

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI: EL RETO DE SU ERRADICACION.

Dra. Elizabeth Pereira Relis¹, Dr. Leopoldo Lage Canedo², Dr. Ramón Rubio Semanat³, Dra. Coralía Fabra Ricardo⁴, Lic. Luis Torres Palacios⁵

RESUMEN

El descubrimiento por Warren y Marshall, en 1982, del *Helicobacter pylori*, inicialmente denominado *Campylobacter pylori*, constituyó una revolución en el conocimiento de la fisiopatología de la úlcera gastroduodenal, al quedar demostrada su asociación causal. En la actualidad, se ha comprobado que este bacilo gramnegativo, espirilar y microaerofílico tiene una importancia patogénica como causante de úlcera gastroduodenal, gastritis, linfoma gástrico tipo MALT, además de incrementar nueve veces el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma gástrico, elementos que han condicionado la necesidad de establecer un tratamiento erradicador de este microorganismo. Se revisan las terapéuticas erradicadoras actuales y se recomienda, para nuestro país, el uso de una pauta donde se combina un agente antisecretor (cimetidina o ranitidina) junto con dos antibióticos (metronidazol y tetraciclina) por su elevada tasa de erradicación y baja incidencia de efectos adversos.

Palabras clave: INFECCIONES POR HELICOBACTER;
quimioterapia.

INTRODUCCION

A Marshall y Warren se les atribuye el descubrimiento, en 1982, y el posterior aislamiento de un pequeño bacilo de forma helicoidal en la mucosa de los pacientes con gastritis y úlcera péptica, al que se le denominó *Campylobacter pylori* por su

¹ Especialista de I Grado en Farmacología Facultad de Ciencias Médicas Guantánamo.

² Especialista de I Grado en Gastroenterología, Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Guantánamo.

³ Residente de I Año en MGI. Policlínico "4 de Abril", Guantánamo.

⁴ Especialista de I Grado en Gastroenterología, Hospital Clínico Quirúrgico. Santiago de Cuba

⁵ Licenciado en Lengua Inglesa. Profesor Facultad de Ciencias Médicas, Guantánamo.

semejanza con el *Campilobacter jejuni*, posteriormente, se comprobó que este microorganismo tenía características estructurales bien definidas, diferentes a las del *Campylobacter*, razón por la cual se le denominó *Helicobacter*.^{1,2}

El género *Helicobacter* forma parte de la superfamilia VI de las bacterias gram-negativas o proteobacterias, las cuales tienen en común una serie de características, como la forma espirilar curvada, uno o más flagelos, microaerofilia, metabolismo asacarolítico, son catalasa y oxidasa positivos, hidrolizan con rapidez la urea y se adaptan a vivir en el moco.¹

Existen cepas de este microorganismo patógenas para el hombre, *H. heilmannii* (gastritis crónica activa), *H. cinaedi* (proctocolitis en homosexuales, bacteriemia), *H. pullorum* (gastroenteritis) y *H. pylori*; este último causa gastritis crónica y es un posible factor contribuyente a la enfermedad ulcerosa péptica (EUP) y el linfoma gástrico tipo MALT; además, se plantea que incrementa nueve veces el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma gástrico, como demuestran muchos meta-análisis. En 1994, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer clasificó a este microorganismo como agente carcinogénico de tipo-1, es decir, con relación demostrada con dicho cáncer.^{3,4}

Es, probablemente, la infección más frecuente en el hombre; se calcula que, aproximadamente, el 50% de la población mundial está infectada por esta bacteria. Su prevalencia varía con el status socioeconómico de la población; por ejemplo, es muy alta en África mientras es relativamente baja en Norte América; oscila entre el 10%-20% en países desarrollados y entre el 60%-95% en subdesarrollados.

Otros factores, como la edad, también influyen en su prevalencia, la cual es del 50% en las personas de 60 años o más. En el 70% de los pacientes con úlcera gástrica y en el 90% con úlcera duodenal se comprueba la infección por este microorganismo, por lo que ha sido implicado como un posible factor etiológico en estas afecciones.¹⁻⁶ Existen otros argumentos que sugieren la posible implicación del *Helicobacter pylori* (HP) como factor etiológico en la EUP.^{6,7}:

- ◆ La erradicación del HP se correlaciona con una disminución significativa de la recurrencia de úlceras y da por resultado mejor cicatrización de úlceras que el tratamiento placebo.
- ◆ La erradicación del HP junto al empleo de antagonistas de los receptores H2 intensifica la tasa de cicatrización de úlceras, en comparación con el empleo de antagonistas de los receptores H2, por sí solos.
- ◆ Los antagonistas de los mecanismos celulares específicos de lesión inducidos por HP bloquean sus efectos ulcerógenos.

