

TRATAMIENTO DE LA ULCERA PEPTICA POR *HELICOBACTER PYLORI*

Hernández Tapias, S., *Farmacéutica Residente*; Poquet Jornet, J. E., *Farmacéutico Residente*;
Borrego Hernando, M.^a I., *Farmacéutica Especialista de Area*; Gangoso Feroso, A., *Farmacéutica Residente*;
Arias Fernández, L., *Jefe de Sección*.

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario San Carlos. Madrid.

Palabras clave:

Helicobacter pylori. Úlcera péptica. Bismuto. Omeprazol. Amoxicilina. Metronidazol.

Resumen:

El papel fisiopatológico de *Helicobacter pylori* en la enfermedad ulcerosa ha sido motivo de controversia, pero actualmente se admite que es un factor etiológico importante a considerar, siendo evidente el hecho de que su erradicación previene la recidiva ulcerosa.

En este trabajo se hace una revisión de la relación causa-efecto entre *Helicobacter pylori* y la úlcera péptica, de su diagnóstico y pautas de tratamiento, cuestionándonos la importancia real de este germen en la citada enfermedad, así como la eficacia e indicaciones del tratamiento erradicador.

Key words:

Helicobacter pylori. Peptic ulcer. Bismuth. Omeprazole. Amoxicillin. Metronidazole.

Summary:

The contribution of the *Helicobacter pylori* infection to the physiopathology of the peptic ulcer has been object of controversy; today it is considered an important etiologic factor because of the demonstration that *H. pylori* eradication prevents ulcer relapses.

This article reviews *H. pylori* infection, diagnosis and its causal relationship with the peptic ulcer. Indications and efficacy of the possible eradication treatments are also discussed.

Farm Hosp 1996; 1: 17-22

INTRODUCCION

La infección por *Helicobacter pylori* es un hallazgo frecuente en la población general, siendo su prevalencia mayor en personas que padecen patologías gastrointestinales, principalmente úlcera péptica (UP) y gastritis crónica (1).

Hasta 1983 la secreción ácida del estómago se consideraba el principal factor causal de la úlcera duodenal, por ello el tratamiento de elección eran los fármacos antisecretores. Así, a la cimetidina le siguieron otros antagonistas H₂ (ranitidina, famotidina, nizatidina) y los fármacos inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol). Pero aunque estos medicamentos supusieron un avance no lograron reducir el número de recidivas ulcerosas. Este hecho supuso un estímulo para la búsqueda de alternativas.

Cuando en septiembre de 1983 Marshall (1) confirmó el hallazgo de *H. pylori* en las muestras de biopsias gástricas de enfermos afectados de gastritis y úlceras duodenales, se revolucionó el tratamiento de esta patología: las úlceras duodenales curan y cicatrizan por completo con antisecretores, pero la infección por *H. pylori* permanece; por tanto, el tratamiento más adecuado será aquel que consiga la eliminación duradera del microorganismo (erradicación), ya que previene la recidiva de la úlcera.

En este trabajo se hace una revisión de la relación existente entre la infección por *H. pylori* y la úlcera péptica, así como de las distintas pautas de tratamiento para su erradicación.

PAPEL DE *H. PYLORI* EN LA ULCERA PEPTICA

Hay que destacar que en la mayoría de las personas infectadas por *H. pylori* no se produce ninguna alteración clínica, y únicamente un bajo porcentaje de ellas desarrolla UP. Un número menor de sujetos puede desarrollar gastritis crónica atrófica con riesgo de adenocarcinoma gástrico (2).

Correspondencia: Susana Hernández Tapias. Servicio de Farmacia (4.^a Norte). Hospital Universitario San Carlos. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid.

Fecha de recepción: 22-9-1995.

Casos bien documentados (1, 3) demuestran que la ingestión del germen induce la aparición a los tres a siete días de un cuadro de gastritis aguda. Pero a pesar de estas evidencias experimentales, la sospecha clínica de una infección por *H. pylori* es difícil debido a que esta sintomatología es inespecífica y a su corta duración.

Tras la infección aguda se desarrolla un cuadro histológico de gastritis crónica, muchas veces asintomático, ya que la presencia de gastritis constituye un factor de riesgo para desarrollar una UP, y que la infección por *H. pylori* es la principal causa de gastritis, parece evidente la relación entre el germen y la UP.

