

Comparación de dos esquemas basados en pantoprazol para erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal activa

Dra. Margarita Dehesa,* Dr. Jimmy Larisch,* Dr. Miguel Dibildox,** Dra. Beatriz Vega,*** Dr. Mauricio Di Silvio,**,***** Dra. Leticia Rodríguez,*** Dra. Margarita Camorlinga,**** Dr. Ignacio Almaguer,** Dr. Ector Ramírez-Barba,***** Dr. Javier Torres****

* Hospital Especialidades, Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI IMSS. ** Investigación Clínica, BYK Gulden México. *** Centro Médico del Sureste, IMSS. **** Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas CMN Siglo XXI, IMSS. Hospital de Pediatría. ***** Universidad de Guanajuato, Facultad de Medicina, Unidad de Investigación. ***** Universidad Andhuac. Escuela de Medicina, Departamento de Medicina y Cirugía Experimental. Correspondencia: Dra. Margarita Dehesa, Altadena No. 50 Col. Nápoles. México 03810., D.F. Fax 52 (5)682-4065.

RESUMEN Objetivo: Comparar la eficacia y tolerabilidad de una terapia triple contra una doble basadas en pantoprazol para erradicar *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en pacientes mexicanos con úlcera duodenal activa. **Antecedentes:** El tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica ha sido revolucionada con el hecho de que *H. pylori* generalmente induce gastritis crónica y se asocia con enfermedad ulcerosa péptica y la curación de la infección previene la recaída de la úlcera. **Material y métodos:** 74 pacientes *H. pylori* positivos con diagnóstico de úlcera duodenal activa recibieron ya sea 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. Con el fin de asegurar la completa cicatrización de la úlcera, todos los pacientes recibieron 2 semanas adicionales de pantoprazol 40 mg una vez al día. La prueba de aliento con urea marcada con ^{14}C fue el criterio principal para determinar el índice de erradicación con < 150 desintegraciones por minuto (DPM) para considerar a un paciente erradicado. En todos los pacientes se realizaron cultivos y pruebas de susceptibilidad a antibióticos (E-test) así como estudio histológico. **Resultados:** En el análisis protocolo correcto ($n = 66$) los índices de erradicación fueron: PAC 93.5% vs PC 54.3% ($p < 0.001$); el 76% de cepas de *H. pylori* fueron resistentes al metronidazol. La tolerancia y apego al tratamiento fue excelente en ambos grupos. **Conclusiones:** La triple terapia (PAC) demostró ser superior a la doble (PC) para la erradicación de *H. pylori* en pacientes mexicanos con úlcera duodenal activa.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, úlcera duodenal, pantoprazol, prueba de aliento, inhibidor de la bomba de protones.

SUMMARY Objective: To compare the efficacy and tolerability of a triple vs dual pantoprazole based therapy to eradicate *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in mexican patients with florid duodenal ulcer. **Background:** The treatment of peptic ulcer disease was revolutionized by the fact that *H. pylori* generally induces chronic gastritis and peptic ulcer disease and that the cure of the infection prevents ulcer relapses. **Material and methods:** 74 *H. pylori* positive patients with florid duodenal ulcer were randomized to receive either pantoprazole 40 mg bid in combination with clarithromycin 500 mg tid and amoxicillin 1 g bid (triple regimen PAC) or pantoprazole in combination with clarithromycin and placebo (dual regimen PC) during 14 days. To ensure complete ulcer healing all patients received an additional 2 weeks treatment with pantoprazole 40 mg od. ^{14}C Urea Breath test (UBT) was the main criteria used to determine eradication rate with < 150 desintegrations per minute (DPM) to consider a patient eradicated. In all patients culture, antibiotic susceptibility (E-test) and histology were performed. **Results:** In the per protocol analysis ($n = 66$) the eradication rate was: PAC 93.5% vs PC 54.3% ($p < 0.001$). 76% of *H. pylori* strains were resistant to metronidazole. Tolerance and compliance were excellent in both groups. **Conclusions:** Triple therapy (PAC) was shown to be superior to dual therapy (PC) for *H. pylori* eradication in mexican patients with florid duodenal ulcer.

