

## Erradicación de *Helicobacter pylori* mediante triple terapia (amoxicilina, claritromicina y omeprazole), en pacientes del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia

Rigoberto Salas-Aguilar,<sup>1</sup> Rolando Páez-Sáenz,<sup>1</sup> Gerardo Avendaño-Alvarado,<sup>1</sup> Alessia Ávalos-Giugliarelli,<sup>1</sup> Ricardo Barahona-García,<sup>1</sup> Lore Lang,<sup>2</sup> Vanessa Ramírez,<sup>3</sup> Rafaela Sierra,<sup>3</sup> Fernando García<sup>2</sup>

**Justificación y objetivo:** *H. pylori* es un factor importante en el desarrollo de diversos tipos de patologías gástricas como: gastritis crónica, úlcera péptica, adenocarcinoma tipo intestinal y linfoma. Erradicar la infección es una importante posibilidad en la terapia de los pacientes con esas patologías. En el estudio se analizó la utilidad de la triple terapia para erradicar de la infección por *H. pylori* en pacientes con gastritis crónica y úlcera péptica.

**Métodos:** Se incluyeron 267 pacientes que atendieron el Servicio de Gastroenterología del HCG, entre enero y mayo de 2000. La presencia de *H. pylori* fue determinada por ureasa rápida, cultivo y antígenos fecales específicos. Se determinó la CIM de algunos aislamientos mediante la prueba de E-test. Los pacientes recibieron triple terapia con amoxicilina (1000 mg bid vo), claritromicina (500 mg bid vo - Claritrobac,) y omeprazole (20 mg bid vo - Proton,), por 10 días. La erradicación de la infección se definió como presencia de *H. pylori* al principio del tratamiento y un resultado negativo en la prueba de antígenos fecales específicos, entre 30 y 45 días después de finalizado el tratamiento.

**Resultados:** De los 267 pacientes que recibieron la triple terapia, 189 (70,8%) la completaron. La erradicación de la bacteria se confirmó en 127 (84,7%) de los pacientes que completaron el tratamiento. Treinta y siete (94,9%) de los 39 pacientes con diagnóstico endoscópico de úlcera péptica erradicaron la bacteria. La erradicación fue exitosa incluso en pacientes portadores de cepas que mostraron resistencia *in vitro* a amoxicilina o a claritromicina, aunque en este estudio la presencia de cepas sensibles no predice el éxito del tratamiento en todos los casos.

**Conclusión:** La triple terapia basada en amoxicilina (1000 mg bid vo), claritromicina (500 mg bid vo - Claritrobac,) y omeprazole (20 mg bid vo - Proton,), por 10 días, erradicó la infección por *H. pylori* en el 84,7% de los pacientes que cumplieron el tratamiento, incluyendo a 37 de 39 pacientes (94,9%) con enfermedad úlcero-péptica. La triple terapia por 10 días constituye una opción exitosa para erradicar de la infección por *H. pylori*.

**Descriptor:** *Helicobacter pylori*, triple terapia, resistencia a antibióticos, amoxicilina, claritromicina, omeprazole.

Recibido: 11 de diciembre, 2002

Aceptado: 18 de marzo, 2003

**Abreviaturas:** *H. pylori*, *Helicobacter pylori*; HCG, Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia; CIM, concentración inhibitoria mínima; MALToma, linfoma gástrico derivado de tejido linfóide asociado a mucosa.

<sup>1</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, Caja Costarricense de Seguro Social.

<sup>2</sup> Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

<sup>3</sup> Instituto de Investigaciones en Salud, Universidad de Costa Rica.

**Correspondencia:** Fernando García, PhD. Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, 2060 Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, San José, Costa Rica.  
Correo electrónico: fgarcia@cariari.ucr.ac.cr.  
Dirección actual: INSERM EMI-0334, IUH, IFR Saint Louis, 27 Rue Juliette Dodu, 75010 Paris, Francia.