Otros hechos que apoyan la importancia etiológica de este microorganismo en la UP son:

— Elevada prevalencia del germen en pacientes con UP: se detecta en el 100 por 100 de pacientes que padecen úlcera duodenal (UD) y en el 80 por 100 con úlcera gástrica (UG) (4).

— La erradicación de la bacteria eleva la tasa de curación de UD activa (5, 6).

— La erradicación del germen disminuye la recurrencia de UP (2, 5).

Sin embargo, existen hechos que contradicen esta teoría:

— Muchas personas sanas que se encuentran infectadas por *H. pylori* no desarrollan UP.

— La prevalencia de la infección es mayor en personas de edad avanzada y la UP no.

— La UP se presenta con mayor frecuencia en varones y la infección por *H. pylori* no.

Según Graham (7), conceptualmente la infección por *H. pylori* es semejante a una infección urinaria por *E. coli*. Igual que ésta puede manifestarse bajo distintas formas (asintomática, necrosis papilar, absceso renal), la infección por *H. pylori* también puede presentarse de forma asintomática, UP, UD y gastritis.

El **mecanismo** por el que el microorganismo puede dañar la mucosa gástrica no ha sido todavía bien definido. Se han formulado varias hipótesis; las más aceptadas son:

— Presenta actividad ureasa (+), que genera amonio, factor irritante para la mucosa gástrica. Este exceso de amonio da lugar a un pH alcalino alrededor de la bacteria, favoreciendo su crecimiento y la colonización de la mucosa gástrica (3).

— En pacientes infectados por *H. pylori* se ha hallado una elevada actividad de la enzima N-alfa-histamina metiltransferasa. Esto origina un aumento en los niveles de N-alfa-metilhistamina, que afecta negativamente a la secreción de somatostatina, disminuyendo su efecto protector sobre la mucosa gástrica (8).

— Se ha identificado la presencia de una toxina en la membrana externa de la bacteria, siendo las cepas citotoxina (+) más comunes en pacientes que presentan UP (9).

— *H. pylori* posee catalasas, lipasas, fosfolipasas y enzimas proteolíticas que favorecen la desintegración de la mucosa gástrica.

Aunque aún se desconocen muchos aspectos, se cree que la **transmisión** del germen se realiza por dos rutas:

la fecal-oral, que es más frecuente en países subdesarrollados y sería responsable de las infecciones comunitarias, y la oral, que es más frecuente en países desarrollados y responsable de la infección intrafamiliar (2, 10).

La **prevalencia** de la infección aumenta con la edad de todas las poblaciones estudiadas, pero existe una gran diferencia entre países desarrollados y subdesarrollados. En los primeros, por debajo de treinta años, la prevalencia es de un 20 por 100 y aumenta un 1 por 100 anualmente, siendo de un 50 por 100 por encima de los sesenta años. En los segundos, un 60-85 por 100 de los menores de treinta años presentan infección por HP (2, 10). Esta marcada diferencia parece relacionarse con las mejores condiciones higiénicas de los países desarrollados.

METODOS DE DIAGNOSTICO DE LA INFECCION POR *H. PYLORI*

Disponemos actualmente de seis técnicas diagnósticas, clasificadas en invasivas y no invasivas (4, 11):

Test invasivos

Histología

La identificación histológica se puede realizar con tinción de Giemsa, Gram o Warthin-Starry. La sensibilidad es del 85-95 por 100.

Cultivo y aislamiento de colonias

Permite la detección de resistencia al antibiótico. La sensibilidad es del 60-90 por 100.

Test de la ureasa rápida

Consiste en detectar la presencia de amonio, procedente de la actividad ureasa de la bacteria. Es utilizado frecuentemente por la rapidez de los resultados. Su sensibilidad es del 90 por 100.

Citología rápida

Está basada en el cepillado antral y tinción rápida. Su sensibilidad es de alrededor del 90 por 100.

Test no invasivos

Serología

Determina anticuerpos IgG o IgA frente a varios antígenos de superficie específicos de *H. pylori*. Los anticuerpos no disminuyen hasta un año después de la erradicación del germen, por lo que puede dar falsos positivos. Su sensibilidad es del 95 por 100.

