

Manifestaciones extraintestinales de *Helicobacter pylori*

Raúl Carrillo-Esper,* Fredy Chablé-Montero,** Adriana Denise Zepeda-Mendoza,*** Ylse Gutiérrez-Grobe****

RESUMEN

Helicobacter pylori es una bacteria Gram negativa en forma de espiral que coloniza a más de 50% de la población mundial. Esta infección se adquiere en edades tempranas fundamentalmente por las vías oral-oral o fecal-oral. En México, en el grupo etario de cinco a nueve años se presenta una prevalencia de 43% y en adultos de 70-90%. Esta bacteria se asocia con el desarrollo de enfermedad ulcerosa gastroduodenal, cáncer digestivo –en especial gástrico–, linfoma asociado a tejido de mucosa y colon, así como diversas manifestaciones extraintestinales. *Helicobacter pylori* fue descrito por Robin Warren y Barry Marshall, en 1982, quienes obtuvieron el Premio Nobel de Medicina en 2005. El objetivo de este trabajo es describir el caso de una paciente que se presentó con síndrome anémico y trombocitosis secundarios a infección por *Helicobacter pylori*, y revisar conceptos actuales relacionados con esta interesante asociación.

Palabras clave. Enfermedad ulcerosa gastroduodenal. Trombocitosis. Anemia.

INTRODUCCIÓN

La bacteria *Helicobacter pylori* fue descrita por Robin Warren y Barry Marshall en 1982, obteniendo el Premio Nobel de Medicina en 2005. *Helicobacter pylori* es una bacteria Gram negativa en forma de espiral que coloniza a más de 50% de la población mundial. Tiene una relación directa con el desarrollo de enfermedad ulcerosa gastroduodenal, cáncer digestivo –en especial gástrico–, linfoma asociado a mucosa intestinal, cáncer de colon, así como diversas manifestaciones extraintestinales.

ABSTRACT

Helicobacter pylori is a spiral Gram negative bacteria that colonize more than 50% of world population. This infection is acquired at an early age primarily by oral-oral or fecal-oral routes. In Mexico 5-9 year-old age group has a prevalence of 43% and in adult population the prevalence is 70-90%. *H. pylori* infection has a direct relationship with gastroduodenal ulcer development, gastric cancer, gastric mucosa-associated lymphoid tissue and colon, as well as various extraintestinal manifestations. *Helicobacter pylori* was described by Robin Warren and Barry Marshall in 1982, They won the Medicine Nobel Prize in 2005. The aim of this paper is to describe the case of a patient who developed anemia syndrome and thrombocytosis secondary to *Helicobacter pylori* infection, and review current concepts related to this interesting association.

Key words. Gastroduodenal ulcer disease. Thrombocytosis. Anemia.

El objetivo de este trabajo es presentar, con base en el análisis de un caso clínico, una manifestación extraintestinal poco frecuente de la infección por *Helicobacter pylori*.

CASO CLÍNICO

Mujer de 55 años con antecedente de funduplicatura gastroesofágica por enfermedad por reflujo gastroesofágico 10 años previos al padecimiento actual; éste con 30 días de evolución caracterizado por dispepsia, fatiga y disnea. Recibió tratamiento con dimeticona/malgaldrato de

* Unidad de Terapia Intensiva, ** Servicio de Patología Clínica, *** Residencia Medicina Intensiva, **** Residencia Gastroenterología. Fundación Clínica Médica Sur.

Correspondencia:
Dr. Raúl Carrillo-Esper

Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur
Puente de Piedra, Núm. 150, Col. Toriello Guerra. C.P. 14050, México, D.F.
Tel. 5424-7200. Ext. 4139. Correo electrónico revistacma95@yahoo.com.mx

magnesio que tomó en forma irregular. Ingresó al Servicio de Urgencias por cuadro de 48 h de evolución caracterizado por dolor abdominal epigástrico intenso, de tipo cólico, que irradió al hipocondrio izquierdo, se acompañaba de náusea y vómito. A la exploración física con PA de 160/90 mmHg, FC 87/m, FR 16/m, temperatura de 36.5 °C. Pálida, diaforética y con dolor a la palpación superficial y profunda en epigastrio e hipocondrio izquierdo. No presentó hepatoesplenomegalia y sin datos de abdomen agudo. Peristaltismo presente.

