

INFORMACION TERAPEUTICA

del Sistema Nacional de Salud

Vol. 24–N.º 6-2000

Dirección Internet: <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>

SUMARIO

- Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*
- Estrategias para reducir los riesgos de la automedicación
- Nuevos principios activos
- Índice anual
- Informaciones de interés:
 - Nuevas indicaciones: 1^{er} semestre de 2000
 - Cisaprida: restricción de indicaciones e inclusión como Diagnóstico Hospitalario.
 - Espironolactona e insuficiencia cardíaca.

Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

Boixeda de Miquel D¹
Martín de Argila C²

RESUMEN

■ La infección por *Helicobacter pylori* desempeña un papel fundamental en el desarrollo de diversas enfermedades digestivas, especialmente en la enfermedad ulcerosa péptica en la que la erradicación de la infección ha logrado modificar de un modo sustancial su historia natural. Desde que se descubriera este microorganismo en 1982 se han ido sucediendo numerosas publicaciones en las que se han ido proponiendo diversas indicaciones en donde se debiera erradicar este microorganismo, distintas técnicas para realizar el diagnóstico de la infección y muy distintos y variados esquemas terapéuticos para erradicar *H. pylori*. Actualmente está claramente establecido que las indicaciones precisas en las que se debe realizar la erradicación de *H. pylori* son la enfermedad ulcerosa péptica duodenal o gástrica (activa o no), el linfoma gástrico tipo MALT y en los pacientes gastrectomizados por cáncer gástrico con estómago residual. El tratamiento de primera línea recomendado para tratar la infección en nuestro país supone la combinación de cualquier inhibidor de la bomba de protones junto a amoxicilina y claritromicina, sustituyendo la amoxicilina por metronidazol en caso de alergia a la primera.

PALABRAS CLAVE: *Helicobacter pylori*. Fármacos. Tratamiento.

ABSTRACT

■ *Helicobacter pylori* infection plays a crucial role in gastro-duodenal diseases, specially in peptic ulcer disease where the eradication of this bacteria has changed its natural history. Since the discovery of this microorganism in 1982, the indications of eradication, the diagnosis and the treatment of the infection has changed considerably. Nowadays, it is well established the recommendation of the eradication of *H. pylori* in all the gastric or duodenal ulcers, in MALT gastric lymphoma and in gastrectomized patients due to gastric cancer with residual stomach. The primary treatment regimens recommended for our country mean the combination of a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin. If there is allergy to penicillin, amoxicillin should be substituted by metronidazole.

KEY WORDS: *Helicobacter pylori*. Drugs. Treatment.

Inf Ter Sist Nac Salud 2000; 24: 141 - 146.

INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* es probablemente la infección más frecuente en el hombre, calculándose que aproximadamente el 50% de la

población mundial está infectada por esta bacteria. No obstante, tan sólo el 15% de las personas infectadas desarrolla una enfermedad en relación con esta infección (1). Hoy día se acepta que este microorganismo está relacionado con la gastritis crónica activa, la úlcera péptica (tanto gástrica como duodenal), el adenocarcinoma gástrico y el linfoma gástrico tipo MALT (tejido linfoide asociado a mucosas). Se ha postulado también su relación con la dispepsia funcional, la cardiopatía isquémica, algunas enfermedades dermatológicas (rosácea y

(1) Jefe de Unidad.

(2) Médico Adjunto.
Servicio de Gastroenterología. Hospital «Ramón y Cajal».
Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Madrid.

urticaria), el retraso del crecimiento en el niño, etc.; sin embargo, estas relaciones no están demostradas.

Todos los pacientes infectados por *H. pylori* presentan una gastritis histológica, la cual está presente también en el 95% de los pacientes con una úlcera duodenal y en el 80% de los pacientes con una úlcera gástrica (2). Se calcula que el 15% de los pacientes con una gastritis desarrollan una enfermedad ulcerosa a lo largo de su vida.