- ◆ En dos estudios de cohorte, uno con seguimiento de 10 años y otro de 18 años, la EUP se desarrolló más frecuentemente en personas infectadas por HP que en aquellas no infectadas.⁶

Se ha postulado, también, su relación con la dispepsia funcional, la cardiopatía isquémica, algunas enfermedades cutáneas (rosácea y urticaria), el retraso del crecimiento en el niño, etc.; sin embargo, estas relaciones no están demostradas.⁴

La primera consecuencia de la infección por HP es el desarrollo de una gastritis aguda neutrofílica, de corta duración y generalmente subclínica. Tras este episodio agudo, en un pequeño grupo de pacientes infectados se produce la erradicación espontánea del germen con resolución del proceso inflamatorio; sin embargo, en la mayoría de los pacientes la infección persiste de forma indefinida durante años o posiblemente durante toda la vida, y se establece un equilibrio entre la acción nociva de la bacteria (acción tóxica directa sobre la mucosa gástrica) y los mecanismos defensivos del huésped.

Si el equilibrio persiste, se manifiesta la forma más frecuente de la infección, la gastritis crónica, generalmente asintomática. En un número más pequeño de pacientes el equilibrio se rompe, aumenta la multiplicación de la bacteria y el daño de la mucosa, que si ocurre en la zona donde la mucosa es más sensible a la acción del ácido, causa una ulceración de la misma. Si el equilibrio se perpetúa en el tiempo hace que la atrofia gástrica y la metaplasia intestinal se intensifiquen, lo que, junto con otros factores agresivos, como determinados tipos de ingesta, el sobrecrecimiento bacteriano y factores genéticos, hacen posible el desarrollo del cáncer.⁸

Para determinar si un paciente presenta infección por *Helicobacter pylori* se dispone de técnicas agresivas (con las que contamos en nuestro medio) como la histología (tinción de Gram, de plata y de hematoxilina y eosina), el cultivo (muy costoso, usado sólo para estudios experimentales) y la prueba de la ureasa (UrepiL-L), y de técnicas no agresivas, como la serología en sangre, la prueba del aliento con urea marcada o de hidrógeno expirado y la detección de antígenos en las heces.^{4,8}

DESARROLLO

Fármacos utilizados en la erradicación del HP.

Los primeros estudios *in vitro* mostraron que numerosos antibióticos inhibían el crecimiento del HP a bajas concentraciones; por esto, se consideró intrínsecamente resistente a las sulfamidas, el trimetoprim, el ácido nalidíxico y la vancomicina. No se conoce acerca de su resistencia a los betalactámicos y, por el contrario, es cada vez

más frecuente el aislamiento de cepas resistentes a los nitroimidazoles (metronidazol y tinidazol); en algunos países se supera el 50% de los aislamientos.^{3,4}

Aunque el HP es sensible *in vitro* a una gran variedad de fármacos -antibióticos y no antibióticos- muchos de éstos no han sido eficaces cuando han sido empleados en la clínica. Actualmente, se consideran eficaces como tratamiento erradicador contra el HP, utilizados en combinación, tres grupos de fármacos: los *antibióticos* (amoxicilina, macrólidos, nitroimidazoles y tetraciclina), los *compuestos de bismuto* (subsalicilato y subcitrato) y los *agentes antisecretores*: los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol) y los antihistamínicos H2 (cimetidina, ranitidina, famotidina).^{4,9-11}

El tratamiento erradicador se ve limitado por varios aspectos: en primer lugar, el microorganismo habita en el estómago, específicamente en la superficie de la mucosa, por debajo de la capa de mucus, donde no es accesible a muchos antibióticos que circulan en el torrente sanguíneo; además, el mucus dificulta el acceso de los antibióticos con acción directa sobre el germen, administrados por vía oral. Por estas razones se requiere muchas veces tratamientos relativamente prolongados, con la consiguiente aparición de reacciones adversas y rechazo por parte del paciente.