Se reportaron los siguientes laboratorios:

- Hemoglobina: 10.5 g/dL (13-17 g/dL).
- Hematocrito: 33.5% (39-51).
- Volumen globular medio: 80.7 fL (80-99 fL).
- Hemoglobina corpuscular media: 25.3 pg (27-33).
- Plaquetas de $803 \times 10^9/L$ (150-450 $\times 10^9/L$).
- Volumen plaquetario medio: 8 fL (7.4-10.4 fL).
- Leucocitos de $22,800 \times 10^3/\mu L$ (4.5-11.000 $\times 10^3/\mu L$).
- Linfocitos absolutos de $18.7 \times 10^3/\mu L$ ($1.8-7 \times 10^3/\mu L$).
- Linfocitos absolutos de $2.1 \times 10^3/\mu L$ ($1.2-4 \times 10^3/\mu L$).
- Proteína C reactiva: 135 mg/L (0-7.4 mg/L).
- Procalcitonina de 0.1664 ng/mL (< 0.5 ng/mL).

Tomografía axial computarizada de abdomen sin alteraciones aparentes. La paciente se interna para continuar con el abordaje diagnóstico y tratamiento.

1. ¿Cuál es la causa más probable del síndrome anémico en esta paciente?

- a) Hipertensión arterial.
- b) Sangrado de tubo digestivo alto por enfermedad ácidopéptica.
- c) Insuficiencia renal.
- d) Diabetes mellitus.
- e) Sepsis.

Respuesta correcta: b.

En México existe una prevalencia de anemia de 12.4%, lo cual indica que en todo el país 4,943,421 adultos sufren anemia, con predominio de sexo femenino.¹

Las anemias ferropénicas se originan de enfermedades hemorrágicas crónicas como carcinoma de colon de recho, hernia hiatal, úlcera péptica, pólipos del intestino delgado, enfermedad diverticular, hemorroides y angiodisplasia intestinal.²

La aproximación diagnóstica debe partir del dolor abdominal, se realiza anamnesis y dispepsia, así como tiempo de evolución y hábitos dietéticos con ingesta de medicamentos previos a su hospitalización, se realizan estudios para anemia microcítica hipocrómica, que hace sospechar de un sangrado de tubo digestivo crónico y de enfermedad ácido-péptica como parte del diagnóstico diferencial.

Las enfermedades crónicas degenerativas como hipertensión arterial y diabetes mellitus mal controladas pueden llegar a generar insuficiencia renal y síndrome anémico en estadios avanzados de la enfermedad, por lo cual no se consideran causa probable de síndrome anémico como primera opción.³

2. ¿Qué estudios de laboratorio y gabinete solicitaría para complementar el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*?

- a) Sangre oculta en heces.
- b) Cinética de hierro.
- c) Endoscopia.
- d) Proteína C reactiva.
- e) Todas las anteriores.

Respuesta correcta: e.

El origen del síndrome anémico puede ser multifactorial, por lo que puede estar relacionado con más de un evento, es posible complementar el diagnóstico con los siguientes estudios:

- **Sangre oculta en heces.** Se realiza ante la sospecha de hemorragia gastrointestinal oculta, ya que ante una anemia crónica la pérdida de sangre en tubo digestivo puede ser no evidente; además, es el estudio de elección en el cribado poblacional con riesgo medio de cáncer colorrectal.^{4,5} En la paciente del presente caso se reportó sangre oculta en heces positiva.
- **Cinética de hierro.** Permite conocer la cantidad de hierro que es absorbido, ya que el hierro se une a receptores de las células intestinales del duodeno y primera porción del yeyuno, éste se internaliza por transporte activo. Del total de 15 a 18 mg de hierro que se ingieren al día, sólo 5-10% es absorbido; la cantidad de hierro sérico normal es de 60-170 µg/dL, la capacidad de fijación de hierro es de 261-468 µg/dL y el porcentaje de saturación de transferrina de 17-47%. El hierro es transportado en la sangre por la transferrina, su concentración plasmática normal es de 250-360 mg/100 mL.^{2,3,6}

La paciente presentó una concentración sérica de hierro de 14 µg/dL, capacidad de fijación de hierro 298 µg/dL, porcentaje de saturación de transferrina 5%, por lo cual, el síndrome anémico se debe a la deficiencia de hierro complementándose de forma intravenosa durante su hospitalización.

