Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*
Treatment of infection by Helicobacter pylori

R. García Grávalos, J.M. Pajares

RESUMEN

La historia natural de la enfermedad ulcerosa péptica se ha modificado en los últimos años debido a las mejores posibilidades de diagnóstico al poder contar con la endoscopia de forma rutinaria; otro factor que ha influido en esta modificación fue la aparición de los antisecretores como elemento fundamental del brote, con lo que se han podido cicatrizar casi todas las úlceras (97%). Sin embargo, el paso definitivo se ha dado al descubrirse el *H pylori* y su relación con la fisiopatología y etiopatogenia de la enfermedad, así como la comprobación de que su erradicación disminuye notablemente las recidivas y las complicaciones. Muchos han sido los tratamientos empleados para suprimir la bacteria con distintos grados de eficacia; en la actualidad las pautas más empleadas son las denominadas OCA (omeprazol, 20 mg/12 h; claritromicina, 500 mg/12 h y amoxicilina, 1gr/12 h, todo ello durante una semana) y MOC (metronidazol, 400 mg/12 h, omeprazol, 20 mg/12 h y claritromicina, 250 mg/12 h, todo ello una semana). Actualmente se estudia si estos tratamientos son válidos para cicatrizar el brote ulceroso también. Otros estudios actuales investigan tratamientos con otras sustancias y la posibilidad de encontrar vacunas.

Palabras clave: *Helicobacter pylori.* Tratamiento. Omeprazol. Claritromicina. Amoxicilina. Metronidazol. Vacunas.

ABSTRACT

The natural history of peptic ulcer disease has undergone a change in recent years due to the greater possibilities of diagnosis since the routine use of endoscopy became possible; another factor that influenced this change was the appearance of the antisecretors as a fundamental element of the outbreak, with which it has been possible to cicatrize nearly all of the ulcers (97%). Nevertheless, the decisive step was taken with the discovery of H pylori and its relationship with the physiopathology and the ethiopathogeny of the disease, as well as the verification that eradication notably reduces relapses and complications. Many different treatments have been used to suppress the bacteria with differing degrees of success; at present the patterns most employed are those known as OCA (omeprazol, 20 mg/12 h; clarithromycine, 500 mg/12h and amoxycillin, 1 gr/12 h, all for one week) and MOC (metronidazol, 400 mg/12 h, omeprazole, 20 mg/12 h and clarithromycine 250 mg/12 h, all for one week). At present studies are being realized to see if these treatments are also valid for cicatrizing the ulcerous outbreak. Other studies currently underway are researching treatments with other substances and the possibility of finding vaccines.

Key words: Helicobacter pylori. Treatment. Omeprazole. Clarithromycine. Amoxycillin. Metronidazole. Vaccines.

ANALES Sis San Navarra 1998, 21 (Supl. 2): 67-76.

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

Correspondencia:
R. García Grávalos
Hospital Universitario de la Princesa
C/ Diego de León, 62
28006 Madrid
Tfno. 91 5202254

INTRODUCCIÓN

La infección por *H pylori* y su relación con la patogenia de la enfermedad ulcerosa péptica ha sido objeto de controversia durante muchos años; actualmente, tras comprobar que su erradicación disminuye de forma notable las recidivas a corto y largo plazo, y, también , las complicaciones, su papel dentro del desarrollo y tratamiento de la enfermedad es universalmente aceptado, de tal manera que la erradicación del *H Pylori* está decididamente indicada en el tratamiento de la úlcera péptica gásrica o duodenal infectadas por esta bacteria[1,2].

El objeto de la discusión actual se centra en si una semana de triple terapia es suficiente para cicatrizar la úlcera, además de erradicar la bacteria, o si se debe prolongar el tratamiento antisecretor algunas semanas más; aunque el tema no está lo suficientemente estudiado, sí hay algunos autores como Gisbert y col. que, en sendos artículos publicados en 1997 y 1998[3,4], aseguran la suficiencia de tratamientos de siete días, tanto para la erradicación como para la cicatrización del brote ulceroso; no obstante a lo publicado, en nuestra opinión, se necesitan mas estudios para aceptar esto de forma absoluta.

Otro punto de interés estriba en la aparición de nuevas substancias, como la ebrotidina o la ranitidina bismuto citrato, unidas a los antibióticos habituales en el tratamiento de esta infección: claritromicina, amoxicilina y metronidazol, las cuales han logrado unas tasas de erradicación similares a las clásicas, y se presentan como una alternativa eficaz de tratamiento, aunque estudios más amplios deben ratificarlo.