*Helicobacter pylori* es una bacteria Gram-negativa que habita la mucosa gástrica humana, y se estima que aproximadamente la mitad de la población mundial se encuentra infectada por ella <sup>1</sup>. La infección por *H. pylori* es considerada actualmente como un factor importante en el desarrollo de gastritis y enfermedad úlcero-péptica <sup>2,3</sup>. *H. pylori* es un agente causal del linfoma gástrico derivado del tejido linfóide asociado a mucosa, denominado como MALToma (del inglés *mucosa-associated lymphoid tissue*) <sup>3,4</sup>. Además, se considera que el adenocarcinoma gástrico tipo intestinal es el estado final de una inflamación crónica asociada con la infección por *H. pylori*, especialmente cuando la infección se adquiere en la niñez <sup>5,6</sup>. Aunque las úlceras pépticas pueden ocurrir

luego de la ingestión de drogas antiinflamatorias no-esteroides y en otras condiciones clínicas como el síndrome de Ellison-Zollinger, se estima que la mayoría de los casos de úlcera péptica están asociados a la infección por *H. pylori*<sup>3</sup>. Numerosos estudios en el nivel mundial han reportado que, en pacientes con enfermedad úlcero-péptica asociada a *H. pylori*, tras la erradicación de la bacteria por medio de un tratamiento con antibióticos, se observa una notable mejoría del paciente y se favorece la cicatrización de la úlcera<sup>3</sup>. En pacientes con MALToma, la erradicación de la bacteria conduce a una regresión completa del linfoma<sup>4</sup>.

Se han propuesto numerosos tratamientos para la erradicación de *H. pylori* de la mucosa gástrica, utilizando antibióticos con sales de bismuto o inhibidores de bombas de protones como omeprazole y lansoprazole<sup>7,8,9,10,11</sup>. Aunque la meta es lograr la erradicación de la bacteria en, al menos, el 90% de los pacientes tratados, solamente algunos pocos de los esquemas terapéuticos propuestos lo han logrado<sup>12</sup>. Se trata de encontrar consenso sobre el tratamiento más eficaz para la erradicación de *H. pylori*. Diversos estudios realizados en países europeos indican que la triple terapia, basada en amoxicilina y claritromicina, acompañadas de omeprazole o lansoprazole, constituye la de elección<sup>13,14,15,16</sup>. Esta triple terapia también ha sido recomendada como el tratamiento de elección para países latinoamericanos<sup>17</sup>. Existe consenso respecto de pacientes infectados con *H. pylori* y que presentan úlcera duodenal, úlcera gástrica, MALToma y resección gástrica, deben recibir tratamiento de erradicación. Sin embargo, aún se debate sobre cuáles otros pacientes infectados con *H. pylori* deben recibir tratamiento, particularmente en países donde la prevalencia es alta, considerando el alto costo del tratamiento. La triple terapia no logra la erradicación en todos los pacientes tratados. El fracaso en la erradicación de *H. pylori* se puede deber a un abandono del tratamiento por parte de los pacientes, a una pronta reinfección de los pacientes tratados con éxito, a la existencia de cepas resistentes a los antibióticos utilizados en los tratamientos, o a una combinación de las tres causas anteriores. La tasa de reinfección en países desarrollados parece ser baja, aunque desafortunadamente no ocurre lo mismo en países en vías de desarrollo<sup>18</sup>. Resulta esencial tener conocimiento sobre los perfiles de susceptibilidad a los antibióticos utilizados en los diferentes regímenes terapéuticos para asegurar su éxito. Datos de nuestros estudios en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, indican que los aislamientos de *H. pylori* muestran una alta sensibilidad a amoxicilina y claritromicina<sup>19</sup>, (Lang et al. en preparación).

En este artículo se comunica la experiencia con la triple terapia en 189 pacientes que atendieron el Servicio de Gastroenterología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de Costa Rica, y que formaban parte de un estudio más amplio sobre la relación de los tipos de *Helicobacter pylori* y marcadores biológicos con las lesiones gástricas.