Key words: *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, pantoprazole, breath test, proton pump inhibitors.

Investigación parcialmente patrocinada por Byk Gulden de México, S.A.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente 90-95% de las úlceras duodenales, están asociadas a la infección por *Helicobacter pylori* (*Hp*).¹ La infección crónica de la mucosa gástrica por esta bacteria, induce recurrencia de la enfermedad ulcerosa hasta en un 90% durante el primer año de cicatrizada. La erradicación de la bacteria, está asociada a una disminución considerable de la recurrencia de las úlceras por lo que, tanto el Consenso de los Institutos Nacionales de Salud en los Estados Unidos (NIH),² como el Consenso Mexicano del Grupo de Estudio del *Helicobacter pylori*,³ han recomendado erradicar la bacteria en todos los pacientes con úlcera duodenal en presencia de *Hp*, con un Inhibidor de la Bomba de Protones (IBPs) más dos antibióticos, por un periodo de 14 días.^{4,5}

Las publicaciones sobre esquemas de erradicación del *Hp*, se han incrementado notablemente en los últimos meses, sin embargo a pesar de las recomendaciones hechas por diferentes consensos, no ha sido posible definir los esquemas óptimos de tratamiento, tanto en relación a la combinación de antimicrobianos como también a la duración de los mismos.⁶

En México, existen muy pocos datos confiables en relación a la erradicación de la bacteria y a las características de la misma.^{7,8} Por informes preliminares, se sabe que la resistencia de cepas mexicanas al metronidazol podría ser similar a la reportada en otros países en vías de desarrollo. Existe controversia entre la trascendencia de la resistencia al metronidazol y un comportamiento biológico diferente de las cepas resistentes, por lo cual, se hace necesario realizar estudios controlados en México, que permitan conocer la incidencia de susceptibilidad de las cepas mexicanas a los diferentes antibióticos empleados, incluyendo al metronidazol.

El uso de antiseoretos en la terapia de erradicación,⁹ es necesaria porque elevan y mantienen el pH intragástrico en un nivel óptimo, haciendo propicio el medio gástrico para que los antibióticos ejerzan su efecto antimicrobiano. Por otro lado, aceleran el proceso de cicatrización de la lesión ulcerosa y alivian los síntomas, mejorando muy probablemente la tolerancia gástrica a los antibióticos utilizados a altas dosis y por periodos prolongados (hasta 2 semanas). En términos generales, los IBPs, han demostrado más consistencia y eficacia en la erradicación de *Hp* que los antagonistas H₂.^{10,11} La asociación de IBPs y

antibióticos, muestran *in vivo* una sinergia de gran importancia clínica.

Tomando en consideración una posible alta resistencia de las cepas mexicanas al metronidazol (MET) decidimos eliminarlo *a priori*, de los esquemas propuestos, y comparar el esquema doble (1 IBP + 1 antibiótico) contra uno triple (1 IBP + 2 antibióticos), ambos basados en pantoprazol (PANTO), como IBP, el cual ha demostrado ser eficaz en la cicatrización de la úlcera duodenal¹² y en la erradicación del *Hp* cuando se asocia a antibióticos¹³.

En términos generales, la asociación de claritromicina (CLA)¹⁴ a un IBP ha demostrado mejores índices de erradicación que un IBP más amoxicilina (AMO), razón por la cual, la primera fue elegida para el tratamiento doble.^{15,16}

La prueba de aliento (PA) con urea marcada (con ¹³C ó ¹⁴C), se ha convertido en la prueba de elección para evaluar la infección por *Hp* por ser no-invasiva y reproducible, además de fácilmente realizable.^{17,18}

PACIENTES Y MÉTODOS

Objetivos:

Evaluar los índices de erradicación del *Hp* en pacientes con úlcera duodenal comparando el esquema triple: PANTO+ CLA+ AMO (PAC) vs el doble: PANTO+ CLA+ Placebo (PC).