A las preguntas de: ¿por qué, a quién, con qué y cómo?, hoy podemos añadir otra: ¿por quién?, que expresa el dilema actual de si el tratamiento de esta infección debe efectuarse solamente por especialistas o por cualquier médico que se enfrente a la enfermedad.

POR QUÉ

Fue Marshall, codescubridor de la bacteria, uno de los primeros en comprobar que su eliminación disminuía de forma significativa la recidiva ulcerosa al cabo de un año de haber erradicado la bacteria; en este sentido, además, se han publicado trabajos como uno de Forbes[5], en el que se hacía un seguimiento de erradicación y recidiva de úlcera duodenal en 7 años, comprobándose que eran mucho menores en aquellos que continuaban con *H pylori* (-), frente a los que eran *H pylori* (+); esta afirmación ha sido corroborada más recientemente por René[6]; además, se ha comprobado que, cuando se efectúa correctamente la erradicación, disminuyen tanto la refractariedad[7] al tratamiento antisecretor como las complicaciones[8]. De igual manera disminuyen los costes, no sólo desde el punto de vista económico, si valoramos lo que importa la medicación, sino también el absentismo laboral, además del sufrimiento de las personas que padecen la enfermedad.

A QUIÉN

La pregunta de a quién se debe tratar, engloba un concepto que ha variado con los años. En 1990 el Congreso Mundial de Patología Digestiva celebrado en Sidney recomendó tratar a todos aquellos pacientes que tuviesen: dos o más brotes ulcerosos anuales y que hubiesen seguido varias pautas de tratamiento antisecretor; úlceras refractarias al tratamiento convencional con antisecretores; recidivas ulcerosas a pesar de recibir tratamiento de mantenimiento; necesidad de tratamiento quirúrgico (antes de valorar éste), siempre que no sea cirugía de emergencia y complicaciones asociadas a la recidiva ulcerosa; más adelante, en 1994, el NIH (Instituto de Salud Americano) recomendó erradicar siempre, en pacientes ulcerosos e infectados por *H pylori*, añadiendo antibióticos al tratamiento antisecretor[9]. Desde entonces esta indicación se sigue, prácticamente, en todo el mundo y, recientemente, ha sido admitida en Maastrich, (septiembre de 1996), por la Conferencia de Consenso del EHPSG (Grupo Europeo para el estudio de *H pylori*). Este grupo establece tres categorías de tratamiento, basándose en la experiencia acumulada a través de los años de seguimiento de pacientes: muy recomendada, aconsejable y dudosa[1-3] y, también, tres categorías basadas en el grado de evi-

dencia científica: inequívoca, de apoyo y equívoca (A, B, C). Y, siguiendo estas categorías, elaboró un cuadro en el cual se indican las recomendaciones para la erradicación del *H pylori* en condiciones clínicas diferentes (Tabla 1).

Tabla 1. Recomendaciones para la erradicación de *H pylori* en diferentes situaciones clínicas.

ENFERMEDAD	RECOMENDACIÓN (evaluación global)	EVIDENCIA CIENTÍFICA
Ulcus péptico (UD y UG*)	1	A
Linforma malt	1	A
Gastritis con anormalidades severas	1	B
Post resección carcinoma "in situ"	1	B
Dispepsia funcional	2	C
Historia familiar de cáncer gástrico	2	C
Erge** en tratamiento prolongado con omeprazol	2	B
Terapia con AINE's	2	C
Post cirugía de ulcus duodenal	2	B
Sujetos asintomáticos	3	C
Patologías extradigestivas	3	C

1. Muy recomendado. 2. Aconsejable. 3. Dudosa.
A. Inequívoca. B. De apoyo. C. Equívoca
*Ulcus duodenal y ulcus gástrico. ** Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

POR QUIÉN

Al igual que el concepto de a quién tratar, también ha variado el de por quién; hasta 1996, año en el que se produjo la reunión de consenso de la EHPSG, el tratamiento estaba reservado a los médicos especialistas, generalmente a los de ámbito hospitalario; sin embargo, hoy, obviamente se considera que puede hacerlo todo aquel que sepa y haya adquirido la información y experiencia necesaria sobre el mismo. No obstante, el citado EHSPG estableció unas pautas, al menos orientativas, sobre cómo debe enfocarse el tratamiento de pacientes infectados y que padecen dispepsia y que recogemos en la tabla 2.