El *Helicobacter pylori* está adaptado a un ambiente ácido; por lo tanto, cuando la acidez gástrica se reduce como resultado del tratamiento con un agente antisecretor, la colonización por este microorganismo disminuye, y emigra desde el antro hasta el *fundus* gástrico, para ponerse en contacto con las células parietales productoras de ácido clorhídrico. Al normalizarse la concentración de ácido, este microorganismo coloniza nuevamente. La adición de antibióticos incrementa la posibilidad de su erradicación, lo cual se ve favorecido por el hecho de que muchos antibióticos son más eficaces a pH neutro y la inhibición de la secreción ácida les proporciona un medio de ejercer su acción antimicrobiana de una manera más eficaz.

Amoxicilina: (CI M₉₀:0,1ug/ml)

El HP es muy sensible a este antimicrobiano, el cual inhibe la síntesis de la pared celular del microorganismo y tiene actividad intraluminal y tópica. No se han informado casos de resistencia. Las reacciones adversas incluyen diarreas, reacciones alérgicas y colitis pseudomembranosa.^{4,6}

Macrólidos: (claritromicina (CI M₉₀: 0,5 ì g/ml) y azitromicina)

Inhiben la síntesis bacteriana. La eritromicina no resulta eficaz ante el HP porque se inactiva en pH ácido; por el contrario, los nuevos macrólidos, en especial la claritromicina, presentan elevada estabilidad en medio ácido, tienen mayor actividad sobre el microorganismo y mejor absorción. Se puede desarrollar resistencia si se

usa sola, causa alteraciones gustativas que puede ser causa de abandono del tratamiento y es el antimicrobiano más caro para la erradicación del HP.^{4,6}

Nitroimidazoles: (metronidazol (CI M₉₀: > 32 ì g/ml) y tinidazol)

Es el grupo de antimicrobianos más utilizado en la infección por HP. Se secreta activamente al contenido gástrico y la saliva, por lo que es activo después de su absorción. Las cepas mutantes con actividad de nitrorreductasa defectuosa son resistentes. Debe administrarse combinado con bismuto u otro antimicrobiano. Puede originar neuropatía, alteraciones gastrointestinales y no debe administrarse con bebidas alcohólicas.^{4,6}

Tetraciclina: (CI M₉₀: 0,5 ì g/ml)

El HP es sensible a este antimicrobiano, el cual inhibe la síntesis proteica de la bacteria y tiene efecto local. No se registran casos de resistencia. Su uso tiene como inconveniente el escaso poder bactericida, por lo que se recomienda administrarlo combinado con otro antimicrobiano. Se contraindica en embarazadas y niños. La doxiciclina y minociclina tienen menor actividad *in vitro* comparadas con la tetraciclina.^{4,6}

Sales de bismuto: (CI M₉₀: 16 ì g/ml)

Son compuestos antimicrobianos tópicos que alteran la integridad de las paredes de las células bacterianas. Produce lisis del HP, previene la adhesión del microorganismo al epitelio gástrico e inhibe la actividad de ureasa, de fosfolipasa y proteolítica. Se usan ampliamente en combinación con antibióticos para la erradicación del HP. Usado en monoterapia consigue erradicación sólo en 10-30% de los casos, quizá debido a la disminución de su actividad en medio ácido, a los bajos niveles alcanzados en la capa de moco o al rápido desarrollo de resistencia. Sus efectos adversos se observan en el sistema nervioso central y aparecen a dosis altas.^{4,6}

Antihistamínicos H2: cimetidina (CI M₉₀: 512 ì g/ml) y ranitidina (CI M₉₀: 12800 ì g/ml)

Inhiben de manera competitiva la interacción de la histamina con los receptores H₂; de esta manera inhiben la secreción de ácido gástrico desencadenada por la histamina y otros agonistas H₂, por la gastrina y, en menor grado, por los agonistas muscarínicos. Reducen tanto el volumen del jugo gástrico como su concentración de H⁺, además de la descarga de pepsina y la secreción de factor intrínseco. La incidencia de reacciones adversas es baja y son, por lo general, de orden menor; la cimetidina provoca menos del 3% de reacciones adversas y el resto de los antagonistas H₂ son causantes de menos del 1%. Las reacciones adversas más

frecuentes son: cefaleas, mareos, náuseas, mialgias y erupciones cutáneas; los trastornos en el sistema nervioso central son más frecuentes en ancianos.^{12,13}

Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol (CIM₉₀: 128 ì g/ml), lanzoprazol (CIM₉₀: 6,2 ì g/ml) y pantoprazol.

