

Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. ¿A quién tratar y con qué?

Dra. Margarita Dehesa-Violante*

* Jefa del Departamento de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

Correspondencia: Dra. Margarita Dehesa Violante. Ave. Cuauhtémoc No. 330. Col. Doctores. C.P. 06700. Tel: 5627-69-00. Ext. 1507 y 1508.

Recibido para publicación: 29 de septiembre de 2000.

RESUMEN. En la actualidad se considera que el *Helicobacter pylori* juega un papel importante en la génesis de la úlcera péptica tanto gástrica como duodenal. Cuando se demuestra su presencia en el antro gástrico de estos pacientes, deben de recibir tratamiento de erradicación. Otra indicación para dar tratamiento de erradicación son los pacientes con linfoma gástrico de tejido linfoide asociado a mucosa o maltoma o en aquellos en quienes se ha resecado un carcinoma gástrico por endoscopia. El tratamiento ideal es el que tiene un porcentaje de erradicación de más de 90%. Los más efectivos son los tratamientos triples. Un inhibidor de bomba de protones con dos antibióticos como claritromicina + amoxicilina. En México no recomendamos los esquemas con metronidazol porque las cepas son resistentes hasta en 70%. No se justifica tratar a pacientes con dispepsia no ulcerosa. Aún se siguen recomendando los esquemas de 14 días. Una buena alternativa es la combinación de ranitidina con citrato de bismuto con dos antibióticos. En el futuro es posible que contemos con una vacuna que erradique la infección y prevenga su aparición.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, erradicación, antibióticos.

A partir de la descripción de Marshall y Warren en 1983 acerca de la presencia de una bacteria en el estómago que en la actualidad conocemos como *Helicobacter pylori*, se ha originado un gran cambio en el concepto de la enfermedad ácido péptica, que ha motivado que algunos autores la consideren como una enfermedad infecciosa y que por lo tanto deberá ser tratada con antibióticos.¹

En la actualidad nadie pone en duda que esta bacteria es la causante de la gastritis tipo B o gastritis ambiental, la que se localiza con mucho más frecuencia en el antro del estómago. En general se acepta que esta bacteria se localiza únicamente donde existe mucosa gástrica, desde luego en el estómago, en el duodeno siempre y cuan-

SUMMARY. Actually is considered that *Helicobacter pylori* play a major role in the genesis of peptic ulcer. Like in the gastric and duodenal ulcer. When we demonstrate the presence of *Helicobacter pylori* in the gastric antrum of patients with ulcer they must receive eradication treatment. Another indication for eradication treatment are the patients with malt lymphoma or patients with endoscopic resection of gastric carcinoma. The ideal treatment is the therapy that eradicate 90% of the cases. The most effective are the triple therapies with one proton pump inhibitor with two antibiotics like amoxicillin plus clarithromycin. In Mexico the therapies with metronidazole are not recommended because we have high rates of resistance to this drug 70%. Is not justified to treat patients with non ulcer dyspepsia. We still recommended the schemes of 14 days. A good alternative is the combination of ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics. Is possible that in the future we can have a vaccine to eradicate and to prevent the infection.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, antibiotics.

do exista metaplasia gástrica, en el esófago cuando se tiene metaplasia de mucosa gástrica como en el esófago de Barrett, o bien, cuando existe mucosa gástrica ectópica como en un divertículo de Meckel e incluso se ha descrito en el colon siempre y cuando exista mucosa gástrica.²

En lo que se refiere a su epidemiología, se menciona que la infección por esta bacteria es la infección crónica más frecuente en el ser humano, la cual varía dependiendo de las condiciones socioeconómicas, por lo que en los países en vías de desarrollo la frecuencia de esta infección puede ser hasta de 90%, como se ha descrito en algunos países africanos. En la población caucásica que vive en los Estados Unidos, la frecuencia de infec-

ción es aproximadamente de 30%, en cambio en la población hispana que vive en el área de Los Ángeles, la frecuencia es de 75% y en la población negra es de 50%. En nuestro país es del 75%.^{3,4}

En base a lo anterior podemos decir que la mayoría de los sujetos infectados presenta una infección que no se manifiesta clínicamente y solamente un número reducido de pacientes va a tener síntomas, lo que estará relacionado básicamente con la enfermedad asociada a la infección por esta bacteria, y que dependerá de factores tanto del huésped como de los diversos mecanismos de virulencia del *H. pylori* que se tratarán en otra sección de este suplemento.⁵