CON QUÉ

Existen varios tipos de medicamentos que responden a esta pregunta del tratamiento de la infección por *H pylori*[10]:

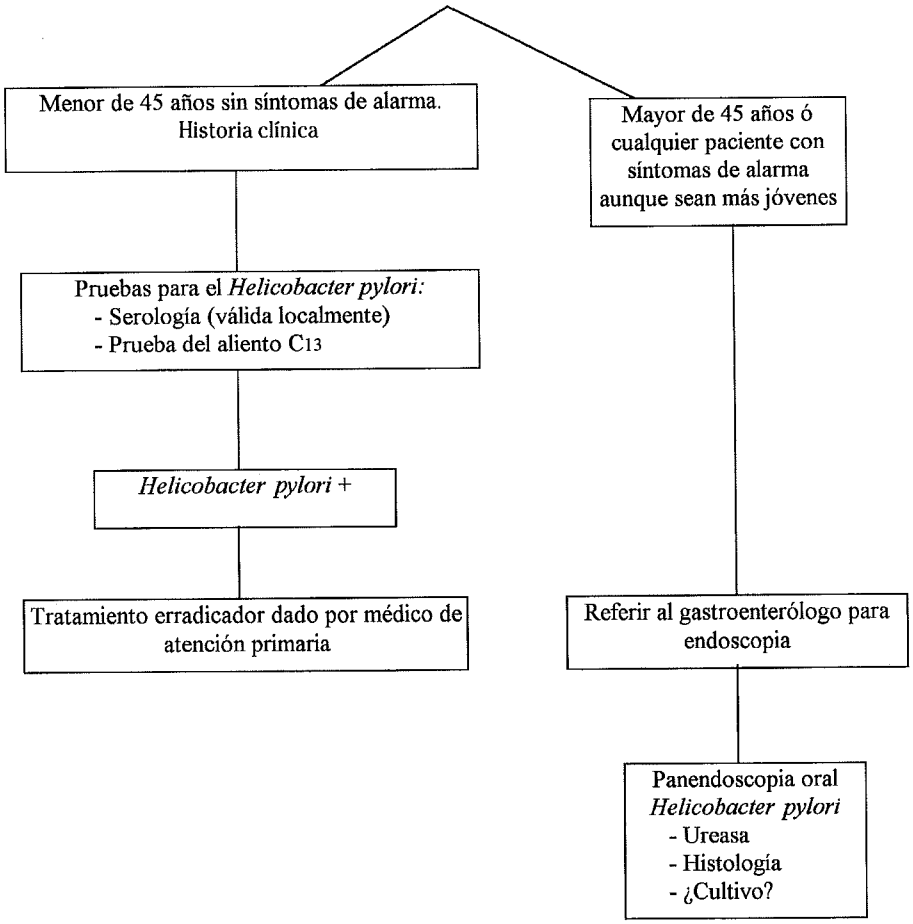
a. Antibióticos: los que mejor han respondido en tratamiento "in vivo" son los siguientes:

– *Antibióticos betalactámicos*: han tenido buena respuesta, sobre todo la amoxicilina, que se ha utilizado y se utiliza con éxito en doble y triple terapia; además es uno de los antibióticos que, hoy por hoy, no ha creado, todavía, resistencias.

– *Macrólidos*: en principio presentaron una excelente actividad "in vitro" pero "in vivo" tenían poca eficacia; recientemente, la claritromicina ha obtenido gran aceptación, sobre todo, en tratamientos triples, siendo actualmente el antibiótico de elección en casi todas las pautas empleadas. Su resistencia es escasa, aunque se han encontrado algunos casos (4%).

– *Tetraciclinas*: se han mostrado eficaces, tanto "in vitro" como "in vivo", sobre todo, en tratamientos de terapia triple; su problema lo constituye la intolerancia al

Tabla 2. Manejo del paciente dispéptico: 1ª visita al médico general (atención primaria).



medicamento y su dificultad o imposibilidad de tratamiento pediátrico debido a los problemas de crecimiento y en el esmalte de los dientes.

– *Nitroimidazoles*: se han utilizado de forma amplia en el tratamiento de esta infección; junto a tetraciclinas y sales de bismuto ha obtenido una de las tasas más altas de erradicación. Actualmente también se usa en combinación con omeprazol y claritromicina o amoxicilina obteniendo brillantes resultados. Su utilidad viene limitada por la aparición frecuente de resistencias que, en nuestro país, han llegado a ser alrededor del 25%.