Estos fármacos bloquean a la enzima H⁺-K⁺ATP_{asa}. De esta forma inhiben la secreción de ácido gástrico, y ocasionan cambios pequeños y transitorios en el volumen del jugo gástrico, la secreción de pepsina y el factor intrínseco, no así en la motilidad gástrica. Son destruidos en pH ácido, por lo que deben administrarse en comprimidos con cubierta entérica. Son bien tolerados, aunque entre 1-3% de los pacientes pueden aparecer trastornos gastrointestinales y, en menor porcentaje, efectos en el sistema nervioso central y erupciones cutáneas.^{4,6,14}

En el Cuadro 1 se reflejan las dosis recomendadas para cada fármaco.

Se recomienda la erradicación del *Helicobacter pylori* cuando se asocia a entidades cuya relación causal está probada (Cuadro 2); por otra parte, la presencia del microorganismo, per se, no constituye criterio de erradicación (Cuadro 3).

Pautas de tratamiento para la erradicación del HP .

Pautas triples: Es la mejor modalidad de tratamiento, pues combina su alta tasa de erradicación (80-90%) y pocos efectos indeseables.

- Combinación de un compuesto de bismuto y dos antibióticos (triple clásica).^{4,15}

Al compuesto de bismuto se combina metronidazol y otro antibiótico, que puede ser tetraciclina o amoxicilina. Es una pauta de bajo costo y bien investigada, que aunque causa efectos adversos, éstos no son muy importantes. Tiene como inconvenientes el elevado número de tabletas que debe tomar el paciente y la duración prolongada (dos semanas), lo cual puede ser causa de incumplimiento por parte del paciente. Si las cepas son sensibles al metronidazol las tasas de erradicación son altas, cercanas al 90%.

- Combinación de un inhibidor de la bomba de protones o un antihistamínico H2 con dos antibióticos (triple).^{4,15,16}

Se combina el IBP o el antihistamínico H2 con amoxicilina, claritromicina, metronidazol o ambos. Tiene la ventaja de su menor duración (una semana) y un bajo nivel de efectos secundarios, y como inconveniente, que es poco eficaz ante cepas resistentes a la claritromicina y a metronidazol, pues la resistencia

secundaria es muy frecuente. En áreas de resistencia al metronidazol se debe prolongar el tratamiento a 14 días.

- Asociación de ranitidina-citrato de bismuto, a la que se asocia uno o dos antibióticos.^{4,12}

No es, estrictamente, una pauta triple; aquí se sustituye el IBP por ranitidina-citrato de bismuto y se combina con uno o dos antibióticos. Tiene como inconveniente la menor supresión ácida gástrica, pero asocia el efecto antimicrobiano del bismuto a los antibióticos, de manera que puede prevenirse la inducción de resistencias bacterianas; la tasa de curación es de alrededor del 85%.

Pauta cuádruple:

- Asociación de un IBP o un antihistamínico H2 con la triple clásica.⁴

Asocia un IBP o un antihistamínico H2 con un compuesto de bismuto, tetraciclina y metronidazol, aunque los antibióticos pueden sustituirse por amoxicilina y claritromicina. Dura entre 7 a 14 días. La tasa de erradicación es del 97%. Tiene los mismos inconvenientes que la triple terapia pero incrementados por la inclusión de la nueva droga.

Pautas duales:

(Asociación de un IBP con un antibiótico o asociación de dos antibióticos)^{4,17}

Eran muy populares hace unos años; hoy en día están abandonadas, a pesar de ser bien toleradas, por su baja eficacia erradicadora, entre 50 y 80%, debido al rápido desarrollo de resistencia, pero algunos autores la recomiendan como elección para iniciar el tratamiento erradicador.² La combinación ranitidina-citrato de bismuto con claritromicina por 14 días es eficaz, con pocos efectos adversos y superior a otros tratamientos duales, por lo que puede utilizarse en pacientes alérgicos a la penicilina (es en realidad una pauta triple).

Factores que condicionan el éxito del tratamiento erradicador⁴

- ***La duración del tratamiento*** (algunos estudios europeos concluyen que son suficientes 7 días de tratamiento; no obstante, en los EUA se ha propuesto prolongar la duración hasta 10-14 días).