## Materiales y métodos

**Pacientes:** Se incluyeron en este estudio un total de 267 pacientes dispépticos, que acudieron al Servicio de Gastroenterología del HCG, de enero a mayo de 2000, a realizarse una gastroscopía, y que participaron en el estudio "Relación de los tipos de *Helicobacter pylori* y marcadores biológicos con las lesiones gástricas", aprobado por el Comité de Bioética del HCG y por el de la Universidad de Costa Rica. Los pacientes incluidos en ese estudio firmaron el consentimiento informado y cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: edad superior a 18 años, haber vivido en Costa Rica durante los dos últimos años, no presentar historia de cirugía gástrica ni de sangrado digestivo, ni haber recibido terapia con antibióticos, compuestos de bismuto o anticoagulantes, durante los tres meses anteriores. En estos 267 pacientes se demostró la presencia de *H. pylori*, mediante la prueba de ureasa rápida en una biopsia de antro, conjuntamente con la detección de antígenos específicos de *H. pylori* en heces de los pacientes. En algunos pacientes la presencia de *H. pylori* fue confirmada mediante cultivo.

**Métodos microbiológicos:** Para la prueba de ureasa rápida, una biopsia de antro fue depositada en un vial con 0,3 ml de una solución de urea al 2% (peso/volumen), conteniendo NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (3,2 mM), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (7,2 mM), rojo de fenol (0,05%) y azida de sodio (0,02%), pH 6,0. El vial fue incubado a 35°C hasta por 24 horas. La alcalinización y consiguiente cambio de color de la solución en ese período fue considerada como una prueba positiva. Para el cultivo, biopsias de antro y de cuerpo fueron maceradas e inoculadas en agar Columbia (Oxoid Ltd., Basingstoke, Inglaterra), conteniendo sangre de caballo al 10% y suplemento Skirrow (Oxoid) y los medios de cultivo fueron incubados en una atmósfera microaerofílica hasta por 10 días. Los aislamientos de *H. pylori* fueron identificados mediante tinción de Gram y pruebas de oxidasa, catalasa y ureasa. A partir de los macerados de las biopsias, también se prepararon frotis por aposición que se tiñeron por Gram. La presencia de antígenos de *H. pylori* en las muestras de heces se determinó mediante la prueba Premier Platinum HpSATM (Meridian Diagnostics, Inc. Cincinnati, Ohio), siguiendo las indicaciones del fabricante. Los valores de sensibilidad y especificidad reportados para esta prueba varían, con un intervalo de confianza del 95%, de 73% al 93% y de 89% al 96%, respectivamente, en comparación con la prueba del aliento [urease breath test]<sup>20</sup>. La concentración inhibitoria mínima (CIM) fue determinada para 31 aislamientos de igual número de pacientes, mediante la técnica de E-test para amoxicilina y claritromicina<sup>19</sup>.

**Tratamiento:** El tratamiento consistió de amoxicilina (1000 mg bid vo), claritromicina (500 mg bid vo - Claritrobac,) y omeprazole (20 mg bid vo - Proton,) por 10 días, el cual fue generosamente donado por Laboratorios Stein S. A., Cartago, Costa Rica, y entregado a 267 pacientes infectados con *H. pylori*. Los pacientes fueron contactados por vía telefónica al menos dos veces durante el período de 10 días, para verificar

si cumplían con el tratamiento. Durante estos contactos se les solicitó que indicaran voluntariamente si presentaban efectos adversos al tratamiento.

**Control de erradicación:** Para determinar la erradicación de *H. pylori*, se recolectaron muestras de heces inmediatamente antes de iniciar el tratamiento y entre 30 y 45 días después de finalizado. Se consideró que se había erradicado *H. pylori* cuando la prueba en la muestra de heces recolectada de 30 a 45 días después de finalizado el tratamiento, fue negativa.

**Análisis estadístico:** Se aplicó la prueba de  $\chi^2$  utilizando el programa Epi Info versión 6.04, para comparar los resultados de erradicación entre pacientes con diagnóstico de úlcera péptica y pacientes con diagnóstico de gastritis crónica.