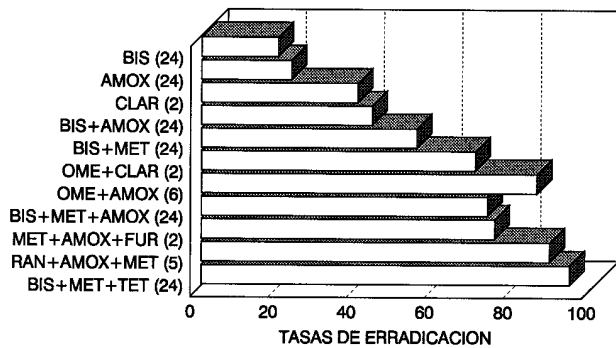


Figura 1.

Test de espiración de urea marcada (C_{13} , C_{14})

Se administra urea marcada por vía oral y la actividad ureasa de la bacteria produce CO_2 marcado que aparece en el aire espirado. Su sensibilidad es del 90-100 por 100.

TRATAMIENTO

Como hemos reseñado anteriormente, parece ser que *H. pylori* está implicado en la patogenia de la UP. En consecuencia, la erradicación de este germen está justificada, ya que esto alteraría el curso natural de la enfermedad y llevaría consigo los siguientes efectos beneficiosos (12):

— **Reducción de las recidivas ulcerosas** tras el tratamiento antibiótico (figura 1). Si comparamos el índice de recurrencia ulcerosa en función de la eliminación o no del germen, se obtiene una tasa de recidivas inferior al 10 por 100 cuando se logra una eliminación permanente de *H. pylori*, frente al 50-90 por 100 de recidivas que presentan los pacientes que reciben tratamiento antiulceroso clásico.

— **Reducción de costes.** El coste de la terapia erradicadora es inferior al de la terapia de mantenimiento, aunque inicialmente suponga un gasto superior al de las terapias antisecretoras convencionales. Pero además también supone una disminución de los costes indirectos derivados del absentismo laboral, consultas hospitalarias, etc.

— **Posible aceleración del proceso de cicatrización de la úlcera.** Parece ser que aunque la erradicación de la bacteria acelera este proceso, no es fundamental para ello.

— **Mejoría de la lesión histológica.** Un estudio publicado por Bayerdorffer (13) demostró que tras la erradicación de *H. pylori* existe una clara mejoría de la gastritis asociada a la UD.

Hemos visto las ventajas de la erradicación de *H. pylori*, pero también existen una serie de inconvenientes:

— Posible aparición de **resistencias bacterianas**, fundamentalmente al metronidazol.

— Aparición de mayor número de **efectos secundarios** derivados de la alta variedad de medicamentos empleados (Tabla 1).

Tabla 1. Efectos adversos más frecuentes de la terapéutica erradicadora de *Helicobacter pylori*

Medicamentos	Reacciones adversas
Amoxicilina	Exantema. Diarrea.
Tetraciclinas	Náuseas. Diarrea. Glositis. Prurito anal. Vulvovaginitis. Rash cutáneo.
Nitroimidazoles	Náuseas. Sabor metálico.
Compuestos de bismuto	Cefaleas. Alteraciones gastrointestinales.
Omeprazol	Cefalea. Diarrea. Flatulencia. Rash cutáneo.

— **Ausencia de datos** acerca de la dosis ideal de cada fármaco, duración del tratamiento, eficacia a largo plazo.

— **Escasos estudios sobre las formulaciones galénicas más adecuadas.** No hay estudios que demuestren que la administración de sobres o jarabes sea más eficaz que los comprimidos, e incluso existen estudios que señalan el efecto positivo de la acción sistémica de los antibióticos administrados por vía parenteral (9).

— Los trabajos realizados sobre la eficacia del tratamiento antibiótico dan resultados contradictorios.

En un estudio realizado por Tallei (14) con el objeto de establecer si los ensayos realizados para comprobar la eficacia del tratamiento erradicador de *H. pylori* eran metodológicamente válidos, comprobó la existencia de una o más deficiencias en todos ellos: diseños no controlados con placebo, no randomizados, falta de mantenimiento del ciego, etc.