- **Proteína C reactiva.** Datos de inflamación pueden coexistir con deficiencia de hierro, ya que disminuye la síntesis de ferritina y la hipocromía > 10% (normal < 2.5%), lo cual indica eritropoyesis restringida en los últimos tres meses y está asociado a un aumento de transfusiones en hospitalización como es el caso de esta paciente.³
- **Endoscopia.** Es un procedimiento fundamental para el abordaje diagnóstico de enfermos en los que se sospeche infección por *Helicobacter pylori*, debido a que visualiza directamente las lesiones, en especial úlceras secundarias a esta infección, y permite la toma de biopsias para su estudio histopatológico. La endoscopia confirmó la presencia de grandes ulceraciones que involucraban tanto el estómago como el duodeno, de las cuales se tomaron biopsias (Figura 1). En el estudio histopatológico se reportaron los siguientes hallazgos:

- Biopsia de esófago.* Gastritis crónica por *Helicobacter pylori* con actividad moderada en mucosa de cardias, esofagitis crónica leve con cambios morfológicos compatibles con reflujo gastroesofágico sin identificar esófago de Barret.
 - Biopsia de estómago.* Gastritis crónica folicular por *Helicobacter pylori* con actividad moderada en mucosa antral y oxíntica. No se identificó metaplasia intestinal, atrofia ni neoplasia (Figura 2).
3. ¿Cuál sería la etiología de la enfermedad ácido-péptica en esta paciente?

- Obesidad.
- Estrés
- Infección por *Helicobacter pylori*.
- Síndrome de mala absorción
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Respuesta correcta: c.

El *Helicobacter pylori* es una bacteria microaerofílica, Gram negativa, de crecimiento lento y forma helicoidal con abundantes flagelos.⁷ El *Helicobacter pylori* causa una continua inflamación de la mucosa gástrica. La respuesta

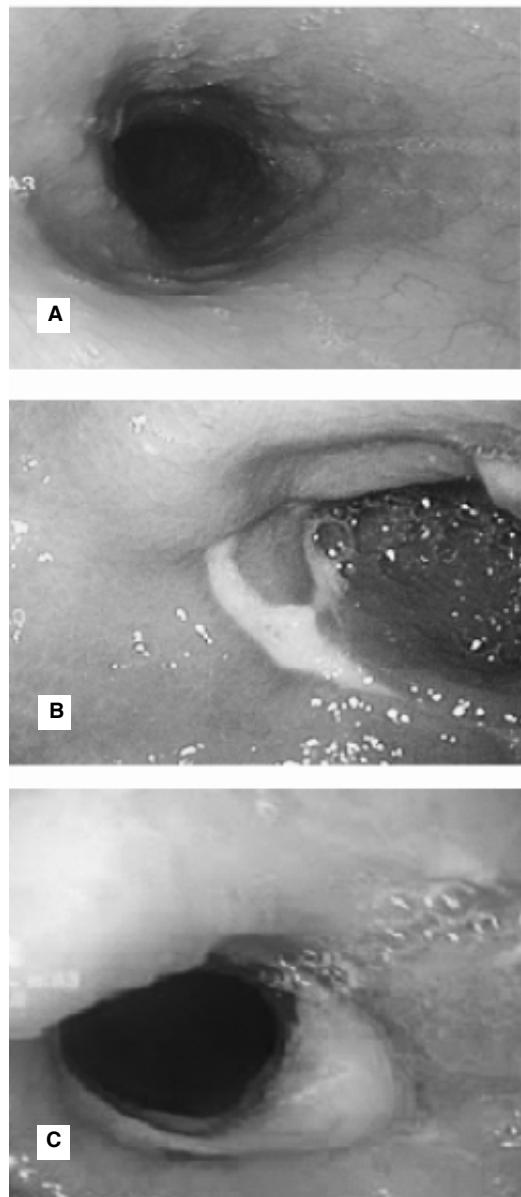


Figura 1. Panendoscopia. **A.** Esofagitis crónica leve con cambios morfológicos compatibles con reflujo gastroesofágico sin identificar esófago de Barret. **B.** Úlcera en región antral cubierta con capa de fibrina sin datos de hemorragia activa. **C.** Úlcera prepílorica con capa de fibrina y borde eritematoso.