Criterios de inclusión:

Se incluyeron pacientes de ambos géneros entre 18 y 75 años y con una o dos úlceras duodenales demostradas por endoscopia, que además fueron positivos a la Prueba Rápida de Ureasa (CLOtest) en dos biopsias de mucosa de antro y cuerpo gástricos.

Criterios de exclusión:

Pacientes con más de dos úlceras duodenales o complicadas, padecimientos malignos de cualquier tipo. Tratamiento con IBPs o antibióticos en un periodo de 30 días antes del diagnóstico. Tratamiento previo de erradicación de *Hp* con cualquier esquema.

Antecedentes de alergia a CLA o AMO.

Criterios de exclusión tardía:

— Pacientes con ¹⁴C-PA < 150 DPM (*prueba de aliento negativa*).

— Clotest negativo a las 24 horas

Violadores de protocolo:

- Pacientes que ingirieron menos del 90% de los medicamentos.
- Pacientes que abandonaron el estudio por cualquier causa.

Estos pacientes fueron considerados como violadores de protocolo y fueron incluidos en el análisis de intento de tratamiento.

Diseño del estudio:

Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, balanceado, monocéntrico y comparativo en dos grupos paralelos en los que se utilizaron dos esquemas de erradicación (doble vs triple) durante 14 días.

Un grupo recibió un esquema triple por vía oral, consistente en PANTO 40 mg dos veces al día, AMO 1 g dos veces al día y CLA 500 mg tres veces al día (grupo PAC).

El grupo alterno, recibió un esquema doble, consistente en PANTO 40 mg dos veces al día, CLA 500 mg tres veces al día y un Placebo idéntico a AMO dos veces al día (grupo PC).

Microbiología:

Antes de iniciar el tratamiento, durante el procedimiento endoscópico, dos biopsias de antro y dos de cuerpo gástrico fueron tomadas para cultivo microbiológico y prueba de susceptibilidad a antibióticos. El cultivo fue en medio selectivo y no selectivo¹⁹ y la prueba de susceptibilidad a antibióticos²⁰ realizada mediante la prueba de Epsilometría (E-Test, A-B Biodisk, Sweden) con el fin de evaluar resistencia a MET, AMO y CLA, en agar Columbia con 7% de sangre de caballo, incubado por 72 horas en una atmósfera microaerofílica.

Histología:

Se tomaron además 2 biopsias de antro y dos de cuerpo para estudio histológico, con tinciones de H&E, Giemsa modificado y tinción de Warthin-Starry.

Estudios de laboratorio:

Biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina y pruebas de funcionamiento hepático.

Serología con determinación de IgG contra extracto total de 3 cepas de *Hp*, así como identificación de pacientes con cepas CagA positivas.

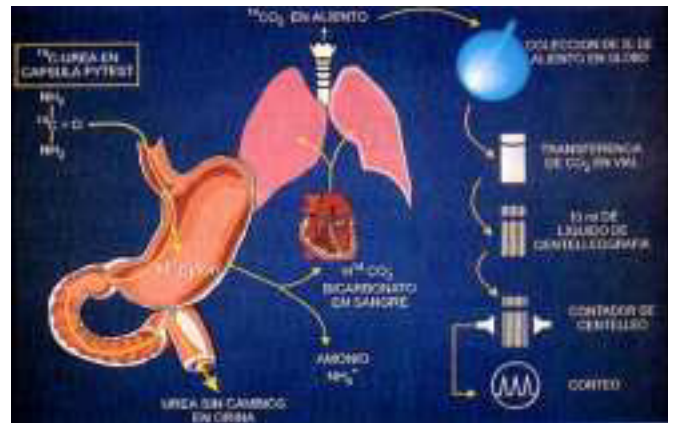


Figura 1. Prueba de aliento con urea marcada con ^{14}C , el paciente debe ingerir una cápsula con urea marcada con ^{14}C , en ayuno. Si existe infección por *Helicobacter pylori* (*Hp*) la urea será hidrolizada formándose amoníaco y bicarbonato (conteniendo el carbono marcado) que pasa al torrente circulatorio llegando hasta los pulmones donde es posible obtener una muestra de aliento ($^{14}\text{CO}_2$) en un globo después de 10-15 minutos. Esta muestra se pone en contacto con el líquido de centelleo y finalmente en un contador beta obtenemos el conteo final (positivo > 150 desintegraciones por minuto para este estudio). Si no existe infección por *Hp* la urea marcada es excretada por la orina sin cambios. (Cortesía de Tri-Med Specialties Inc, USA).