Debemos, por tanto, plantearnos si el beneficio terapéutico que representa la erradicación del germen supera los riesgos asociados a este tratamiento. Si la respuesta es afirmativa, seguidamente nos debemos plantear qué pauta terapéutica emplear.

Se han realizado gran variedad de estudios con distintos fármacos, dosis y duración de tratamiento; sin embargo, los resultados son variables, sabiéndose que una supresión de la bacteria no es sinónimo a la erradicación del mismo. Así, se habla de erradicación cuando se comprueba la ausencia del germen después de un mes de finalizado el tratamiento, mientras que la supresión comporta la eliminación de la bacteria cuando el paciente se encuentra todavía en tratamiento o antes de que transcurra un mes desde su finalización (15).

El tratamiento erradicador ideal estaría compuesto por fármacos que cumplieran los siguientes requisitos:

— Abordaran con facilidad el moco gástrico, permaneciendo allí el mayor tiempo posible, sin aumentar su absorción sistémica por ello.

Tabla 2. Fármacos con actividad frente a *Helicobacter pylori*

Sales de bismuto	
—	Subcitrato de bismuto coloidal (SCB).
—	Subsalicilato de bismuto (SSB).
Antibióticos	
<i>Inductores de resistencias</i>	
—	Metronidazol.
—	Tinidazol.
—	Eritromicina.
—	Claritromicina.
—	Ciprofloxacino.
<i>No inductores de resistencias</i>	
—	Amoxicilina.
—	Tetraciclina.
—	Furazolidina.
—	Nitrofurantoína.

- Estabilidad a pH ácido.
- Actividad preferentemente bactericida frente a *H. pylori*.

Los fármacos con actividad frente a *H. pylori* pertenecen a dos grupos (Tabla 2): sales de bismuto y antibióticos. Estos, a su vez, pueden dividirse en dos grupos según induzcan o no el desarrollo de resistencias.

En la Tabla 3 se exponen los resultados referentes a la actividad de los antimicrobianos ensayados frente a *H. pylori*. Los antimicrobianos que presentaron mayor actividad fueron imipenem, ampicilina y ciprofloxacino, mientras que ofloxacino, pefloxacino y norfloxacino se mostraron menos activos. Acido nalidíxico, colistina y vancomicina presentaron una escasa o nula actividad frente a este microorganismo (16).

Tabla 3. Actividad «in vitro» de 16 antimicrobianos frente a 30 aislamientos clínicos de *Campylobacter pylori* (16)

Antimicrobiano	CIM (mg/l)		
	CIM50	CIM90	Límites
Ampicilina	< 0,008	> 0,06	0,008 - 0,06
Cefazolina	0,125	0,5	0,06 - 2
Cefuroxima	0,125	0,25	0,01 - 0,25
Cefotaxima	0,125	0,25	0,008 - 1
Imipenem	< 0,008	< 0,008	0,008
Aztreonam	0,5	1	0,03 - 1
Tigemonam	0,25	0,5	0,01 - 0,5
Eritromicina	0,01	0,03	0,01 - 0,12
A. nalidíxico	> 128	> 128	< 16 - 128
Norfloxacino	1	2	0,5 - 2
Ciprofloxacino	0,03	0,125	0,008 - 0,25
Difloxacino	0,25	0,5	0,25 - 1
Pefloxacino	4	4	0,5 - 8
Ofloxacino	1	2	0,25 - 2
Vancomicina	> 128	> 128	128
Colistina	4	16	1 - 64

Tabla 4. Pauta terapéutica doble frente a *Helicobacter pylori*

A)	Omeprazol (20 mg/12 h)	+	Amoxicilina (500 mg/6 h) o Claritromicina (500 mg/8-12 h)
B)	Compuesto de bismuto (240 mg/12 h)	+	Amoxicilina (500 mg/6 h) o Metronidazol (500 mg/8 h)

Hay que subrayar el hecho de que «in vitro» este germen es sensible a gran variedad de antibióticos, pero esto no se corresponde con los resultados terapéuticos obtenidos. La inactivación del antibiótico por el pH ácido del estómago, el desarrollo de resistencias durante el tratamiento y la pobre penetración de los antimicrobianos en zonas profundas de la mucosa gástrica son tres posibles razones que explican este fracaso terapéutico. Un dato de interés es que hasta el momento no han aparecido cepas resistentes a amoxicilina.