inflamatoria inicialmente consiste en el reclutamiento de neutrófilos, seguido por linfocitos T y B, células plasmáticas y macrófagos. También participan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad que inducen la apoptosis de las células epiteliales. Los genes del *Helicobacter pylori* inducen la formación de IL-8 y otras citocinas que

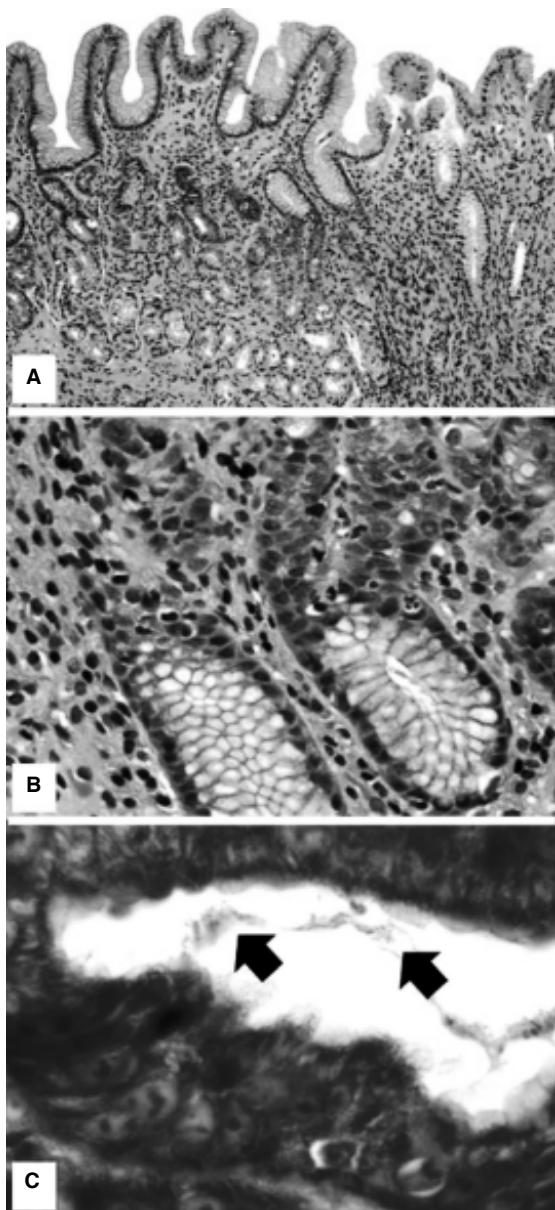


Figura 2. Biopsia gástrica en donde se observa gastritis por *Helicobacter pylori*. **A.** Mucosa gástrica antral con infiltrado inflamatorio moderado de la lámina propria. **B.** Cuellos foveolares con infiltrado multifocal de leucocitos polimorfonucleares. **C.** Bacterias bacilares helicoidales intraluminales positivas con tinción de Giemsa (flechas).

atraen a los neutrófilos, también está involucrado el factor de necrosis tumoral- α , la interleucina-1 β y el interferón, que al incrementar la liberación de gastrina inducen la producción de la secreción ácida, y además el factor de necrosis tumoral produce una disminución del número

de células antrales. La gastritis crónica se desarrollará en todas las personas persistentemente colonizadas, pero 80 a 90% permanecerá asintomática.⁸⁻¹⁰

4. ¿Cuál es el principal mecanismo de adaptación de *Helicobacter pylori* en el medio ácido del estómago?

- a) Hematoglutininas.
- b) Adhesinas.
- c) Ureasa bacteriana.
- d) Toxina vacuolizante.
- e) Proteasas.

Respuesta correcta: c.