Prueba de aliento:

Para este estudio utilizamos la prueba de aliento con urea marcada con 1 $\mu\text{-Curie}$ de carbono 14 ($^{14}\text{C-PA}$), en combinación con gránulos de azúcar dentro de una cápsula, administrada al paciente en ayuno, una hora después de haber efectuado la endoscopia, y después de 15 minutos de haber administrado la cápsula con un poco de agua, se recolectó una muestra de aliento en un globo (por duplicado); posteriormente el isótopo se fijó al líquido de centelleo realizándose la lectura correspondiente en un contador beta (*Figura 1*); considerándose positiva para *Hp* cuando se obtuvieron > 150 desintegraciones por minuto (DPM) y negativa cuando el resultado fue inferior a esta cifra.

Al terminar el esquema de erradicación en ambos grupos (14 días) el paciente acudió a consulta para evaluar el cumplimiento al tratamiento así como eventos adversos; el paciente continuó con una toma de 40 mg de pantoprazol, en la mañana, durante 14 días más, para asegurar la cicatrización de la úlcera. Al día 28, el paciente acudió nuevamente a consulta para evaluar su estado general y cumplimiento del tratamiento antiulceroso. Al cumplir 4 semanas sin tratamiento alguno (antibióticos o IBPs; día 56 del estudio), se realizó la $^{14}\text{C-PA}$, la cual fue considerada como única prueba definitiva para evaluar erradicación (< 150 DPM).

Durante el estudio, no se autorizó la toma de ningún medicamento antiulceroso o antibiótico en forma simultánea. Cualquier otra medicación para el tratamiento de

otros padecimientos fue cuidadosamente registrada y su dosis se conservó sin variación, hasta donde fue posible, durante todo el estudio.

Consideraciones éticas:

El estudio se condujo de acuerdo a las recomendaciones de la Declaración de Helsinki (y las modificaciones de Tokio en 1975, Venecia en 1983 y Hong Kong en 1989) y fue autorizado por el comité de ética del Hospital y por la Dirección General de Insumos para la Salud, SS.

El monitoreo clínico, el control de calidad (certificado de análisis de las sustancias a estudiar), el aseguramiento de calidad (incluyendo auditorías en sitio), así como los procedimientos para contabilidad de los medicamentos, fueron realizados de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC).

CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS:

Tamaño de la muestra

Para la comparación interindividual de los índices de cicatrización, se supuso una diferencia en la erradicación de 30% en ambos grupos, a favor del grupo PAC; con base en la prueba exacta de Fisher, con un nivel de significancia de 5% (una cola) y una potencia aproximada de 80%; se requirió de 30 pacientes por grupo.

Erradicación de *Hp*

El criterio primario fue la prueba de ¹⁴C-PA negativa (< 150 DPM) 4 semanas después de haber terminado todo tratamiento antiulceroso y antimicrobiano (día 56 del estudio).

Seguridad

Se evaluó la seguridad, de acuerdo a la presencia de eventos adversos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se compararon los índices de erradicación mediante la prueba de U de Uleman, con un nivel de confianza del 95%.

RESULTADOS

Pacientes y datos antropométricos

De junio de 1995 a noviembre de 1996 se incluyeron 74 (36 PAC; 38 PC) pacientes de la consulta externa, con

un promedio de edad de 51.5 años (masculino 70%, femenino 30%), de los cuales 8 fueron violadores de protocolo (considerados como no erradicados en el análisis intento de tratamiento); un paciente presentó una reacción alérgica grave a la CLA, que requirió de hospitalización (considerado como no erradicado en el análisis protocolo correcto en el grupo PC). Por lo tanto, se consideraron 66 pacientes protocolo correcto, 31 en el grupo PAC y 35 en el grupo PC.