La presencia de *Helicobacter* en la mucosa gástrica se ha relacionado con diversas enfermedades. En los pacientes con úlcera duodenal se ha encontrado la bacteria en el antro gástrico en casi el 100% de ellos, en los enfermos con úlcera gástrica se ha encontrado en 50 a 70%, porque un buen número de úlceras gástricas son secundarias a la ingesta crónica de antiinflamatorios no esteroideos.⁶

Además se ha encontrado la presencia de esta bacteria en un tipo especial de gastritis que es la denominada gastritis crónica folicular,⁷ la que desde el punto de vista histopatológico se caracteriza por la presencia de agregados linfoides y que para algunos autores puede preceder a un tipo especial de linfoma denominado linfoma extraganglionar de células B de zona marginal tipo maltoma, (acrónimo en inglés que significa tumor de tejido linfoide asociado a mucosa). En estos tumores también se ha encontrado la bacteria.⁸

También se ha relacionado la presencia de la bacteria con el desarrollo de carcinoma gástrico sobre todo el de la variedad intestinal. Se ha supuesto que adquirir la infección en edades tempranas de la vida permite que a través del tiempo haya una evolución de gastritis crónica superficial, atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia, y finalmente el desarrollo de carcinoma; para que esto suceda deben de pasar muchos años y seguramente tienen que participar muchos otros factores para que finalmente se llegue a la aparición de cáncer.⁹

Además se ha relacionado la presencia del *Helicobacter* con la dispepsia no ulcerosa en la cual los pacientes tienen síntomas sugestivos de úlcera pero no la tienen.¹⁰

Como se puede concluir con lo expuesto previamente, la mayoría de los sujetos infectados es asintomática, pero la bacteria puede estar relacionada con diversas patologías gástricas, por lo que existe mucha confusión en la literatura acerca de qué pacientes deben de recibir tratamiento de erradicación, con qué y por cuánto tiempo. Por este motivo se han efectuado varias reuniones

de consenso, tanto a nivel nacional como internacional para tratar de aclarar estas dudas y establecer lineamientos tanto de diagnóstico como de tratamiento.^{11,12}

Internacionalmente se acepta que el tratamiento ideal sería aquel que curara a más de 90% de los sujetos infectados, con efectos colaterales graves menores de 5%, y con resistencia secundaria en la minoría de los casos.

De acuerdo a las diferentes reuniones de consenso se ha llegado a las siguientes conclusiones:

¿A QUIÉN TRATAR?

Personas asintomáticas o sintomáticas con *Helicobacter pylori* positivo, ya sea por serología o prueba de aliento con antecedentes o evidencia de úlcera péptica o gastritis folicular demostrada por radiología, endoscopia o histología.

Pacientes sintomáticos con úlcera duodenal demostrada, ya sea inicial o recurrente o en los casos de hemorragia una vez que esta se ha controlado.

Pacientes con úlcera gástrica inicial o recurrente, y en los casos de hemorragia una vez que ésta se ha controlado, siempre y cuando se haya descartado neoplasia por medio de estudio histológico.

Pacientes con linfoma gástrico de tipo linfoide asociado a mucosa de tipo B de zona marginal (MALTO-MA), con vigilancia oncológica estricta y que esté confinado a la mucosa gástrica.

Pacientes a quienes se les ha resecado un carcinoma gástrico incipiente.

NO SE RECOMIENDA TRATAR

Pacientes con sintomatología de enfermedad ácido péptica en ausencia de lesión demostrada (dispepsia no ulcerosa).

Pacientes con tratamiento prolongado a base de inhibidores de bomba de protones.

Personas sintomáticas con *Hp* positivo por serología o prueba de aliento con familiares *H. pylori* positivo o con antecedentes familiares de cáncer gástrico.

No hay evidencia actual que justifique la erradicación en pacientes que reciben o van a recibir antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

En aquellos pacientes en quienes no está indicado el tratamiento de erradicación tampoco está indicado investigar si están infectados.¹²

¿CON QUÉ TRATAR?