El jugo gástrico normal posee un pH < 4, el cual le confiere un carácter bactericida y, por tanto, es capaz de eliminar a muchas de las bacterias que llegan al estómago con la ingesta de agua y alimentos. La colonización de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori* implica la capacidad de esta bacteria para sobrevivir en ese ambiente ácido. La clave para la adaptación al pH gástrico reside en la producción de ureasa; esta enzima (urea amidohidrolasa) cataliza la hidrólisis de urea para proporcionar amonio y carbamato, el cual se descompone en otra molécula de amonio y ácido carbónico; con lo cual se neutraliza el microambiente de las glándulas gástricas colonizadas, obteniéndose a su vez un aumento del pH.¹¹

La ureasa es la enzima más estudiada de todos los productos de *Helicobacter pylori*, y representa alrededor de 5% del total de sus proteínas celulares. Posee un peso molecular de 600 kD y se localiza en el citosol de la bacteria y en su superficie, aunque esta última localización puede tratarse de un mecanismo no específico para la exportación de la enzima.^{3,8}

La actividad de la urea también puede ser responsable indirectamente del daño tisular mediante su interacción con el sistema inmune, estimulando la respuesta de neutrófilos. Ello se ha demostrado experimentalmente con células infectadas por *Helicobacter pylori*, las cuales son capaces de cebar e inclusive causar una activación directa del estallido respiratorio de leucocitos, neutrófilos y polimorfonucleares; además, ejerce acción quimiotáctica sobre otras células inflamatorias mediante liberación de citocinas proinflamatorias e intermediarios del oxígeno reactivo que colaboran con el proceso inflamatorio.^{8,11,12}

5. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la infección por *Helicobacter pylori*?

- a) Epigastralgia.
- b) Dispepsia.
- c) Hemorragia digestiva.
- d) Plenitud gástrica.
- e) Todas las anteriores.

Respuesta correcta: e.

La presentación clínica es altamente variable y depende de factores bacterianos y del huésped. Los pacientes con una secreción ácida elevada son más propensos a padecer gastritis antral, lo que predispone a desarrollar úlceras duodenales. Los pacientes con una secreción ácida disminuida generalmente desarrollan gastritis en el cuerpo del estómago, con predisposición a desarrollar úlcera gástrica y promoviendo una secuencia de eventos que conducen al carcinoma gástrico. La infección por *Helicobacter pylori* induce la formación del tejido linfoide asociado a mucosa a nivel gástrico. La relación causal entre esta infección y la úlcera gástrica o duodenal ha sido demostrada por la influencia favorable de la erradicación del *Helicobacter pylori* en la evolución de la enfermedad ulcerosa.⁸⁻¹⁰

6. ¿Cuáles son las manifestaciones extra-abdominales de la infección por *Helicobacter pylori*?

- a) Síndrome anémico.
- b) Púrpura trombocitopénica inmunológica.
- c) Trombocitosis.
- d) Urticaria crónica.
- e) Todas las anteriores.

Respuesta correcta: e.

Una asociación que es conocida en los pacientes *Helicobacter pylori* positivos es la anemia por deficiencia de hierro, la cual es multifactorial y comprende: disminución de la concentración de ácido ascórbico en el jugo gástrico, cuando se comparan las concentraciones del ácido ascórbico intragástrico de grupos de individuos infectados y no infectados, se encuentra una disminución de aproximadamente 50% de los valores de ácido ascórbico en los infectados en relación con los obtenidos en los individuos no infectados; incremento en la producción hepática de la hepcidina como respuesta al incremento de la interleucina 6 inducida a su vez por la gastritis y la utilización del hierro por el microorganismo para su crecimiento.¹³

- **Trombocitosis.** Este efecto es secundario al proceso inflamatorio inducido por la infección por *Helicobacter pylori* debido al incremento en la síntesis de interleucina-6 por los macrófagos locales, que a su vez estimula la producción de plaquetas directa o indirectamente a través de la regulación de la trombopoyetina. Sin embargo, los recuentos de plaquetas son generalmente mucho menores a $100 \times 10^4/\mu\text{L}$ en trombocitosis reactiva; excepto en los casos que llevan ciertos tumores que producen constitutivamente factores estimulantes de megacariocitos, tales como trombopoyetina, la interleucina-6, así como descartar marcadores clonales como la mutación JAK2 V617F.¹⁴

7. ¿Cuál es el estudio considerado el estándar de oro para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*?