– *Fluorquinolonas*: son los que han tenido menos éxito en la práctica diaria, siendo la ciprofloxacina la que más eficaz se ha mostrado hasta el momento. En la actualidad sólo se utiliza cuando fallan las terapias que más adelante señalaremos y, siempre, tras la realización de antibiograma.

– *Otros antibióticos*: rifampicina, aminoglucósidos, vancomicina, trimetroprín y sulfametoxazol no han resultado eficaces.

b. Sales de bismuto: alcanzan buenas concentraciones en la mucosa gástrica y se han mostrado útiles, sobre todo, en tri-

ple terapia y además lo son, también, en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa.

c. Bloqueantes de los receptores H2 de la histamina: a pesar de que Hentschal y col.[11] publicaron en 1993 un artículo en el que comunicaban el resultado del tratamiento erradicador con ranitidina, amoxicilina y metronidazol y obtenían un 89% de éxitos, el resto de trabajos aparecidos en la literatura no avala la utilización de estos fármacos en el tratamiento de la infección por *H pylori*. Recientemente se está ensayando un preparado de bismuto, asociado a ranitidina y citrato para formar ranitidato de bismuto-citrato que, asociado a antibióticos, da buenos resultados, a lo que haremos referencia un poco más adelante[12].

d. Omeprazol: además de los conocidos efectos sobre la secreción ácida gástrica, el omeprazol, tiene una acción directa sobre el antibiótico, potenciándolo, ya que incrementa la CMI, enlentece el vaciado gástrico e incrementa la concentración del antibiótico en la mucosa; por otro lado tiene efecto directo sobre la bacteria ya que inhibe la propia bomba de protones de ella y posee efecto bacteriostático por elevación del pH. Hoy es uno de los fármacos más utilizado, tanto en triple como en doble terapia[13]. De igual manera, también se han empleado con resultados similares otros inhibidores de la bomba de protones como lansoprazol y pantoprazol[14,15].

CÓMO

En todo tratamiento erradicador se deben observar normas tales como simplicidad, buena tolerancia, fácil cumplimiento y que tenga una eficacia erradicadora de, al menos, un 80%.

Los tratamientos con un sólo fármaco no obtuvieron, desde un principio, buenos resultados por lo que se abandonaron enseguida; inicialmente, el régimen terapéutico con mayor porcentaje de erradicación fue el constituido por:

a. Subcitrato de bismuto coloidal, 240 mg/12 h/1 mes.

b. Tetraciclina, 500 mg/8 h/1 semana.

c. Metronidazol, 500 mg/8 h/1 semana.

Con esta pauta se logró obtener hasta el 94% de erradicaciones; sin embargo, era de difícil cumplimiento dada su amplitud en el tiempo, gran cantidad de medicamentos a ingerir y efectos secundarios que causaba la medicación.

Fue Bayerdörffer[16] uno de los primeros en utilizar la asociación de amoxicilina, 1 g cada 12 horas, y 40 mg de omeprazol 2 veces al día durante 10 días obteniendo la erradicación en el 82% de los casos; no todos los autores han comunicado unas estadísticas de éxito como la referida; muchas publicaciones hacen referencia a los malos resultados del tratamiento con amoxicilina, en doble terapia, a la condición de fumadores de los pacientes o a la fórmula galénica empleada en la administración de esta sustancia.

Como otra opción apareció la combinación de omeprazol , 20 mg 2 veces al día, asociado a claritromicina, 500 mg 2 veces al día. Los resultados obtenidos con esta asociación también son diversos y oscilan entre el 60% y el 80% de tasas de erradicación[17].

Con el objeto de aumentar las tasas de erradicación, conservando unas pautas de tratamiento fáciles de cumplir, nosotros optamos por cambiar el antibiótico (amoxicilina vs. claritromicina o viceversa, junto a omeprazol) en aquellos pacientes en los que persistía la infección, obteniendo resultados satisfactorios[18].

En la búsqueda de un régimen de tratamiento que cumpliese las cualidades expresadas al principio, el EHPSG promovió un amplio estudio (MACH 1), que incluía 787 pacientes con enfermedad ulcerosa duodenal demostrada; se estudiaron varias pautas terapéuticas de una semana de duración basadas en la administración de omeprazol, 20 mg 2 veces al día y la administración de placebo o de la combinación de dos de los antibióticos siguientes: amoxicilina 1 g cada 12 horas; claritromicina, 250 ó 500 mg cada 12 horas o metronidazol, 400 mg (dosificación europea) cada 12 horas. El criterio de eficacia fue la evaluación de la situación respecto a *H pylori*, mediante la prueba de aliento con urea (PAU), practicada antes y cuatro semanas después de finalizado el tratamiento.