Helicobacter pylori es una bacteria Gramm negativa por lo tanto el uso de agentes antimicrobianos es esencial

para curar la infección. Los agentes antimicrobianos que se han utilizado en la terapéutica para *Hp* que tienen un efecto sistémico definitivo incluyen: amoxicilina, claritromicina, metronidazol y tetraciclinas. Se ha utilizado azitromicina pero no es tan efectiva como la claritromicina o metronidazol, por lo que no se recomienda. Existen agentes antimicrobianos que actúan en forma tópica dentro de la luz del estómago e incluyen sales de bismuto y furazolidona.¹³

Los índices de erradicación son inaceptablemente bajos cuando se utiliza un solo antibiótico, por lo que en la actualidad definitivamente no se recomiendan, las que se han denominado terapias dobles. Los esquemas que combinan dos antibióticos son los que dan mejores índices de erradicación y en general se recomiendan por 14 días. En Europa existe la tendencia a utilizar esquemas de siete días, pero los estudios realizados en Estados Unidos, Europa y en estudios realizados por nosotros se demuestra que los esquemas de 14 días son superiores a los de 7 o 10 días. Por lo que hasta el momento se siguen recomendando los esquemas de 14 días.¹⁴

Las dosis de antimicrobianos que se recomiendan son las siguientes:

Amoxicilina 2 g/día en dosis divididas.

Claritromicina 500 mg dos o tres veces al día.

Metronidazol 1 a 1.5 g/día en dosis divididas.

Tetraciclinas 500 mg cuatro veces al día.

Subsalicilato de Bismuto dos tabletas (524 mg) cuatro veces al día.

Ranitidina bismutada 1 tableta (150 mg de ranitidina y 250 mg de citrato de bismuto) dos veces al día.

Furazolidona 100 mg tres veces al día.

Una de las indicaciones para dar tratamiento de erradicación, como ya mencioné previamente, es la úlcera ya sea duodenal o gástrica asociada a *Hp*.

En una revisión de 19 publicaciones se concluye que aquellos pacientes que se curaron de la infección por *Hp* comparados con los que tuvieron recurrencia fue de 4% vs 59% en la úlcera gástrica, y 6% vs 67% en la úlcera duodenal.¹⁵

Las recomendaciones de tratamiento de los diferentes consensos son:

Un inhibidor de bomba de protones dos dosis diarias por dos semanas y después una dosis diaria por dos semanas más, o bien, un bloqueador de receptores H2 al doble de la dosis habitual por dos semanas y después dar la dosis habitual por dos semanas más, asociando una combinación de los siguientes antimicrobianos por dos semanas:

Claritromicina 500 mg dos veces al día + amoxicilina 1 g dos veces al día o 500 mg cuatro veces al día o tetraciclinas cuatro veces al día.

Se puede utilizar además subcitrato de bismuto una tableta de 110 mg cuatro veces al día o subsalicilato de bismuto dos tabletas cuatro veces al día.

En México contamos con cuatro inhibidores de bomba de protones que son omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol y rabeprazol, se puede utilizar cualquiera ya que no parece existir ninguna diferencia en cuanto a su efectividad dentro de los esquemas de erradicación.

En cuanto a los bloqueadores de receptores H2 el que más se ha utilizado es la ranitidina.

Si el paciente tiene úlcera gástrica debería de continuarse el tratamiento con inhibidor de bomba de protones o con bloqueadores de receptores H2 a la dosis habitual hasta completar 8 semanas de tratamiento.¹²

Los factores que deben de considerarse para seleccionar la combinación de antimicrobianos incluyen: el índice de efectividad para curar la infección, la duración de la terapéutica y los efectos colaterales así como el costo de los medicamentos. Hay que tomar en cuenta también la resistencia a los antimicrobianos en una determinada población. La terapéutica menos cara es la que cura la infección.¹⁶

En nuestro hospital efectuamos un trabajo para investigar el porcentaje de erradicación de *Hp* en pacientes con úlcera duodenal activa demostrada por endoscopia en quienes se demostró la presencia de la bacteria por medio de cultivo, estudio histológico, prueba de aliento con urea marcada con C14 y prueba de ureasa rápida. Los esquemas que se utilizaron fueron; un grupo recibió pantoprazol 40 mg dos veces al día en combinación con claritromicina 500 mg tres veces al día y amoxicilina 1 g dos veces al día (esquema triple PAC), o bien pantoprazol en combinación con claritromicina y placebo (esquema doble PC), durante 14 días.¹⁷

Con objeto de asegurar la cicatrización completa de la úlcera, los pacientes recibieron dos semanas más de pantoprazol 40 mg una vez al día. La prueba de aliento con urea marcada con C14 fue el criterio principal para determinar el índice de erradicación, se consideró negativo cuando el resultado fue menor de 150 desintegraciones por minuto (DPM). En todos los pacientes se realizaron cultivos y pruebas de sensibilidad a antimicrobianos (E-test), así como estudio histológico.