Esta bacteria se puede encontrar en el estómago en zonas donde el antibiótico penetra con dificultad. Así, Atherton et al. (17) observaron que tras una semana de tratamiento con amoxicilina y cimetidina *H. pylori* permanece frecuentemente en el fondo del estómago y algunas veces en el cuerpo gástrico, mientras que es erradicado normalmente del antro gástrico.

La escasa eficacia de todos estos fármacos usados en monoterapia llevaron a proponer la asociación de varios fármacos (Tablas 4 y 5). El llamado **tratamiento doble** incluye bien omeprazol a dosis alta más un antibiótico (amoxicilina o claritromicina) o una sal de bismuto más un antibiótico.

La denominada **pauta triple** consiste generalmente en la asociación de un compuesto de bismuto, metronidazol y un antibiótico. Otra opción de terapia triple incluye metronidazol, furazolidina y amoxicilina.

A partir de los estudios publicados (figura 2) se llega a la conclusión de que de estas asociaciones la que da mejores resultados es la triple combinación de bismuto, metronidazol y tetraciclina.

Pero su eficacia está condicionada por tres factores:

- La resistencia bacteriana al metronidazol, que varía entre un 6 y 27 por 100, pero en algunos países de Africa puede llegar al 89 por 100 (12). Cuando esto ocurre se sustituye por eritromicina o claritromicina.

Tabla 5. Pauta terapéutica triple frente a *Helicobacter pylori*

A)	Compuesto de bismuto (240 mg/12 h)	+	Metronidazol (500 mg/8 h)	+	Tetraciclina (500 mg/6 h) o Amoxicilina (500 mg/6 h)
B)	Furazolidina (10 mg/6-8 h)	+	Metronidazol (500 mg/8 h)	+	Amoxicilina (500 mg/6 h)

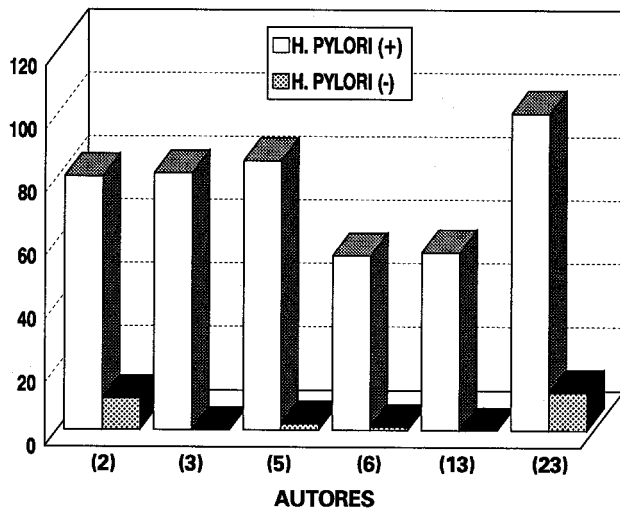


Figura 2.

— Las tetraciclinas están contraindicadas en embarazadas y niños pequeños (18).

— Las tetraciclinas son fácilmente queladas por metales pesados, por lo que su administración, junto a sales de bismuto, puede disminuir su biodisponibilidad.

Otro inconveniente de la pauta triple es la falta de seguimiento por parte de los pacientes, debido a una serie de factores como son el número y cantidad de fármacos prescritos, la duración y complejidad del tratamiento y la aparición de efectos adversos.

En este sentido, la pauta doble tiene la ventaja sobre la triple de que es más fácil de seguir por parte de los pacientes, presenta menor índice de reacciones adversas y no genera resistencias bacterianas.

No todos los estudios, sin embargo, han dado resultados satisfactorios con la administración de antibióticos. En un estudio realizado por Graham et al. (19), la velocidad de cicatrización de la úlcera hasta la semana decimosexta fue superior en el grupo que recibía terapia triple (subsalicilato de bismuto, tetraciclina y metronidazol) y ranitidina, que en el grupo que únicamente recibía ranitidina, pero en la semana decimosexta fue mayor el porcentaje de úlceras cicatrizadas en este segundo grupo.