Los resultados se reflejan en la tabla 3, teniendo presente que se eliminaron del estudio 103 pacientes por diversos motivos.

Tabla 3. Estudio MACH 1.

TRATAMIENTO	ERRADICACIÓN
OAC250	83,8
OAC500	96,4
OMC250	94,6
OMC500	89,8
OAM	79,0
OP	0,9

O: omeprazol 20 mg/12 h
A: amoxicilina 1g/12 h
C 250: claritromicina 250 mg/12 h
C 500: claritromicina 500 mg/12 h
M: metronidazol 400 mg/12 h
P: placebo

Dos de estas pautas terapéuticas (CAO500 y MOC250) cumplieron los criterios de erradicación señalados en el protocolo.

Así pues los tratamientos erradicadores que actualmente se utilizan, de forma habitual, son los siguientes:

a) CAO500:

- Omeprazol, 20 mg/12 h
- Claritromicina, 500 mg/12 h
- Amoxicilina, 1 gr/12 h

b) MOC250:

- Omeprazol, 20 mg/12 h
- Claritromicina, 250 mg/12 h
- Metronidazol, 400 mg/12 h

Con estas pautas se obtuvieron unas tasas de erradicación del 96% y 95%, respectivamente. Los resultados fueron publicados en Gut[19] en 1995.

Como se ha señalado anteriormente, se puede sustituir el omeprazol por otro inhibidor de la bomba de protones como lansoprazol o pantoprazol, con resultados similares.

OTRAS ALTERNATIVAS TERAPEÚTICAS

a. Ebrotidina más dos antibióticos: la ebrotidina es un nuevo antisecretor, tipo anti H2 que se caracteriza porque, además posee propiedades citoprotectoras; se ha demostrado una actividad directa de esta sustancia frente a *H pylori* por inhibición de la actividad proteolítica, mucolítica y ureasa de esta bacteria[20]; asimismo se ha demostrado que la ebrotidina disminuye también la concentración mínima inhibitoria de los antibióticos frente a *H pylori*[21]. Recientemente hemos tenido la oportunidad de realizar en nuestro servicio un estudio en 30 pacientes (24 válidos), para valorar la eficacia del uso de ebrotidina (400mg/12h) junto a dos antibióticos (amoxicilina 1g/12 h más claritromicina 500 mg/12h); posteriomente se continuaba con ebrotidina 400 mg/24 h 4 semanas más, obteniendo una tasa de erradicación del 91,7%, datos comunicados en el congreso de la AGA en 1998[22] y admitido como *abstract*. También hemos tenido la oportunidad de observar un caso de una paciente con úlcera pilórica, que tras varios tratamientos con omeprazol y antibióticos no había erradicado y sí lo hizo cuando se le administró ebrotidina. Se necesitan hacer más ensayos, pero consideramos es una posibilidad a tener en cuenta.

b. Ranitidina bismuto citrato más dos antibióticos: es el último régimen erradicador aparecido con el que también se han comunicado buenos resultados[23], llegando a alcanzar tasas de efectividad del 90 % aproximadamente; al igual que con la ebrotidina la experiencia acumulada es todavía escasa por lo que hay que esperar nuevos y más completos estudios, aunque también es una alternativa a tener en cuenta, sobre todo si fracasan las terapias clásicas, ahora empleadas.

¿POR QUÉ FALLA EL TRATAMIENTO ERRADICADOR?

En primer lugar debemos verificar el cumplimiento exacto del tratamiento, ya que no se realiza en el 100% de los casos debido a:

1. Factores relativos al paciente. Ocasionalmente la personalidad de algunos pacientes, la severidad de los síntomas que sufren, la información que han recibido sobre el tratamiento o el coste econó-

mico del mismo, pueden ser causa del incumplimiento.

2. Factores relativos al médico. Es frecuente que no se dedique el tiempo necesario para informar y convencer al paciente de la bondad del tratamiento, lo cual hace que se pierda la confianza en la persona que lo prescribe y por lo tanto no se cumpla con exactitud.

3. Factores dependientes del régimen erradicador. Como ya se ha indicado, el número y dosis de fármacos, la duración y complejidad del tratamiento, y los efectos colaterales pueden coadyuvar al incumplimiento de la terapia.

