue de tipo I), siendo un hallazgo excepcional en ambos grupos. Es preciso recalcar que este estudio fue realizado con una metodología más cuidadosa que el de Kuipers et al publicado en 1996, ya que la distribución entre los grupos de tratamiento (omeprazol y cirugía antireflujo) fue, como se ha mencionado previamente, aleatoria.

c) Por último, es importante destacar que ninguno de los estudios con seguimientos a largo plazo publicados antes de tener en consideración la infección por *H. pylori*, ni los estudios de Kuipers et al, ni otros similares, han demostrado una mayor aparición de metaplasia intestinal o displasia en los pacientes tratados con IBP, que son las verdaderas lesiones precursoras del adenocarcinoma gástrico según el esquema clásico propuesto por Correa. Evidentemente esto podría ser sencillamente un problema de tiempo, pero esta secuencia de hechos no ha sido aún demostrada.

Conclusiones

Diversas evidencias epidemiológicas indican que la prevalencia de infección por *H. pylori* en los pacientes con ERGE es menor que en sus respectivos controles, lo que sugeriría que la bacteria representa un elemento protector de esta enfermedad. Por otra parte, la mayoría de los estudios demuestran que la presencia de *H. pylori* en los pacientes con ERGE no afecta adversamente a la eficacia terapéutica de los IBP y, en caso de influir negativamente sobre ella, los efectos son clínicamente irrelevantes y fácilmente controlables con el tratamiento antisecretor habitual, por lo que la decisión de administrar tratamiento erradicador de *H. pylori* en un paciente dado no tendría que verse influenciada por la presencia concomitante de ERGE. La erradicación de *H. pylori* no parece inducir, en la mayoría de los pacientes, la aparición de una ERGE, ni empeorar dicha enfermedad en caso de que ya estuviera presente inicialmente. No obstante, si no conocemos el patrón de gastritis previo a la administración del tratamiento antibiótico, el efecto de la erradicación de *H. pylori* sobre la secreción ácida y la incidencia de ERGE es impredecible. En los raros casos en los que la erradicación de *H. pylori* tenga efectos negativos sobre la ERGE, su relevancia clínica será escasa, y los síntomas de reflujo o la esofagitis responderán favorablemente al tratamiento antisecretor estándar con IBP, no precisándose una corrección en su dosis. Por tanto, una vez más, cuando consideremos indicada la erradicación de *H. pylori* en un determinado paciente, el diagnóstico de ERGE no deberá cambiar en nada nuestra actitud. En resumen, la relación entre ERGE e infección por *H. pylori* (y su erradicación) es compleja y difícil de generalizar y resumir en una única conclusión, pues parece depender de diversas variables, entre las que destaca el patrón de gastritis –y la consiguiente alteración en la secreción ácida– que la bacteria causa en el paciente. No obstante, a pesar de la mencionada complejidad en la interrelación de dichos elementos, la conclusión o consecuencia práctica es sencilla, pues se podría resumir diciendo que la erradicación de *H. pylori* sólo induce o empeora la ERGE en una minoría de pacientes y, en todo caso, la relevancia clínica es escasa.

Por último, si bien es cierto que algunos estudios sugieren que la infección por *H. pylori* favorece el desarrollo de gastritis atrófica en los pacientes que reciben IBP de mantenimiento, la mayoría de ellos adolece de notables defectos metodológicos. Por otra parte, otros autores llegan a conclusiones opuestas, al no demostrar un incremento en el riesgo de gastritis atrófica en los pacientes infectados. En cualquier caso, la aparición en la mucosa gástrica de lesiones clínicamente más relevantes, como metaplasia intestinal, displasia o adenocarcinoma, en los pacientes *H. pylori* positivos tratados con IBP a largo plazo no ha podido aún ser demostrada, si bien esto podría ser sencillamente un problema de tiempo. Por tanto, la cuestión parece demasiado controvertida como para resolverse con los datos actualmente disponibles. Es ésta una de las lagunas de conocimiento que persisten con respecto a la infección por *H. pylori*, por lo que deberemos aguardar a que los estudios diseñados específicamente para responder a la pregunta que nos ocupa esclarezcan este punto. Mientras tanto, y como ocurre con cualquier indicación controvertida, la decisión del médico ante este tipo de pacientes no puede generalizarse, sino que deberá individualizarse y basarse en las particularidades de cada caso concreto.

BIBLIOGRAFÍA

Axon AT. Personal view: to treat or not to treat? *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease - an alternative hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 253-61.

Cremonini F, Di Caro S, Delgado-Aros S, Sepulveda A, Gasbarrini G, Gasbarrini A, et al. Meta-analysis: the relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 279-89.

el-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998; 43: 327-33.

Gisbert JP, Pajares JM, Losa C. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: friends or foes? *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1023-9.

Gisbert JP, Pajares JM. ¿Está indicado erradicar la infección por *Helicobacter pylori* en los pacientes que requieren tratamiento a largo plazo con inhibidores de la bomba de protones? *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 793-7.

Gisbert JP, Pajares JM. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en la enfermedad por reflujo gastroesofágico y en el esófago de Barrett: revisión sistemática y metaanálisis. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 217-23.

Graham DY, Yamaoka Y. *H. pylori* and *cagA*: relationships with gastric cancer, duodenal ulcer, and reflux esophagitis and its complications. *Helicobacter* 1998; 3: 145-51.

Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118: 661-9.

Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol 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: 1018-22.

Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, Snel P, Goldfain D, Kolkman JJ, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53: 12-20.

Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, Borsch G, Idstrom JP, Verdu E, et al. Efficacy of omeprazole one year after cure of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 576-81.

Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Thor K, Andersson A, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. Nordic Gerd Study Group. *Gastroenterology* 1999; 117: 319-26.

Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2004; 53: 312-3.

Moayyedi P, Wason C, Peacock R, Walan A, Bardhan K, Axon AT, et al. Changing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in long-standing acid suppression. *Helicobacter* 2000; 5: 206-14.

Nakajima S, Hattori T. Active and inactive gastroesophageal reflux diseases related to *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 2003; 8: 279-93.

Peek RM. *Helicobacter pylori* and Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004; 7: 59-70.

Raghunath A, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *Bmj* 2003; 326: 737.

Richter JE. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2004; 53: 310-1.

Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, Bloemena E, Thijs JC, Snel P, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000; 46: 615-21.

Sharma P, Vakil N. Review article: *Helicobacter pylori* and reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 297-305.

Verdu EF, Armstrong D, Idstrom JP, Labenz J, Stolte M, Borsch G, et al. Intra-gastric pH during treatment with omeprazole: role of *Helicobacter pylori* and *H. pylori*-associated gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 1151-6.