Hirschl et al. (20) observaron que los H₂-antagonistas, sales de aluminio y las asociaciones con antibióticos no afectaban a la presencia de HP «in vivo», ya que se detectaba en más del 80 por 100 de los pacientes tratados.

Las diferencias entre los resultados de los distintos estudios pueden ser atribuidas a:

— Diferencias en la selección de pacientes: historia familiar, sexo, consumo de tabaco y alcohol, etc.

— Diferentes sales de bismuto utilizadas: el subcittrato coloidal de bismuto parece tener mayor efecto supresor de *H. pylori* que el subsalicilato de bismuto (2).

— Las distintas dosificaciones, regímenes, duración de tratamiento, etc.

Hemos visto las ventajas e inconvenientes del tratamiento erradicador de *H. pylori*. Esto implica la necesi-

dad de cuestionarse qué pacientes se beneficiarían de la erradicación de la bacteria. En el Congreso Mundial de Gastroenterología de Sydney en 1990 se aceptaba como alternativa eficaz la terapéutica triple, que únicamente estaba indicada en el caso de pacientes ulcerosos resistentes al tratamiento convencional, o en los que presenten recidivas ulcerosas a pesar de recibir tratamiento de mantenimiento o con otras complicaciones.

Más recientemente, el panel de expertos del Instituto Nacional de Salud norteamericano, en una reunión celebrada en Maryland en febrero de 1994 (21), recomendó la administración de terapia antimicrobiana a todos los pacientes con enfermedad ulcerosa por *H. pylori* (presenten o no recidivas). En cambio, no aconseja tratamiento a pacientes en los que se detecte esta bacteria pero permanezcan asintomáticos. Tampoco está indicado el tratamiento en la dispepsia no ulcerosa, ya que no existen suficientes datos sobre la relación entre la infección por *H. pylori* y esta patología.

Sin embargo, Peterson (22) criticó algunos aspectos desarrollados por este panel. Según él, actualmente no tenemos evidencias suficientes sobre el papel del germen en la UP, por lo que considera prudente continuar con el mantenimiento de la terapia antisecretora tras la erradicación de *H. pylori*, al menos hasta la existencia de datos que confirmen que su erradicación previene la recidiva ulcerosa.

Isenberg (22) también se opuso a las recomendaciones ofrecidas por el panel. Según este autor, no parece existir relación alguna entre la extensión de la infección de *H. pylori* y la UP, añadiendo además que no ha observado el índice de recidivas ulcerosas tan elevado reseñado por la literatura médica.

CONCLUSIONES

— El descubrimiento de *H. pylori* y su implicación en la patogenia de las úlceras pépticas ha cambiado el curso natural de esta patología. A pesar de que no está demostrada totalmente la relación de causalidad entre el germen y la UP, es evidente el hecho de que la **erradicación** de la bacteria va acompañada de una **disminución drástica en el índice de recidivas ulcerosas**.

— La pauta de **erradicación** debe reservarse para aquellos pacientes en los que los beneficios (reducción de recurrencias, menor riesgo de complicaciones) superen los riesgos (desarrollo de resistencias, aparición de efectos secundarios); es decir, los mejores candidatos serían los **pacientes con úlcera péptica complicada por hemorragia en los que el tratamiento convencional no ha resultado efectivo**, siendo recomendable la administración de antisecretoras tras la erradicación de *H. pylori*, para así reducir el riesgo de hemorragia.

— La pauta que consigue una mayor tasa de erradicación es la triple con tetraciclina. Sin embargo, la aparición de efectos adversos y el desarrollo de resistencias al metronidazol hacen aconsejable la utilización del **tratamiento doble que es mejor tolerado**. Si esta pauta fracasa, se aplicará el tratamiento triple, previa realización de un antibiograma, y si la cepa es resistente, se sustituye el metronidazol por eritromicina o claritromicina.

— No se recomienda la administración de ningún tratamiento a los pacientes asintomáticos infectados por *H. pylori* ni en la dispepsia no ulcerosa.