En el análisis protocolo correcto (n= 66) los índices de erradicación fueron PAC 93.5% vs PC 54.3% (p< 0.001); 76% de las cepas de *Hp* fueron resistentes a metronidazol. En este estudio la triple terapia (PAC) demostró ser superior a la doble (PC) para la erradicación de *H. pylori* en pacientes mexicanos con úlcera duodenal activa.

En otro estudio efectuado por nosotros, quisimos comparar tres esquemas diferentes de tratamiento en pacientes que tuvieran úlcera péptica, ya sea duodenal o gástrica o dispepsia no ulcerosa demostrada por estudio endoscópico y la presencia de infección por *H. pylori*.¹⁸

En este estudio que incluyó 167 pacientes utilizamos tres esquemas diferentes de tratamiento durante siete días uno incluyó pantoprazol amoxicilina y claritromicina (PAC), a las mismas dosis descritas previamente pero sólo durante siete días, en otro utilizamos pantoprazol + claritromicina + metronidazol (PCM) y el otro esquema incluyó pantoprazol + amoxicilina + metronidazol (PAM). Los pacientes que tenían úlcera duodenal continuaron con pantoprazol por tres semanas más y los que tenían úlcera gástrica por siete semanas más. Se utilizó la misma metodología que en el estudio previo.

Se corroboró nuevamente la resistencia a metronidazol solo y a metronidazol + claritromicina de 16.8%. La resistencia total a metronidazol fue del 70.3%, los porcentajes de erradicación fueron con PAC 81.2%, con PCM 66% y con PAM 48%, en 153 pacientes con protocolo correcto. Cuando analizamos solamente a los pacientes con úlcera péptica encontramos que 94% erradicó con PAC 64%, con PCM y con PAM 58%.

Las conclusiones de este estudio fueron: nuevamente se demuestra la alta resistencia de las cepas mexicanas a metronidazol con un bajo porcentaje de erradicación cuando se incluye este antibiótico en los esquemas de tratamiento (66% y 48%), por lo que no se recomienda su uso en nuestro país.

A nivel mundial se han encontrado cepas resistentes a metronidazol claritromicina, tetraciclinas y amoxicilina, aunque las resistencias a tetraciclinas y amoxicilina son raras y como ya mencionamos hay muchas más cepas resistentes a metronidazol que a claritromicina ya que el metronidazol se utiliza en forma indiscriminada en un buen número de países. No se ha encontrado resistencia a subsalicilato o subcitrato de bismuto.¹⁹

Deberán tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones:

Debe considerarse la posibilidad de resistencia a los antimicrobianos cuando no hay curación con una terapia combinada por 14 días.

La combinación de antibióticos no debe repetirse después de haber tenido falla al tratamiento a menos que se demuestre sensibilidad *in vitro* a determinados agentes.

Se debe de determinar la sensibilidad a los antimicrobianos cuando ha fallado un esquema que incluye metronidazol y claritromicina.

Los pacientes que reciben tratamiento con subsalicilato de bismuto reciben al menos 2 g de salicilatos con la dosis habitual de 8 tabletas por día, por lo tanto debe disminuirse el uso de aspirinas u otros salicilatos mientras reciban este tratamiento.

No debe sustituirse la amoxicilina por ampicilina, la tetraciclina por doxiciclina y la claritromicina por azitromicina.

Es muy importante que el paciente comprenda la importancia de la terapéutica para que se apegue a ella, porque aquellos que consumen más del 60% del tratamiento tienen un porcentaje de erradicación mayor.

FALLA AL TRATAMIENTO

No es tan raro que exista una falla a los esquemas de tratamiento. Idealmente un segundo esquema de tratamiento se debe de basar en los resultados de susceptibilidad a los antimicrobianos, sin embargo, esto no se tiene accesible en la mayoría de nuestros servicios y es poco práctico.

En nuestro país, como ya mencionamos, no deben utilizarse los esquemas que incluyen metronidazol. En caso de falla con un inhibidor de bomba + amoxicilina + claritromicina se recomienda una terapia cuádruple que incluye un inhibidor de bomba de protones + subsalicilato de bismuto + tetraciclinas + claritromicina.²⁰

Los tratamientos más efectivos incluyen preparaciones de bismuto o drogas antisecretoras (inhibidores de bomba de protones o antagonistas de receptores H2) más dos antibióticos administrados durante 14 días.