- **El grado de cumplimiento por parte del paciente** (al instruir al paciente sobre la forma e importancia de cumplir adecuadamente el tratamiento prescrito, en cuanto a duración, dosis y espaciamento, se logra aumentar el potencial efecto terapéutico de la pauta utilizada).
- **Las resistencias antimicrobianas.** Es importante conocer que, al escoger una de estas pautas terapéuticas, se debe cumplir con los siguientes criterios⁴:
 - Índices de erradicación superiores al 90%.
 - Efectos secundarios inferiores al 15%.
 - Fáciles de cumplir por el paciente.
 - Induzcan bajas tasas de resistencia antibiótica.
 - Corta duración (entre 7-10 días).
 - Bajo costo.

A la hora de evaluar la eficacia del tratamiento erradicador contra el HP, el médico debe diferenciar entre aclaramiento y erradicación²:

Definición de aclaramiento: Imposibilidad de descubrir al HP inmediatamente después de finalizar el tratamiento; se debe a que algunos fármacos sólo suprimen su crecimiento, no lo eliminan.

Definición de erradicación: Imposibilidad de descubrir al HP, al menos 4 semanas después de finalizar el tratamiento (Cuadros 4 y 5).

CONCLUSIONES

Según nuestro criterio, la pauta más eficaz en la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* es la combinación de un inhibidor de la bomba de protones, un compuesto de bismuto (subcitrato o subsalicilato) y dos antimicrobianos, con una duración de 7 días, pues se logra una tasa de erradicación cercana al 97%:

Omeprazol: 20 mg / día

+

Bismuto: 2 tabletas / 4 veces al día con las comidas y al acostarse

+

Metronidazol: 250 mg / 8 horas

y

Tetraciclina: 500 mg / 6 horas

o

Amoxicilina: 1 g / 12 horas

y

Clarithromicina: 500 mg / 12 horas

En nuestro país existen dificultades con el suministro sistemático de estos medicamentos; se comportan de manera más estable los antagonistas H₂, el metronidazol y la tetraciclina, los cuales, en combinación durante 10 días, pueden ofrecer tasas de erradicación entre el 80 y 90%, además de que esta pauta presenta menos efectos indeseables.

Cimetidina : 200 mg / D, A, C y 400 mg / al acostarse

o

Ranitidina : 150 mg / 12 horas

+

Metronidazol : 500 mg / 8 horas

+

Tetraciclina : 500 mg / 6 horas

A esta combinación se le puede asociar bismuto en las dosis recomendadas en el primer esquema.

Es necesario tener en cuenta que, en pacientes con úlcera gastroduodenal, después de culminar el tratamiento erradicador se debe continuar con un agente antisecretor durante 8 semanas.¹⁸⁻²⁰

ANEXO

CUADRO 1. DOSIS Y FRECUENCIA DE MEDICAMENTOS PARA ERRADICACION DE H. PYLORI.^{4,6}

MEDICAMENTOS	DOSIS Y FRECUENCIA
Amoxicilina	500 mg / 6 h ó 1 g /12 h
Clarithromicina	500 mg / 12 h
Metronidazol	500 mg / 8 h
Tetraciclina	500 mg / 6 h
Subcittrato de bismuto	120 mg /6 h
Cimetidina	200 mg / 6 h
Ranitidina	150 mg / 12 h
Omeprazol	20 mg / 12 h

CUADRO 2. INDICACIONES DE TRATAMIENTO ERRADICADOR DE LA INFECCION POR H. PYLORI.^{4,15}

- **Úlcera péptica (gástrica o duodenal) complicada o no, durante el episodio agudo.**
- **Paciente con antecedente demostrado de úlcera péptica (gástrica o duodenal).**
- **Linfoma gástrico <<tipo MALT>> en estadios precoces (E1).**
- **Pacientes gastrectomizados por cáncer gástrico con estómago residual.**

CUADRO 3. CRITERIOS DE NO ERRADICACION DEL HELICOBACTER PYLORI.⁶

- **Personas asintomáticas, aunque estén infectadas por la bacteria.**
- **Enfermedades extradigestivas que se han tratado de relacionar con esta infección.**
- **Dispepsia funcional no ulcerosa.**