Al inicio del estudio, ambos grupos fueron comparables en relación con la distribución por sexo y de variables antropométricas como edad, peso y talla, al igual que los parámetros de laboratorio.

Igualmente, no hubo diferencia en el consumo de alcohol y tabaco. El número y tamaño de la(s) úlcera(s) duodenal(es) fue similar en ambos grupos. Ningún paciente con diagnóstico de úlcera duodenal y prueba rápida de ureasa negativa fue incluido en el estudio.

Índices de erradicación

En el análisis de intento de tratamiento se incluyeron 36 pacientes en el grupo PAC y 38 en el grupo PC, en todos ellos, las pruebas de detección para *Hp* fueron positivas (CLOtest, microbiología, histología y ¹⁴C-PA). Después de un periodo de 4 semanas sin IBPs o antibióticos, los pacientes fueron sometidos a la prueba de aliento con urea marcada con ¹⁴C obteniéndose 93.5% de erradicación para el grupo con triple esquema de tratamiento (PAC) y 54.3% para el esquema doble (PC), siendo la diferencia estadísticamente significativa tanto para el análisis intento de tratamiento ($p < 0.01$) como para protocolo correcto ($p < 0.001$) (*Cuadro 1*).

Cumplimiento del tratamiento

La contabilidad de las tabletas mostró que el cumplimiento fue excelente, con más del 90% de toma de medicamentos en ambos grupos.

Eventos adversos

El 89% de los pacientes reportaron sabor metálico, relacionado con la toma de CLA. Un paciente presentó una reacción alérgica a la CLA, que abandonó el estudio (grupo PC). 6.7% refirió constipación y 2.7% diarrea probablemente relacionados a PANTO. Todos los eventos adversos habían desaparecido al final del estudio. En general, la tolerancia a ambos tratamientos fue buena.

CUADRO 1
ÍNDICES DE ERRADICACIÓN

Grupo	PROTOCOLO CORRECTO			INTENTO DE TRATAMIENTO			RESISTENCIAS.	
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	METRO	CLA
PAC	31	93.5*	78.6-99.2%	36	80.6**	64-91.8%	66%	3%
PC	35	54.3	36.7-71.2%	38	50	33.4-66.6%	55%	17%
Total	66			74				

*p < 0.001., **p < 0.01.

Serología

En 66 pacientes, intento de tratamiento, de quienes se obtuvieron muestras de suero se obtuvo un 98% de positividad para anticuerpos IgG anti-*Hp*, un 70% de los pacientes estaban infectados con cepas CagA(+).

Prueba de susceptibilidad a antibióticos

De un total de 74 cepas de *Hp* que fue posible cultivar y aislar, en 55 cepas (77.5%), al resembrarlas se pudieron realizar pruebas de susceptibilidad a antibióticos (METRO, AMO y CLA), utilizando la prueba E-test obteniéndose los siguientes resultados: 12 cepas (21.8%) sensibles a AMO, METRO y CLA, 42 cepas (76%) resistentes a METRO, 8 cepas (14%) resistentes a CLA, la mayoría de las cepas resistentes a CLA también fueron resistentes a METRO (7/8).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio, nos permiten recomendar la terapia triple (PAC) para la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal activa.

La erradicación obtenida con tratamiento doble, PANTO + CLA (grupo PC), en pacientes mexicanos (54.3%), confirma al igual que muchos otros estudios,²¹ que el tratamiento doble no es un esquema aceptable, tal como se sugirió inicialmente, por los Institutos Nacionales de Salud en EUA, quienes también recomendaron, que cualquier esquema para ser aceptable, debería alcanzar más del 90% de erradicación. El esquema triple, PANTO + CLA + AMO (grupo PAC), demostró tener índices aceptables de erradicación (93.5%) en pacientes mexicanos, en donde el 76% de las cepas fueron resistentes al METRO.