No se recomiendan las terapias dobles. Las terapias triples son más efectivas para erradicar *H. pylori* y generan menos cepas resistentes. Se recomienda comprobar erradicación cuatro semanas después de terminar el tratamiento y se puede hacer con una prueba de aliento con urea marcada con C3 o C14.²¹ Debe de tomarse muy en cuenta la resistencia a los antimicrobianos antes de elegir los esquemas terapéuticos y como ya mencioné en nuestro país no se deben de utilizar esquemas que incluyan metronidazol. Es muy importante el apego del paciente al tratamiento. Cuando hay falla al tratamiento no se deben de repetir los mismos esquemas.

Otra alternativa es la combinación de ranitidina con citrato de bismuto pero con dos antibióticos como pueden ser claritromicina + amoxicilina, puesto que cuando se utiliza un solo antibiótico como puede ser claritromicina no se alcanzan los índices ideales de cicatrización.²²

Un grupo motivo de mucha discusión ha sido el de los pacientes con dispepsia no ulcerosa, en los que se ha

supuesto que el *H. pylori* puede jugar algún papel en los síntomas de estos enfermos, sin embargo y en base a estudios recientes bien controlados se concluye que estos pacientes no se benefician cuando se erradica la bacteria y por lo tanto no está justificado tratarlos.^{23,24}

Tendrán que explorarse en un futuro otras alternativas que pudieran modificar los procesos metabólicos de la bacteria ya que seguramente las resistencias a los antimicrobianos seguirán en aumento.

Otros antimicrobianos a probar en estudios controlados serían azitromicina, roxitromicina y ributín en combinación con otros antimicrobianos, inhibidores de bomba de protones y/o protectores de la mucosa gástrica.

Uno de los problemas al que nos enfrentamos una vez que hemos erradicado la bacteria son las reinfecciones, que en ocasiones pueden corresponder a recrudescencia de una infección que no se trató adecuadamente. En general se acepta que el porcentaje de reinfección es de aproximadamente 8-3% por año, en países desarrollados lo que llevará también a la reaparición de la úlcera, aunque en ocasiones la úlcera puede reaparece sin que haya reinfección por *Helicobacter pylori*.²⁵⁻²⁸ En países en vías de desarrollo como Chile en donde la prevalencia de la infección es muy alta, se ha encontrado un porcentaje de reinfección de 8% el primer año, 11% el segundo año y 13% el tercer año.²⁹ En un estudio efectuado por nosotros, en el que se realizaron pruebas de aliento con urea marcada con C14 cada tres meses y endoscopia en caso de que fuera positiva, encontramos un porcentaje de recurrencia del 13% por año y de recidiva de la úlcera de un 3.5% por año.³⁰

Actualmente se trabaja intensamente en la creación de una vacuna que prevenga y cure la infección. El reto más importante para la creación de la vacuna es el mismo que se tiene para todas las vacunas que se administran por vía oral, no se ha desarrollado un adyuvante confiable. Se ha utilizado la subunidad B de la toxina colérica, sin embargo, parece que no funciona a nivel mucoso y los preparados comerciales tienen pequeñas cantidades de subunidad A, en estudios recientes se ha estudiado la toxina termolábil de *Escherichia coli* con algún éxito.³¹

Es posible que en un futuro no muy lejano contemos con una vacuna segura y eficaz para su uso en seres humanos.

Con base a lo que se ha mencionado podemos concluir lo siguiente:

El mejor esquema para erradicar *Helicobacter pylori* en nuestro medio es la combinación de un inhibidor de bomba de protones + amoxicilina + claritromicina durante 14 días.

Una buena alternativa puede ser la combinación de ranitidina con citrato de bismuto con dos antibióticos que pueden ser nuevamente claritromicina + amoxicilina al menos durante siete días.

Definitivamente no debemos utilizar metronidazol en los esquemas de erradicación.

No se deben tratar a pacientes con dispepsia no ulcerosa.

Es posible que en un futuro contemos con una vacuna que prevenga y cure la infección.