- a) Cultivo.
- b) Prueba del aliento.
- c) Biopsia gástrica.
- d) Helico Blot 2.1.
- e) Serología.

Respuesta correcta: c.

Los estudios para realizar el diagnóstico se dividen en:

• **Exámenes no invasivos.**

- a) **Serología.** Mediante la técnica de ELISA se detectan IgG o IgA dirigidas contra varios antígenos específicos para *Helicobacter pylori*. La sensibilidad y especificidad superan 90%, la erradicación del *Helicobacter pylori* se asocia a una lenta, pero progresiva caída en los títulos o concentraciones, de modo que la mayoría de las pruebas serán negativas seis meses o un año después de una erradicación efectiva. La reinfección se asocia a una nueva elevación de las concentraciones.⁹

- b) **Pruebas en aire inspirado.** Se administra al enfermo urea marcada con C13 no radiactivo o C14, la espiración se determina en un contador de centelleo y se detecta la descomposición de la ureasa producida por *Helicobacter pylori*. La sensibilidad y la especificidad son comparables con la serología, con la ventaja de confirmar la erradicación cuatro semanas después de finalizar la terapia sin necesidad de repetir la endoscopia.⁹

• **Exámenes invasivos.**

- a) **Prueba de ureasa en biopsia antral.** Constituye el método más rápido y práctico para detectar el *Helicobacter pylori* en pacientes sometidos a endoscopia. La ureasa producida por el *Helicobacter pylori* convierte la urea a amonio y CO₂, lo que modifica el pH del medio y provoca el cambio de color que define la reacción como positiva. Su sensibilidad y especificidad son comparables a las de los métodos anteriores. Un problema adicional es la posibilidad de falsos positivos debido a pinzas de biopsia o endoscopios contaminados.⁹
- b) **Histopatología.** Constituye el estándar de oro para definir la presencia o ausencia de *Helicobacter pylori* por medio de la tinción Giemsa. Debe tomarse la muestra en mucosa antral sana, evitando la región prepílorica y de utilidad en el diagnóstico inicial.⁹
- c) **Cultivo:** actualmente no tiene un papel importante en el diagnóstico debido a su tiempo de desarrollo y a su menor sensibilidad en comparación con la histología; sin embargo, es útil en pacientes en los que no se ha logrado la erradicación con el tratamiento, así como para evaluar la sensibilidad a los antimicrobianos y orientar la terapia posterior.⁹
- d) **Reacción en cadena de la polimerasa.** Por su sensibilidad y especificidad podría transformarse en el método estándar futuro, aunque la ubicuidad de *Helicobacter pylori* puede generar problemas por falsos positivos.⁹
- e) **Helico Blot 2.1 Kit.** Es un test serológico cualitativo empleado para detectar anticuerpos de tipo IgG antígeno-específicos del *Helicobacter pylori*.⁹

8. ¿Cuál es el tratamiento para la infección de *Helicobacter pylori*?

- a) Gastrectomía.
b) Claritromicina + amoxicilina + inhibidor de bomba de protones.
c) Enemas de lactosa.
d) Gel de hidróxido de aluminio y magnesio.
e) Metroclopamida.

Respuesta correcta: b.

El tratamiento de *Helicobacter pylori* se basa en la triple terapia con IBP, amoxicilina 1 g (o metronidazol 500 mg en caso de alergia a penicilina) y claritromicina

500 mg dos veces al día, por 14 días. Con un promedio de éxito de 70% (rango de 60 a 85%) en el tratamiento.¹⁰

Dentro de las adyuvantes en el tratamiento se encuentran los probióticos y la lactoferrina. Dentro de los probióticos se incluyen: *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc* y *Bifidobacterium*, los cuales se adhieren a la mucosa intestinal; por su parte la lactoferrina es un glicoproteína que se encuentra en la leche y posee actividad bactericida contra bacterias Gram negativas, además de contribuir a la tolerancia del tratamiento.¹⁵ En estudios de pacientes con triple terapia complementados con lactoferrina se observa mejoría a los siete días de tratamiento, comparado con los no-suplementados, lo que promueve la erradicación de la bacteria.^{16,17}

9. En la infección por *Helicobacter pylori* refractaria ¿Cuál es el tratamiento a seguir?

- a) Gastrectomía total.
b) Anfotericina B.
c) Terapia cuádruple.
d) Subsalicilato de bismuto.
e) Cimetidina.