QUÉ HACER CUANDO NO SE ERRADICA

Si el tratamiento se ha hecho correctamente y no se ha obtenido la erradicación se puede optar por distintas soluciones[24]:

1. Cambiar alguno de los antibióticos empleados por otro que no se haya utilizado.

2. Si falla el segundo tratamiento, se debe realizar endoscopia y toma de biopsia para cultivo y antibiograma (este método sería el más científico).

3. Utilizar terapia cuádruple. Consiste en emplear la pauta triple clásica (bismuto, tetraciclina, metronidazol), a la que se une omeprazol, 20 mg cada 12 horas, durante una semana. También se puede utilizar alguna de las pautas del estudio MACH 1, a la que se añade otro antibiótico como la tetraciclina, 500 mg cada 8 horas.

4. Utilizar tratamientos de mantenimiento con anti H2 u omeprazol en pacientes con enfermedades graves concomitantes, alto riesgo de sangrado, o que tengan tratamientos con anticoagulantes.

EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTIBIÓTICOS

Como en cualquier otro tipo de tratamiento antimicrobiano, el uso de antibióticos, además de posibles alergias, presenta una serie de efectos secundarios o adversos, que pueden ser una importante causa de abandonar el mismo y, por tanto, del fracaso de la erradicación. Los efectos adversos son especialmente frecuentes en la terapia triple clásica (bismuto, tetraciclina y metronidazol), 21%, y más raros en otras en las que se utiliza el omeprazol, 6%. Estos efectos, sobradamente conocidos consisten habitualmente en cefaleas, náuseas, vómitos, sensación de mareo, etc., teniendo que tener en cuenta, sobre todo, la encefalopatía por bismuto y los problemas en el crecimiento de los huesos y del esmalte de los dientes producidos por el uso de tetraciclinas.

RESISTENCIAS A LOS ANTIBIÓTICOS

Es un último problema que plantea el tratamiento erradicador de la infección por *H pylori*. En la actualidad, siguiendo los tratamientos recomendados por el EHSG y, según el estudio MACH 1, el problema principal de resistencia estaría a nivel del metronidazol, alrededor del 25-30%, superándose esta cifra ampliamente en países de tercer mundo. Se han descrito resistencias de un 4%, aproximadamente, con claritromicina[25].

VACUNAS

Sin duda, son la mayor expectativa de futuro aunque, actualmente, se encuentran en fase experimental, por lo que es bastante probable que aún transcurran varios años antes de que tengamos alguna disponible. Al menos cinco grupos llevan varios años trabajando para la obtención de vacuna aplicable al hombre; aunque emplean métodos diferentes, todos aprovechan los mecanismos inmunológicos naturales de la mucosa digestiva y buscan la técnica apropiada para inmunización oral. La respuesta a la inmunización oral en la vacuna sigue un camino similar a los mecanismos inmunológicos que utilizan todas las mucosas incluyendo la del tubo digestivo. En efecto, el antígeno de la vacuna administrado por vía oral es captado por las células M y transportado a las células presentadoras de antígenos. El adyuvante de la vacuna es muy importante porque estimula la transformación de células T "helper 1" a células T "helper 2" que promueve la expansión clonal de linfocitos B de las que derivan las células plasmáticas que producen IgA. Algunas de las células

plasmáticas emigran a la mucosa gástrica donde se produce IgA antígeno-específica inmunoprotectora. La respuesta inmune a la inmunización anti-Helicobacter oral consigue la estimulación, deforma dirigida, de los T "helper 2". Se diferencia de la respuesta inmune natural de la infección por *H pylori* porque en ésta el estímulo y la respuesta inmunológica es de células T "helper 1".