REFERENCIAS

- Walsh JH, Peterson WL. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 984-991.
- Dehesa M. Importancia clínica del *Helicobacter pylori*. *Temas de Medicina Interna. Gastroenterología* 1994; 2: 575-592.
- Dehesa M, Dooley CP, Cohen H et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic hispanics. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1128-1131.
- Torres J, Leal Herrera Y, Pérez-Pérez G et al. A community based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis* 1998; 178: 1089-1094.
- Marshall DG, Dundon WG, Beesly SM, Smyth CJ. *Helicobacter pylori* a conundrum of genetic diversity. *Microbiology* 1998; 144: 2925-2939.
- Graham DY, Go MF. *Helicobacter pylori* current status. *Gastroenterology* 1993; 105: 279-282.
- Eidt S, Stoolte M. Prevalence of follicles and aggregates in *Helicobacter pylori* gastritis in antral and body mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46: 832-835.
- Thiede C, Morgner A, Alpen B et al. What role does *Helicobacter pylori* eradication play in gastric malt and gastric malt lymphoma. *Gastroenterology* 1997; 113: S61-S64.
- Komoto K, Haruma K, Kamada T et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric neoplasia correlation with histological gastritis and tumor histology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1271-1276.
- Dehesa M. Respuesta clínica a la erradicación del *Helicobacter pylori* (HP), en la dispepsia no ulcerosa. *Rev Gastroenterol Mex* 1998; 63(supl 3): 99.
- NIH Consensus development panel. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272: 65-69.
- Dehesa M, Robles G, Aguirre J et al. Consenso Mexicano sobre *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 1997; 62: 41-45.
- Michlke S, Graham DY. Antimicrobial therapy of peptic ulcer. *Internat J Antimicrob Agents* 1997; 8: 171-178.
- Graham DY, de Boer WA, Tytgat GN. Choosing the best anti *Helicobacter pylori* therapy: effect of antimicrobial resistance. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1072-1076.
- Hopkins RJ, Girardi LS, Turney FA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996; 110: 1244-1252.
- Megraud F. Epidemiology and mechanism of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998; 115: 1278-1282.
- Dehesa M, Larisch J, Dobildox M et al. Comparación de dos esquemas basados en pantoprazol para erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal activa. *Rev Gastroenterol Mex* 1998; 63: 66-71.
- Dehesa M, Larisch J, Di Silvio M et al. Comparison of three seven days pantoprazole based *Helicobacter pylori* eradication schemes in a Mexican population with high metronidazole resistant *Hp* strains. *Gastroenterology* 1998; 114 (Part 2): A99,G0405.

19. Perri F, Festa V, Andrulli A. Treatment of antibiotic resistant *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med* 1998; 339: 53.
20. Van derHulst RW, van der Ende A, Homan A et al. Influence of metronidazole resistance on efficacy of quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 1998; 42: 166-169.
21. Dehesa M. Métodos de diagnóstico en infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 1993; 58: 87-95.
22. Riicciardiello L, Cannizaro O, Dangelo A et al. Efficacy and safety of three 7-day *Helicobacter pylori* eradication regimens containing ranitidine bismuth citrate. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 533-537.
23. Blum AL, Talley NJ, O'aMorain C et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with non ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1875-1881.
24. Talley NJ, Ballard ED, Fennertey MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999; 341: 1106-1111.
25. Chen TS, Chang FY, Lee SD, Lee SC. Recurrence of *H. pylori* and dyspeptic symptoms after successful eradication in patients cured of duodenal ulcer disease. *Hepato-gastroenterology* 1999; 46: 252-256
26. Martino G, Paoletti M, Marcheggiano A et al. Duodenal ulcer relapse is not always associated with recurrence of *H. pylori* infection: a prospective three year follow-up study. *Helicobacter* 1999; 4: 213-217.
27. Michlke S, Lehn N, Meining A et al. *Helicobacter pylori* reinfection is rare in peptic ulcer patients cured by antimicrobial therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1161-1163.
28. Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1409-1415.
29. Rollan A, Giancaspero R, Fuster F et al. The long-term reinfection rate and the course of duodenal ulcer disease after eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 50-56.
30. Cárdenas R, Dehesa M, Torres J et al. Recurrencia de la infección por *Helicobacter pylori* y de la enfermedad ulcerosa después de la erradicación exitosa con triple terapia. Estudio prospectivo a un año. *Rev Gastroenterol Mex* 1999; 64 (NE): 41.
31. Czinn SJ. What is the role for vaccination in *Helicobacter pylori*? *Gastroenterology* 1997; 113: S149-S153.