A través de diversos estudios epidemiológicos se conoce que prácticamente el 100% de las úlceras duodenal y el 70-80% de las úlceras gástricas están producidas por *H. pylori*. En el caso de la úlcera gástrica, si se excluye aquellas producidas por la ingesta de AINEs, el porcentaje es también cercano al 100% (2). Numerosas publicaciones han demostrado que la eliminación de esta bacteria se sigue de una más rápida cicatrización de la úlcera péptica que cuando se utiliza sólo terapia antisecretora gástrica. Así mismo, la erradicación da lugar a una importante disminución del número de recurrencias ulcerosas (generalmente inferior al 5%) y de complicaciones, modificándose la historia natural de la enfermedad ulcerosa péptica. La eliminación de la bacteria también se acompaña de la curación de la gastritis y de una drástica mejoría en la calidad de vida del paciente. Este último dato es importante si se tiene en cuenta que el 25% de los pacientes ulcerosos son incapaces de desarrollar una actividad laboral normal, obligándoles a veces a permanecer encamados durante períodos de tiempo variables (3). Por último, la erradicación de la infección por *H. pylori* en estos pacientes representa una importante disminución en los costes económicos cuando se compara con los tratamientos «clásicos» antisecretores gástricos.

La infección por *H. pylori* incrementa 9 veces el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma gástrico, como han demostrado diversos metaanálisis (4-6). En 1994, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer clasificó a *H. pylori* como agente carcinogénico de tipo-1, es decir con relación demostrada en dicho cáncer en humanos (7).

Por otro lado, la prevalencia de *H. pylori* es superior al 90% en los linfomas gástricos tipo MALT de bajo grado y su erradicación se acompaña de la regresión del tumor en estadios precoces (8).

¿EN QUÉ PACIENTES SE DEBE REALIZAR EL TRATAMIENTO ERRADICADOR DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*?

Desde el descubrimiento de *H. pylori* en 1983 se han ido realizando diversas reuniones de expertos en

la materia con la intención de unificar criterios en relación a los métodos diagnósticos a emplear, las indicaciones y el tipo de tratamiento a utilizar para erradicar esta infección.

En 1999 el Club Español para el estudio de *Helicobacter pylori* organizó una Conferencia de Consenso (9) con los objetivos de:

- Clarificar la utilización de los diferentes métodos diagnósticos de la infección,
- Establecer las indicaciones precisas de su diagnóstico y tratamiento, y
- Evaluar el tratamiento más adecuado para esta infección.

En dicho Consenso se aceptaron una serie de indicaciones de erradicación de la infección por *H. pylori* que se resumen en la Tabla I, manifestándose expresamente la *no indicación de erradicación* en:

- aquellas personas asintomáticas aunque estén infectadas por la bacteria,
- las enfermedades extradigestivas que se han tratado de relacionar con esta infección,
- la dispepsia funcional no ulcerosa,

ya que los datos existentes hasta el momento en la literatura no indican ningún beneficio de la erradicación en estos grupos de pacientes. En el caso del linfoma gástrico tipo MALT se estableció la conveniencia de realizar el tratamiento erradicador, pero éste y el seguimiento del paciente debería realizarse en centros especializados que puedan estudiar adecuadamente la extensión del linfoma y determinar la eliminación de la bacteria.

TABLA I

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO ERRADICADOR DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

<ul style="list-style-type: none"> • ÚLCERA PÉPTICA (GÁSTRICA O DUODENAL) COMPLICADA O NO DURANTE EL EPISODIO AGUDO.
<ul style="list-style-type: none"> • PACIENTE CON ANTECEDENTE DEMOSTRADO DE ÚLCERA PÉPTICA (GÁSTRICA O DUODENAL).
<ul style="list-style-type: none"> • LINFOMA GÁSTRICO «TIPO MALT» EN ESTADIOS PRECOCES (E₁).
<ul style="list-style-type: none"> • PACIENTES GASTRECTOMIZADOS POR CÁNCER GÁSTRICO CON ESTÓMAGO RESIDUAL.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*:

Tradicionalmente los métodos utilizados para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* se han dividido en *invasivos* y *no invasivos* en función de que precisen o no de la realización de una endoscopia para la toma de biopsias de la mucosa gástrica (Tabla II).

TABLA II

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*

<ul style="list-style-type: none"> • MÉTODOS DIRECTOS O INVASIVOS <ul style="list-style-type: none"> a) Histología. b) Cultivo. c) Prueba de la ureasa rápida. d) Tinción de Gram.
<ul style="list-style-type: none"> • MÉTODOS INDIRECTOS O NO INVASIVOS <ul style="list-style-type: none"> a) Prueba del aliento con urea marcada (C¹³ o C¹⁴). b) Serología en sangre. c) Detección de antígenos en heces.