El presente estudio, apoya claramente, que en la población estudiada, el tratamiento triple debe ser el de

elección, resultados que concuerdan con lo publicado por otros autores.²²

Durante 1996 y 1997, se han presentado numerosos estudios que muestran que un esquema triple durante 7 o 10 días, son igualmente eficientes que uno de 14.²³⁻³¹ Por otro lado, aún está en el terreno de la discusión, si la resistencia *in vitro* al METRO o a la CLA, tiene significancia clínica, por lo que es necesario realizar nuevos estudios en población mexicana, en donde se prueben los esquemas disponibles a base de un IBP + dos antibióticos durante 7 o 10 días, con la finalidad de disminuir la aparición de eventos adversos y costos de tratamiento, así como mejorar el cumplimiento de los pacientes, tal y como lo propone el Consenso Europeo para la erradicación del *Helicobacter pylori*.³²

Si la resistencia *in vitro* afecta la eficacia del tratamiento en pacientes, en nuestro medio no debería utilizarse METRO y debe vigilarse el desarrollo de resistencia a CLA. Sin embargo se requieren más estudios para definir la importancia clínica de la resistencia a antibióticos *in vitro*.

La prueba de aliento con urea marcada con ¹⁴C resultó ser una prueba confiable y de elevada sensibilidad y especificidad, en la población mexicana, para el diagnóstico de infección por *Hp* asociada con úlcera duodenal, queda por conocer su efectividad como método para evaluar erradicación.

REFERENCIAS

1. Olbe L, Hamlet A, Dalenbäck J, Fändriks L. A mechanism by which *Helicobacter pylori* infection of the antrum contributes to the development of duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1996; 110: 1386-1394.
2. NIH Consensus Development Panel. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272: 65-69.
3. Dehesa M, Robles G, Aguirre J, Arista J, Ballesteros A y cols. Consenso Mexicano sobre *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 1997; 62(1): 41-45.
4. Walsh JH, Peterson WL. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *N England J Med* 1995; 333(15): 984-991.

5. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*: A primer for 1994. *Gastroenterologist* 1993; 1: 241-247.
6. deBoer WA, Tytgat GNJ. The best therapy for *Helicobacter pylori*: should efficacy or side-effect profile determine our choice? Review Scand. *J Gastroenterol* 1995; 30: 401-407.
7. Tache TM. ¿Es la enfermedad ácido-péptica una enfermedad infecciosa? *Med Int (México)* 1995; 11(4): 177-188.
8. Dehesa M. Métodos de diagnóstico en infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 1993; 58: 87-95.
9. deBoer WA, Driessen W, Jansz A, Tytgat GNJ. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995; 345: 817-20.
10. Hentschel E, Brandstätter G, Dragocis B y cols. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *H. pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *New Engl J Med* 1993; 328: 308-312.
11. Labenz J, Gyenes E, Ruhl GH, y cols. Amoxicillin plus omeprazole versus triple therapy for eradication of *H. pylori* in duodenal ulcer disease: a prospective, randomized and controlled study. *Gut* 1993; 34: 1167-1170.
12. Dibildox M, Rose K, Tomás-Pons T, Fischer R, Gallo S & grupo mexicano de estudio de pantoprazol en úlcera duodenal. Superioridad del pantoprazol sobre la ranitidina en el tratamiento de la úlcera duodenal. Experiencia clínica mexicana. *Rev Gastroenterol Mex* 1996; 61(3): 193-198.
13. Labenz J, Tillenburgh B, Weismüller J y cols. Efficacy and tolerability of a one-week triple therapy consisting of pantoprazole, clarithromycin and amoxicillin for the cure of *H. pylori* in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 95-100.
14. O'Morain C, Logan RPH. Clarithromycin (CL) in combination with Omeprazole (OM) for healing of duodenal ulcers (DU), prevention of DU recurrence, and eradication of *H. pylori* (*Hp*) in two European studies. *Abstract DDW* 1995.
15. Bardhan KD, Logan RPH, Celestin LR, Theodossi A, Palmer K, Reed PI. Clarithromycin (CL) and Omeprazole (OM) in the prevention of duodenal ulcer (DU) recurrence and eradication of *H. pylori* (*Hp*). *Gut* 1995; 37 (suppl. 1): 338.
16. Greaves RG, Cayla R, Mendelson MG y cols. Omeprazole vs Clarithromycin and omeprazole for eradication of *H. pylori*. *Acta Gastroenterol Belgica* 1993; 56 (suppl. 993): 136.
17. Bielanski W, Dobrzanska J, Kaminska A, Pytko-Polonczyk J. ¹⁴C-Urea Breath test in detection of *Helicobacter pylori*-associated gastric diseases. *Gut* 1996; 39 (suppl. 3): A-224.
18. Sánchez ME, Vargas VF, Villalobos PJ, Sixtos AS, Ángeles AA, Elizondo RJ, Gallo RS. Optimización de la prueba de urea marcada para la detección de *H. pylori* en pacientes con dispepsia. *Rev Invest Clin* 1995; 47: 109-116.
19. Godwin CS, Blincow ED, Warren JR, Watters TE, Sanderson CR, Easton L. Evaluation of cultural techniques for isolating *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1985; 38: 1127-1131.
20. Giupczynski Y, Labbe M, Hansen W, Crokaert F, Yourassowsky E. Evaluation of the E test for quantitative antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2072-2075.
21. Witzel L, Leder K. Cure of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease with triple therapy consisting of pantoprazole, clarithromycin and metronidazole. *Can J Gastroenterol* 1997; 11 (suppl. A): S28.
22. Adamek RJ, Szymanski C, Pfaffenbach B, Opferkuch W, Ricken D, Wegener M. Modified short term triple therapy with pantoprazole, clarithromycin and metronidazole for cure of *Helicobacter pylori* infection. *Dtsch Med Wochenschr* 1995; 120: 358-360.
23. Labenz J, Peitz U, Tillenburgh B, Becker T, Börsch G, Stolte M. Short-term triple therapy with pantoprazole, clarithromycin and metronidazole for eradication of *Helicobacter pylori*. *Leber Magen Darm* 1995; 25: 122-127.
24. Sheu BS, Yang HB, Su JJ, Lin XZ. A three days course of intravenous omeprazole plus antibiotics for *H. pylori*-positive bleeding duodenal ulcer. *Gut* 1996; 2(39): A32.
25. Kunh NS, Sung JY, Ng PW, Yuen W, Chung E, Lim BH, Kwok SPY, Ma HC. Two days versus one-week anti *Helicobacter* therapy in controlled bleeding ulcers: a prospective randomized trial. *Gut* 1996; 2(39): A32.
26. Liu WZ, Xiao SD, Xu WW, Shi Y. Efficacy of one week triple therapy with clarithromycin furazolidone plus lansoprazole or colloidal bismuth subcitrate for eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996; 2(39): A33.
27. Hermida C, Moreno JA, Carpintero P, Mateos JM, Grávalos R, Pajares JM. Triple therapy (omeprazole + amoxicillin + clarithromycin) for *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic gastritis. Twelve days better than six. *Gut* 1996; 2(39): A33.
28. Bazzoli F, Zagari RM, Fossi S, Pozzato P, Alampi G, Sottili S, Simoni P, Mwangemi C, Ricciardiello L, Roda E. Short term low dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized, double blind, controlled study. *Gut* 1996; 2(39): A33.
29. Misiewicz JJ, Harris AW, Bradhan KD, Levi S. One week low-dose *H. pylori* eradication therapy heals 90% of duodenal ulcers. *Gut* 1996; 2(39): A34.
30. Pajares-García J, Bazzoli F. Eradication. *Curr Opin Gastroenterol* 1995; 12 (suppl. 1): 37-40.
31. Current European Concepts in the Management of *H. pylori* Infection. The Maastricht Consensus Report. Malfertheiner P y cols. 1996: 12-13.