BIBLIOGRAFIA

1. Marshall B J, Armstrong J A, McGeachie D B y Glancy R J. *Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric campylobacter*. *Med J Aust* 1985; 142: 436-9.
2. Taxonera C. *Algunos aspectos del Helicobacter pylori en patología gastroduodenal*. *Tiempos Médicos* 1994; 107-14.
3. Raws E A J. *Role of Helicobacter pylori in duodenal ulcer*. *Drugs* 1992; 44: 921-7.
4. Ateshkadi A, Lam N P y Johnson C A. *Helicobacter pylori and peptic ulcer disease*. *Clin Pharm* 1993; 12: 34-48.
5. Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B, Hirschl A M, Nemeč H, Schutze K et al. *Effect ranitidine and amoxicillin plus metronidazol on the eradication of Helicobacter pylori and the recurrence of duodenal ulcer*. *N Engl J Med* 1993; 328: 308-12.
6. Labenz J y Börsch G. *Evidence for the essential role of Helicobacter pylori in gastric ulcer disease*. *Gut* 1994; 35: 19-22.
7. Graham D Y. *Evolution of concepts regarding Helicobacter pylori: From a cause of gastritis to a public health problem* (editorial). *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 469-72.
8. Courillon-Mallet A, Launay J M, Roucayrol A M, Callebert J, Emond J P, Tabuteau F y Cattán D. *Helicobacter pylori infection: Physiopathologic implication of N-alfa-methyl histamine*. *Gastroenterology* 1995; 108: 959-66.
9. García Crávalos R y Pajares García J M. *Importancia de la erradicación de Helicobacter pylori en el tratamiento de la úlcera péptica*. *Tiempos Médicos* 1993; 99-101.
10. Thomas J E. *Epidemiología de las infecciones por Helicobacter pylori*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1994; 12 (Supl 1): 6-13.
11. Sainz S. *Diagnóstico clínico de la infección por Helicobacter pylori en adultos*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1994; 12 (Supl 1): 14-7.
12. Boixeda D. *Tratamiento de la infección por Helicobacter pylori en adultos*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1994; 12 (Supl 1): 41-7.
13. Bayerdorffer E, Mannes G A, Sommer A et al. *Long-term follow-up after eradication of Helicobacter pylori with a combination of omeprazole and amoxicillin*. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28 (Supl 196): 19-25.
14. Talley N T. *A critique of therapeutic trials in Helicobacter pylori-positive functional dyspepsia*. *Gastroenterology* 1994; 106: 1174-83.
15. Oliver M J, Medina J, Marfagón N y Herreros A. *Helicobacter pylori y úlcera péptica: Fisiopatología y tratamiento*. *Farm Clín* 1994; 11: 829-40.
16. García-Rodríguez J A, García-García M I, García-Sánchez E y Muñoz J L. *Actividad «in vitro» de 16 anti-microbianos frente a Helicobacter (Campylobacter) pylori*. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1989; 7: 544-6.
17. Atherton J C, Cockaine A, Balsitis M, Kirk G E, Hawkey C J y Spiller R C. *Detection of the intragastric sites at which Helicobacter pylori evades treatment with amoxicillin and cimetidine*. *Gut* 1995; 36: 670-4.
18. Martínez M J. *Tratamiento de la infección por Helicobacter pylori en niños*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1994; 12 (Supl 1): 48-50.
19. Graham D Y, Lew G M, Evans D G y Klein P D. *Effect of triple therapy (antibiotics plus bismuth) on duodenal ulcer healing*. *Ann Intern Med* 1991; 11: 304-6.
20. Chao Y y Hobdy-Henderson K. *Antibiotic treatment of duodenal ulcers*. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1062-4.
21. *Panel endorses antimicrobial therapy for ulcer disease* (news). *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 1126-9.
22. Cotton P. *NIH consensus panel urges antimicrobials for ulcer patients, skeptics concur with caveats* (news). *JAMA* 1994; 271: 808-9.
23. Bianchi G, Parente F y Lazzaroni M. *Short and long term outcome of Helicobacter pylori positive resistant duodenal ulcers treated with colloidal bismuth sub-citrate plus antibiotics or sucralfate alone*. *Gut* 1993; 34: 466-9.
24. Chiba N, Rao B V, Rademaker J W y Hunt R H. *Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1716-27.