Aunque cuando se realiza una endoscopia la prueba de referencia es el *examen histológico*, el diagnóstico suele realizarse mediante la prueba rápida de la ureasa dado su menor coste, junto a su buena sensibilidad y especificidad. El *cultivo* no suele emplearse de modo rutinario, restringiéndose su uso para la determinación de las resistencias antibióticas en los pacientes que persiste la infección tras sucesivos tratamientos y en investigación clínica.

La *prueba del aliento con urea marcada con C¹³ o C¹⁴* es la técnica más empleada y fiable para el control de la erradicación y para el diagnóstico inicial de la infección de aquellos pacientes que no precisen de la realización de una endoscopia. También en el diagnóstico inicial puede emplearse la *serología en sangre* mediante técnica de ELISA, si bien esta técnica tiene el inconveniente de que debe validarse previamente en cada zona y que no es útil para el control de la erradicación, pues se precisa un mínimo de 6 meses para que se produzca un descenso en el título de anticuerpos en sangre. Algo similar ocurre con los *test serológicos en heces*, que si bien son útiles para el diagnóstico inicial (especialmente en niños), tienen una alta incidencia de falsos positivos en los controles post-tratamiento (10).

En los pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H₂ de la histamina

(anti-H₂) a altas dosis, antibióticos o compuestos de bismuto, la concentración de bacterias puede estar muy disminuida dando lugar a falsos resultados negativos en las pruebas diagnósticas, por lo que en estos casos se recomienda aplazar la realización de la prueba diagnóstica un mínimo de 8 días en el caso de los antisecretores gástricos y preferiblemente un mes cuando se hayan empleado los otros medicamentos (11).

• ELECCIÓN DE LA PRUEBA DIAGNÓSTICA

En los pacientes en los que se diagnostica por endoscopia o estudio radiológico la presencia de una úlcera por primera vez, el diagnóstico de la posible infección por *H. pylori* deberá establecerse mediante la prueba rápida de la ureasa o la prueba del aliento con urea marcada, respectivamente. No obstante, en este último caso si no se dispone de la prueba del aliento puede establecerse el diagnóstico inicial mediante un test serológico tipo ELISA. Sin embargo, si el resultado de la prueba rápida de la ureasa o del estudio serológico es negativo deberá confirmarse el resultado con otra técnica diagnóstica, pudiéndose utilizar el examen histológico o la prueba del aliento con urea marcada. Si el resultado de esta segunda prueba fuera positivo, deberá instaurarse un tratamiento erradicador considerando al resultado de la primera prueba diagnóstica como un falso negativo. Si por el contrario persistiera la negatividad, el paciente deberá ser tratado con antisecretores gástricos y deberán estudiarse otras posibles causas de la úlcera péptica distintas a la infección por *H. pylori*.

En todos aquellos pacientes con una historia previa de enfermedad ulcerosa confirmada por endoscopia o radiología la infección por *H. pylori* se confirmará mediante un método no invasivo, a ser posible con la prueba del aliento con urea marcada.

PAUTAS DE TRATAMIENTO

Aunque *H. pylori* es sensible *in vitro* a una gran variedad de fármacos —antibióticos y no antibióticos— cuando éstos han sido aplicados en la clínica, muchos de ellos no han resultado eficaces en la erradicación. Así, desde el descubrimiento de esta bacteria se han empleado múltiples combinaciones de uno o más fármacos con resultados muy desiguales (12). Sin embargo, actualmente tan sólo 3 grupos de fármacos resultan ser realmente eficaces, utilizados en combinación, frente a *H. pylori* (Tabla III).

TABLA III
FÁRMACOS EFICACES EN LA ERRADICACIÓN DE
H. PYLORI

<ul style="list-style-type: none"> • INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES <ul style="list-style-type: none"> – Omeprazol. – Lansoprazol. – Pantoprazol.
<ul style="list-style-type: none"> • COMPUESTOS DE BISMUTO <ul style="list-style-type: none"> – Subsalicilato de bismuto. – Ranitidina-citrato de bismuto.
<ul style="list-style-type: none"> • ANTIBIÓTICOS <ul style="list-style-type: none"> – Amoxicilina. – Macrólidos: claritromicina. – Nitroimidazoles: metronidazol y tinidazol. – Tetraciclina.