Respuesta correcta: C.

El problema del fracaso en la erradicación de *Helicobacter pylori* se basa en una mala elección de tratamiento inicial, inadecuada duración del tratamiento y resistencia a los antibióticos. Los efectos adversos de los medicamentos se presentan en 50% de los pacientes, pero sólo 10% de ellos lo suspenden por esta misma causa.¹⁸

El fracaso al tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* se presenta de 20 a 40% de los pacientes; cuando esto sucede, se continúa con IBP y amoxicilina, ya que la resistencia es baja y se agrega un nuevo antibiótico. La terapia cuádruple es la que ha mostrado mejor resultado, la cual consiste en IBP + metronidazol/tinidazol 500 mg dos veces al día + tetraciclina 500 mg + bismuto tres veces al día.¹⁸ La terapia de rescate, en caso de fracaso al tratamiento, se debe basar en los resultados de cultivos.¹⁸

ABREVIATURAS

- **ELISA:** ensayo por inmunoabsorción ligado a enzima.
- **FC:** frecuencia cardiaca.

- **FR:** frecuencia respiratoria.
- **IBP:** inhibidores de bomba de protones.
- **IgG, IgA:** inmunoglobulina de tipo G, tipo A.
- **PA:** presión arterial.

REFERENCIAS

1. Shamah T, Villalpando S, Rivera JA. Resultados de Nutrición de la ENSANUT 2006. Instituto Nacional de Salud Pública, 2007.
2. Woodman R, Ferrucci L, Guralnik J. Anemia in older adults. *Curr Opin Hematol* 2005; 12: 123-8.
3. Muñoz M, Campos A, García J, Ramírez G. Fisiopatología del metabolismo del hierro: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Nefrología* 2005; 25: 9-19.
4. Mandel J, Church T, Bond J, Ederer F, Geisser M, Mongin S, et al. The effect of fecal occult blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Eng J Med* 2000; 343: 1603-7.
5. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 5-19.
6. Hentze M. Iron regulatory factor-the conductor of cellular iron regulation. 27th Annual Course Advan Haematol 1993: 36-48.
7. Everhart J, Kruszon D, Perez I. Seroprevalence and ethnic differences in Helicobacter pylori infection among adults in the United States. *J Infect Dis* 2000; 181: 1359.
8. Shiotani A, Graham D. Pathogenesis and therapy of gastric and duodenal ulcer disease. *Med Clin North Am* 2002; 86: 1447-66.
9. Nakayama Y, Graham D. Helicobacter pylori infection: diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2: 599-610.
10. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2330-8.
11. Leal Y, Torres J, Perez G, Gomez A, Monath T, Tapia R, et al. Serologic IgG response to urease in Helicobacter pylori-infected persons from Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 587-92.
12. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Eng J Med* 2002; 347: 1175-86.
13. Cárdenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, Graham DY. Iron deficiency and Helicobacter pylori infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 127-34.
14. Kawamata T, Tojo A. Helicobacter pylori-induced thrombocytosis clinically indistinguishable from essential thrombocythemia. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 1423-4.
15. Canducci F, Cremonini F, Armuzzi A. Probiotics and Helicobacter pylori eradication. *Dig Liver Dis* 2002; 34(Suppl. 2): S81-S83.
16. Di Mario F, Aragona G, Bo ND, Ingegnoli A, Cavestro GM, Moussa AM, et al. Use of bovine lactoferrin for Helicobacter pylori eradication. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 706-10.
17. Di Mario F, Aragona G, Bo ND, Ingegnoli A, Cavestro GM, Moussa AM, et al. Use of lactoferrin for Helicobacter pylori eradication. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 396-8.
18. Duck W, Sobel J, Pruckler J. Antimicrobial resistance incidence and risk factors among Helicobacter pylori-infected persons, United States. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1088-94.