CUADRO 4. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO ERRADICADOR.²

- **Erradicar la infección.**
- **Disminuir las tasas de recurrencia.**
- **Restablecer la integridad de la mucosa gastroduodenal**

CUADRO 5. BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO ERRADICADOR.²

- **Costo inferior al de la terapia convencional, aunque inicialmente suponga un gasto superior.**
- **Reduce el costo directo.**
- **Reduce el costo derivado de menor índice de consultas hospitalarias, ausentismo y mejoría en la calidad de vida.**
- **Acelera la cicatrización y la mejoría histológica.**

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Boixeda D, Martín de Argila C, Gisbert JP. Antecedentes históricos sobre las bacterias gástricas. En: Boixeda D, Gisbert JP, Martín de Argila C. Infección por *Helicobacter pylori* ¿Dónde está el límite? 1ª ed. Barcelona: Prous Science, 1996: 5-11.
2. Fernández VE, Padrón PN. *Helicobacter pylori* y enfermedad péptica ulcerosa. Rev Cub MGI 1998; 14(6): 619-27.
3. Cantón R, García AI, Baquero F, Rafael L. Aspectos microbiológicos de *Helicobacter pylori*. En: Boixeda D, Gisbert JP, Martín de Argila C. Infección por *Helicobacter pylori* ¿Dónde está el límite? 1ª ed Barcelona: Prous Science, 1996: 14-33.
4. Boixeda D, Martín de Argila C. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Inf Ter Sis Nac Salud 2000; 24(6): 141-46.
5. González C, Pascual M. *Helicobacter pylori*: Su importancia como problema de salud en la comunidad. Rev Cub MGI 1998; 14(6): 611-18.
6. Tratamiento de la úlcera péptica. Proyecto "Promoción del uso racional de los medicamentos", 1997; 3: 4,5,24-31.
7. Brizuela QRA, Fábregas RC, Angulo PO, Pérez LM, García GE. *Helicobacter pylori* y enfermedad ulcerosa. Rev Cub Med Milit 1999; 28(1): 5-8.
8. Lage CLM, Fabra RCE, Hano GOM. Frecuencia de *Helicobacter pylori* en pacientes geriátricos diagnosticados con úlcera duodenal y/o gastritis crónica. Trabajo de Terminación de Residencia en Gastroenterología. Santiago de Cuba: Hospital Clínico Quirúrgico, 1997.
9. Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, Hunt RH. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1992; 87: 1716-22.
10. Tandon R. Treatment of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. Indian J Gastroenterol 2000; 19 (Suppl 1):37.
11. Pilotto A, Franceschi M, Costa MC, Di Mario F, Valerio G. *Helicobacter pylori* test-and-eradication strategy [letter]. Lancet 2000; 356(9242):1683-4.
12. ----. Asociación ranitidina y metronidazol en tratamiento de úlcera péptica. Rev Cub Med 1993; 32(1):
13. Sachs G, Shin JM, Munson K, Vagin O, Lambrecht N. The control of gastric acid and *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14(11):1383-1401.

14. Thomson AB. Are the Orally Administered Proton Pump Inhibitors Equivalent? A Comparison of Lansoprazole, Omeprazole, Pantoprazole, and Rabeprazole. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2(6):482-493.
15. Marshall BJ, Warren JB, Blincow ED. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; 2: 1437-42.
16. Wong BC, Chang FY, Abid S, Abbas Z, Lin BR. Triple therapy with clarithromycin, omeprazole, and amoxicillin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients in Asia and Africa. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(11):1529-35.
17. Okai T, Ohtsubo K, Sakai J, Watanabe H, Motoo Y. Does the depth of gastric ulceration influence a modified dual therapy with amoxicillin and lansoprazole for *Helicobacter pylori*-associated gastric ulcer? *Can J Gastroenterol* 2000; 14(9):761-6.
18. Seppala K, Kosunen TU, Nuutinen H, Sipponen P, Rautelin H. Cure of *Helicobacter pylori* infection after failed primary treatment: one-center results from 120 patients. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(9):929-34.
19. Joshi YK. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after eradication [In Process Citation]. *Indian J Gastroenterol* 2000; 19 (Suppl 1):37-8.
20. Quintero DM, Medero GI. Ulcera gastroduodenal y *Helicobacter pylori*. Comportamiento bajo diferentes esquemas de tratamiento. *Rev Cub Med* 1993; 32(1):