Hoy día sólo se aceptan *pautas* que cumplan una serie de *criterios*:

1. Que logren índices de erradicación superiores al 90%.
2. Que los efectos secundarios sean inferiores al 5%.
3. Que sean fáciles de cumplimentar por el paciente.
4. Que induzcan bajas tasas de resistencia antibiótica.
5. Que sean de corta duración (entre 7-10 días)
6. Que sean de bajo coste.

Estas condiciones sólo las cumplen en la actualidad tres tipos de combinaciones: las denominadas **pautas triples**, basadas en la *combinación de dos antibióticos con un compuesto de bismuto* (triple «clásica») o *con un inhibidor de la bomba de protones (IBP)* (triple); y las **pautas cuádruples**, consistentes en la *asociación de un IBP con la triple clásica*. Recientemente se ha introducido una variante consistente en la asociación de la ranitidina-citrato de bismuto al que se asocia uno o dos antibióticos.

Los factores principales que condicionan el éxito de un tratamiento erradicador son la *duración del tratamiento*, las *resistencias antimicrobianas* y el *grado de cumplimentación por parte del paciente*. Con independencia de la pauta terapéutica elegida para tratar la infección, es muy importante dedicar un tiempo para *instruir al paciente* sobre la forma y la importancia de cumplimentar adecuadamente el tratamiento prescrito en cuanto a duración, dosis y espaciamiento; con todo ello se logra aumentar el potencial efecto terapéutico de la pauta utilizada. Un segundo factor son las resis-

tencias primarias a los antibióticos empleados, las cuales son muy frecuentes para el metronidazol (en nuestro país, aunque es variable según distintas zonas, pueden alcanzar el 40%) y algo menores para la claritromicina (en España alrededor del 9%), siendo excepcionales las resistencias a la amoxicilina y a la tetraciclina. En relación a la *duración del tratamiento* la mayoría de los estudios europeos concluyen que son suficientes *7 días* de tratamiento; no obstante en EEUU se ha propuesto prolongar la duración *hasta 10-14 días* (13,14).

La **TRIPLE TERAPIA «CLÁSICA»** consistente en un compuesto de bismuto, metronidazol y tetraciclina, esta última puede ser sustituida por amoxicilina, es una pauta de bajo coste y bien investigada, que sin embargo puede causar efectos secundarios, aunque en general son poco importantes y no son responsables de una falta de seguimiento del tratamiento por parte del paciente. La eficacia de erradicación obtenida con esta pauta es muy alta cuando las cepas son sensibles al metronidazol, pero cuando las cepas son resistentes las tasas de erradicación son más bajas (15). Esta pauta no debe emplearse a pesar de su bajo precio en nuestro país como pauta inicial debido a la alta tasa de cepas resistentes al metronidazol; además hay que tener en cuenta sus principales inconvenientes como son el elevado número de comprimidos que el paciente debe ingerir y la duración del tratamiento que debe prolongarse a dos semanas. La tasa de erradicación de esta pauta «clásica» es muy alta, cercana al 90% (15).

Por el contrario, las **PAUTAS TRIPLES** —que combinan un IBP y dos antibióticos (amoxicilina, claritromicina y/o metronidazol)— tienen la ventaja de una menor duración del tratamiento (7 días) y un bajo nivel de efectos secundarios, pero el inconveniente de que son poco efectivas en presencia de cepas resistentes a la claritromicina y que cuando fallan, las resistencias secundarias son muy frecuentes. En *nuestro país* la combinación más recomendada es la de un **IBP junto a amoxicilina y claritromicina**, que está considerada como la *pauta de primera línea* en la erradicación de *H. pylori*. La asociación de amoxicilina y metronidazol, ya sea dos o tres veces al día, es poco eficaz cuando las cepas son resistentes al metronidazol y la duración de la pauta es de 7 días; por ello en áreas de alta resistencia al metronidazol se recomienda prolongar el tratamiento de esta combinación a 14 días, si bien es preferible en estas zonas evitar esta asociación. Una nueva variante de pauta triple, que realmente no es una pauta triple en sentido estricto, es la que sustituye el IBP por ranitidina-citrato de bismuto. Esta última pauta obtiene una menor supresión ácida gástrica pero asocia el efecto antimicrobiano del bismuto a los antibióticos. Con esta pauta puede prevenirse la inducción de resistencias bacterianas cuando los tratamientos fracasan y la tasa de curación es

algo mayor en los pacientes con cepas resistentes a las obtenidas cuando se utiliza la combinación con IBP (16). Las tasas de curación con estas pautas en nuestro medio están en alrededor del 85% (17).