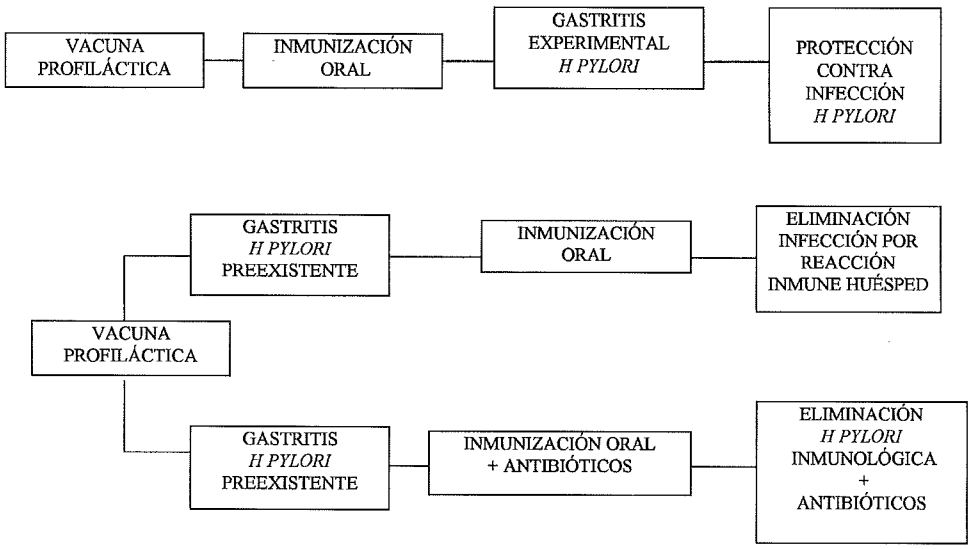
El componente antigénico para ser usado como vacuna debe reunir las siguientes características: ser factor patógeno de virulencia, evitar la aparición de mutantes deficientes en la expresión del antígeno, estar colocado en la superficie de la bacteria para ser accesible a la respuesta inmune, ser expresado por todas las cepas y tener capacidad de inducir respuesta inmune en un modelo animal apropiado para la infección por *H pylori*.

Se han usado varios antígenos protectores: la ureasa de la bacteria, en sus dos subunidades A y B, otros antígenos protectores del *H pylori* como el HspA (heat-shock protein) y el Vac (citotoxina)[26].

Los resultados de trabajos experimentales han confirmado que la inmunización con vacunas puede ser profiláctica o terapéutica. Si se administra la vacuna por vía oral en animal no infectado se obtiene un efecto profiláctico. Si el estómago está infectado previamente, la vacuna puede tener un efecto curativo al ayudar a la eliminación de la bacteria *H pylori* por estímulo de la respuesta inmune de huésped (Tabla 4).

Para la aplicación humana, empero, existen problemas por resolver. Destacamos algunos de ellos: la obtención del adyuvante idóneo exento de toxicidad; la comprobación de que la gastritis inducida no evoluciona a etapas posteriores y la obtención de parámetros inmunológicos para usar en la profilaxis y terapéutica. Otras preguntas deberán contestarse antes de su uso en la clínica: ¿A quién y qué grupo debe vacunarse? ¿A qué edad debe aplicarse la vacuna?.

Tabla 4. Efecto profiláctico y terapéutico de la vacuna *H pylori*.