La denominada **PAUTA CUÁDRUPLE** combina un IBP con tetraciclina, metronidazol y un compuesto de bismuto, siendo la duración de la misma entre 7 y 14 días. Los antibióticos pueden ser sustituidos por amoxicilina y claritromicina, respectivamente. Con esta pauta se logran tasas de curación muy elevadas (superiores al 90%) (18,19).

Las **PAUTAS DUALES** combinando un IBP con un antibiótico, muy populares hasta hace pocos años, hoy en día *están abandonadas*, a pesar de ser bien toleradas, por su baja efectividad erradicadora. No obstante, la pauta combinando ranitidina-citrato de bismuto con claritromicina durante 14 días es efectiva y con pocos efectos secundarios y superior a otros tratamientos duales, por lo que puede utilizarse en pacientes alérgicos a la penicilina. Sin embargo, hay que hacer notar que esta pauta es en realidad una pauta triple pues combina tres fármacos, ranitidina, bismuto y claritromicina.

En la Tabla IV se exponen la composición, dosificación y duración de cada una de las pautas terapéuticas reseñadas.

ELECCIÓN DE LA PAUTA ERRADICADORA

La elección de la pauta a emplear inicialmente viene determinada por la prevalencia local en las resistencias antimicrobianas a metronidazol y claritromicina. Estas resistencias no sólo varían entre países sino también entre distintas zonas geográficas dentro de un mismo país. En España la tasa de resistencias a claritromicina

es inferior al 10%, mientras que la tasa de resistencia al metronidazol es muy elevada, por ello el tratamiento debe iniciarse con un *IBP más amoxicilina y claritromicina durante 7 días*. Si este tratamiento inicial falla debe instaurarse como tratamiento de «rescate» la pauta cuádruple. Si esta segunda terapia erradicadora falla, la recomendación habitual propuesta por las múltiples Reuniones de Consenso sobre el tema, es realizar un cultivo y antibiograma a fin de pautar un tercero e incluso un cuarto tratamiento de «rescate» para lograr tasas de erradicación próximas al 100%. Sin embargo, esta actitud no ha sido refrendada científicamente y en el mejor de los casos se logra erradicar un 50% de los pacientes aún no erradicados; además, la selección de los antibióticos es compleja aunque la tendencia general es evitar tratamientos que incluyan claritromicina o metronidazol si el paciente ya ha recibido dichos fármacos (20,21). Según la opinión de varios autores, entre las que nos incluimos, una alternativa válida en asistencia primaria y en pacientes con úlcera no complicada es evitar el empecinamiento terapéutico y esperar la introducción de nuevas pautas erradicadoras alternativas, siendo necesario en estos pacientes pautar un tratamiento antsecretor clásico de mantenimiento para evitar las recidivas ulcerosas.

En los pacientes alérgicos a la penicilina, la pauta inicial será la asociación de un IBP con metronidazol y claritromicina, pudiéndose utilizar también la combinación de ranitidina-citrato de bismuto con claritromicina.

En la Tabla V se resumen esquemáticamente la secuencia de elección de terapias erradicadoras de la infección por *Helicobacter pylori* recomendadas por la Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori* (9).

TABLA IV

PAUTAS ERRADICADORAS DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI* QUE HAN MOSTRADO SER EFICACES

DURACIÓN (DÍAS)		FÁRMACOS	
• Terapias incluyendo claritromicina			
7-10	IBP / 12 h	Claritromicina 500 mg / 12 h	Amoxicilina 1 g / 12 h
7-10	RCB 400 mg / 12 h	Claritromicina 500 mg / 12 h	Amoxicilina 1 g / 12 h
14	RCB 400 mg / 12 h	Claritromicina 500 mg / 12 h	
• Terapias incluyendo metronidazol (o tinidazol)			
14	Comp. de bismuto / 6 h	Metronidazol 400-500 mg / 6-8 h	Tetraciclina 500 mg / 6 h
7-10	IBP / 12 h	Metronidazol 400-500 mg / 6-8 h	Amoxicilina 500 mg / 6-8 h
4-7	IBP / 12 h	Metronidazol 400-500 mg / 6-8 h	Tetraciclina 500 mg / 6 h
• Terapias incluyendo claritromicina más metronidazol (o tinidazol)			
7	IBP / 12 h	Claritromicina 500 mg / 12 h	Metronidazol 400-500 mg / 12h
7	RCB 400 mg / 12 h	Claritromicina 500 mg / 12 h	Metronidazol 400-500 mg / 12h

RBC = Ranitidina-citrato de bismuto; **SBC** = Subcitrato de bismuto coloidal; **IBP** = Inhibidor de la bomba de protones.

TABLA V

**SECUENCIA EN LA ELECCIÓN DE LA PAUTA
ERRADICADORA DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI***
(Según la Conferencia Española de Consenso sobre la
infección por *Helicobacter pylori*)

<p>A) PAUTAS DE PRIMERA ELECCIÓN (recomendadas en España):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. IBP (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg) / 12 horas. Amoxicilina 1 g / 12 horas. Claritromicina 500 mg / 12 horas. 2. Ranitidina-citrato de bismuto 400 mg / 12 horas. Amoxicilina 1 g / 12 horas. Claritromicina 500 mg / 12 horas. – En caso de alergia a la penicilina, la amoxicilina será sustituida por metronidazol 500 mg / 12 horas. <p>La duración de todos estos tratamientos es de 7 días.</p>
<p>B) TRATAMIENTO DE «RESCATE» (en España):</p> <p>IBP (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg) / 12 horas. Subcitrato de bismuto 120 mg / 6 horas. Tetraciclina 500 mg / 6 horas. Metronidazol 500 mg / 8 horas.</p> <p>La duración de este tratamiento es de 7 días.</p>

BIBLIOGRAFÍA

1. Martín de Argila C, Boixeda D, Gisbert JP. Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori*. En: Infección por *Helicobacter pylori*. ¿Dónde está el límite? Prous Science, Barcelona 1996: 75-92
2. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HPN. The prevalence of *H. pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (Suppl.2): 59-69.
3. Sonnenberg A, Everhart JE. Health impact of peptic ulcer in the United States. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 614-620.
4. Forman D, Webb P, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Lancet* 1994; 343: 243-244.
5. Parsonnet J, Friedman GD, Wandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *New Engl J Med* 1991; 325: 1127-1131.
6. Nomura A, Stemmermann GN, Chyow P et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *New Engl J Med* 1991; 327: 1132-1136.
7. Infection with *Helicobacter pylori* in: IARC Working Group on the evaluation of carcinogenic risk to humans, schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 61, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1994: 177-240.
8. Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolf B et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995; 345: 1591-1594.
9. Sáinz R, Borda F, Domínguez E et al. Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Digest* 1999; 91: 777-784.
10. Trevisani L, Sartori S, Galvani F et al. Evaluation of a new enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in feces: A prospective pilot study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1830-1833.
11. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1998; 129: 545-550.
12. Chiba N, Hunt RH. Bismuth, metronidazole and tetracycline and acid suppression in *Helicobacter pylori* eradication: A meta-analysis. *Gut* 1996; 39 (Supl.2): A36-A37.
13. Lindt T, Veldhuyzen van Zanten SJO, Unge P et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: The MACH 1 study. *Helicobacter* 1996; 1: 138-144.
14. Laine L, Strada R, Trujillo M, Fukunaga K, Neil G. Randomized comparison of differing periods of twice-a-day triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 1029-1033.
15. Graham DY, Lew GM, Klein PD et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 705-708.
16. De Boer WA, Tytgat GNJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2000; 320: 31-34.
17. Calvet X, López Lorente M, Cubells M et al. Two weeks dual vs one week triple therapy for cure of *Helicobacter pylori* infection in primary care: A multicentre, randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 781-786.
18. Van der Hulst RWM, Keller JJ, Raws EAJ, Tytgat GNJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in humans: A review of the world literature. *Helicobacter* 1996; 1: 6-19.
19. Lee JM, Breslin NP, Hyde DK, Buckley MJ, O'Morain CA. Treatment options for *Helicobacter pylori* infection when proton pump inhibitor-based triple therapy fails in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 489-496.
20. Sierra E, Sicilia B, Revillo MJ et al. Alto índice de fracaso de un tercer intento de erradicación guiado por cultivo: Resultados preliminares de un estudio prospectivo. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 552.
21. Borody TJ, Shortis NP. Treatment of patients with failed eradication- a personal view. En: Hunt RH, Tytgat GN, eds. *Helicobacter pylori*: basic mechanisms to clinical cure 1996. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers 1996; 357-365.