BIBLIOGRAFÍA

1. LABENZ J, BÖRSCH G. Highly significant change of the clinical course of relapsing and complicated peptic ulcer disease after cure of *H pylori* infection. Am J Gastroenterol 1994; 89; 10: 1785-1788.
2. GISBERT JP, BOIXEDA D, MARTÍN DE ARGILA C, ALVAREZ VALERIOLA I, ABRAIRA V, GARCÍA PLAZA A. Unhealed duodenal ulcers despite *H. Pylori* eradication. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 643-650.
3. GISBERT JP, BOIXEDA D, MARTÍN DEARGILA C, REDONDO C, MORENO L, ABRAIRA V et al. Nuevas terapias triples de una semana de duración con metronidazol para la erradicación de *H Pylori*: claritromicina o amoxicilina como segundo antibiótico. Med Clin (Barc) 1998; 110: 1-5.
4. GISBERT JP, MUR M, BOIXEDA D, CEÑA G, MARTÍN DE ARGILA C, ALVAREZ BALERIOLA I et al. Tratamiento con omeprazol, claritromicina y amoxicilina durante una semana: elevada eficacia en la erradicación de *H pylori* y en la cicatrización de la úlcera duodenal. Med Clin (Barc) 1997; 108: 524-529.
5. FORBES GM, GLASER ME, CULLEN DJE, WARREN JR, CHIRSTIANSEN KJ, MARSHALL BJ et al. Duodenal ulcer treated with *H pylori* eradication: Seven-years follow-up. Lancet 1994; 343: 258-260.
6. VAN DER HULST RW, RAUWSEA, KÖYCÜ B, KELLER JJ, BRUNO MJ, TIJSEN JG et al. Prevention of ulcer recurrence after eradication of *H. pylori*: A prospective . Long-term follow-up study. Gastroenerology 1997; 113: 1082-1086.
7. REMACHA TOMEY B, LANAS ARBEOLA A, SAINZ SAMITIER R. Úlcera péptica refractaria: Mecanismos patogénicos. Rev Esp Enf Digest 1995; 87; 6: 453-459.
8. SANTANDER C, GARCÍA GRÁVALOS R, GARCÍA CEDENILLA A, PAJARES GARCÍA JM. Prevención de la hemorragia recidivante en úlcera péptica asociada *a H. Pylori.*. Tasa de reinfección tras un año de seguimiento. 4 th United European Gastroenterology Weeck. Berlin, Germany 1995.
9. NIH Consensus development panel on *H pylori* in peptic ulcer y disease. JAMA 1994; 272: 65-69.
10. MÉGRAUD F, LAMOULIATTE H. Tratamiento de la infección por *H pylori.* En: *H pylori*: Microbiología, clínica y tratamiento. López Brea M. Ed. Doyma. Madrid 1995: 241-258.
11. G.I.S.U: (Interdisciplinary Group for Ulcer Study). Italy. Alternative triple therapy for *H pylori* related duodenal ulcers. Gut 1995; 37: A 86.
12. BARDHAN KD, DALLAIRE C, EISOLD H, DUGAN AE. The treatment of duodenal ulcer with gr122311x (ranitidine bismuth citrate) and clarithromycin. Gut 1995; 37: A 5.
13. LOGAN RPH, WALKER MM, GUMMETT PO, KARIM Q, BARON JH, MISIEWICZ JJ. The effect of omepratzole in the dynamics of *H pylori* infection. Ital J Gastroenterol 1991; 23; 110 (P-301).
14. TAKIMOTO T, KIMURA K, TANIGUCHI Y, SATOH K, SAIFUKU K, KIHIRA K et al. Dual therapy with lansoprazole and clarithromycin for eradication of *H. Pylori*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7 (Suppl. 1): S63-S66.
15. ADAMEK RJ, SZYMANSKI C, PFAFFENBACH B. Pantoprazole vs omeprazole in one-week low-dose triple therapy for cure of *H. Pylori* infection. Gastroenterology 1997; 112; (4 Suppl): A53.
16. BAYERDÖRFFER E, MANNES GA, SOMMER A. High dose omeprazole treatment combined with amoxicillin eradicates *H pylori*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1992; 4: 697-702.
17. LOGAN RP, GUMMETTA PA, SCHAUFELBERGER HD, GREAVES RR, MENDELSON GM, WALKER MM et al. Eradication of *H pylori* with clarithromycin and omepratzole. Gut 1994; 35: 323-326.
18. MORENO JA, PAJARES JM, SANTANDER C, CARPINTERO P, HERMIDA C, LARA S et al. Significant increase in eradication rates of *H. Pylori* infection with two consecutive dual therapies (omeprazole and amoxycillin or omeprazole and clarithromycin). A randomized study in 450 Spanish patients. J Gastroenterol 1996; 31(Suppl IX): 48-52.
19. European *Helicobacter pylori* study group. VIIIth International Workshop on Gastroduodenal pathology and *H pylori*. Edimburg, Scotland, 7-9 julio 1996. The MACH 1 study: optimal one-week treatment for *H pylori* defined. Gut 1995; 37: A4.
20. PIOTRWSKI J, SLOMIANY A, SLOMIANY BL. Inhibition of *H. Pylori* urease by ebrotidine. Biochem Mol Int 1995; 37: 247-253.
21. PIOTRWSKI J, PIOTRWSKI E, SLOMIANY A, SLOMIANY BL. Susceptibility of *H. Pylori* to antimicrobial agents: Effect of ebrotidine and ranitidine. J Physiol Pharmacol 1995; 46: 463-469.
22. GARCÍA GRÁVALOS R, PAJARES JM, GRACIA A, LOZANO R, MERCADAL J. Efficacy of a new antagonist H2 with gastroprotective and anti-Helicobacter properties in the eradication of *H. Pylory.* Gastroenterology 1998; 4; A 128-G0525.
23. CARPINTERO P, BLANCO M, PAJARES JM. Ranitidine versus colloidal bismuth subcitrate in combination with Amoxicilina

and Metronidazole for eradicating *H. pylori* in patients with duodenal ulcer. Clin Infect Dis 1997; 25:1032-1037.

24. García Grávalos R, Pajares García JM. ¿Qué hacer con los pacientes no erradicados tras dos ó tres intentos? Gastrum 1996;124: 21-22.
25. Boixeda de Miquel D. ¿Como tratar a los pacientes con resistencias a los antibióticos? Gastrum 1996; 124: 28-32.
26. Michetti P. Vaccination. En "*H. Pylori.* An atlas". Malfertheiner P, Michetti P and Price A (editores). Science Press 1996; 12,1.