## Resultados

Un total de 267 pacientes recibieron el tratamiento indicado, aunque solamente el 70,8% ( $n = 189$ ) presentaron la segunda muestra de heces, de 30 a 45 días de finalizado el tratamiento y confirmaron haberlo cumplido, 78 pacientes no entregaron la segunda muestra de heces, ni confirmaron haber completado el tratamiento. En este grupo se incluyen cinco pacientes que tuvieron que suspenderlo por haber presentado reacciones alérgicas. El grupo de 189 pacientes estaba conformado por 129 mujeres y 60 hombres, con un promedio de edad de 48 años. La mayoría de estos pacientes (87,3%) son residentes de la provincia de San José, de los cantones Central, Curridabat, Goicoechea, Montes de Oca, Moravia y Vásquez de Coronado, mientras que el resto son de otras provincias (9,5%), o no se consignó la información sobre su residencia actual (3,1%). De los 189 pacientes, 39 (20,6%) presentaron úlcera péptica, ya sea en antro ( $n = 10$ ), en duodeno ( $n = 26$ ) o en ambos sitios anatómicos ( $n = 3$ ), y en 150 pacientes se observó gastritis crónica.

El 86,8% ( $n = 164$ ) de los que recibieron la triple terapia, erradicaron *H. pylori*, considerando como erradicación la no detección de antígenos específicos de *H. pylori* en las heces de los pacientes en un período de 30 a 45 días después de finalizado el tratamiento. Se logró la erradicación de la bacteria en 127 (84,7%) de los 150 pacientes que no presentaron hallazgos endoscópicos de úlcera péptica. De los 39 pacientes que presentaron un diagnóstico endoscópico de úlcera péptica y que completaron la triple terapia, 37 (94,9%) erradicaron la bacteria. Sin embargo, las diferencias en los resultados entre pacientes con y sin úlcera péptica no son estadísticamente significativas ( $p > 0,1$ ).

Se determinó el perfil de susceptibilidad a antibióticos mediante E-test para aislamientos de *H. pylori*, obtenidos a partir de biopsias de antro de 31 de los 189 pacientes que cumplieron el tratamiento<sup>19</sup>, (Lang et al. en preparación). De estos 31 aislamientos, 29 mostraron susceptibilidad *in vitro* a amoxicilina (CIM  $\leq 0,5$  mg/ml) y a claritromicina (CIM  $< 1$  mg/ml). Tres de estos 29 aislamientos fueron obtenidos de pacientes que no lograron erradicar la bacteria con la triple

terapia, incluyendo uno con úlcera en antro, aunque los restantes 26 pacientes portadores de cepas susceptibles a ambos antibióticos sí lograron erradicar *H. pylori*. Dos de los 31 aislamientos analizados mostraron resistencia a uno de los antibióticos, utilizados en este estudio. Un aislamiento, recuperado de un paciente con úlcera en antro, presentó un alto nivel de resistencia a amoxicilina (CIM  $> 256$  mg/ml), aunque era susceptible a claritromicina (CIM 0,125 mg/ml). El otro aislamiento presentó susceptibilidad a amoxicilina (CIM 0,047 mg/ml) y resistencia a claritromicina (CIM 32 mg/ml)<sup>19</sup>, (Lang et al. en preparación). En ambos casos, sin embargo, los pacientes lograron erradicar la bacteria.

De los 267 pacientes que recibieron el tratamiento, 185 (69,3%) no reportaron efectos secundarios asociados al tratamiento. Cinco pacientes (1,9%) reportaron que abandonaron el tratamiento por problemas alérgicos (reacciones cutáneas tipo urticaria) y 77 pacientes (28,8%) reportaron dolor epigástrico ("dolor en la boca del estómago") (6,0%), sabor amargo (5,6%), malestar estomacal (4,5%), malestar post-tratamiento (3,7%), mareos (3,4%), náuseas (3,0%), diarrea (1,9%) y vómito (0,9%).

## Discusión

*H. pylori* es una bacteria que muestra una gran variabilidad genética y fenotípica, incluyendo su susceptibilidad a los antibióticos, lo cual constituye un factor esencial en la definición de un tratamiento que pretenda erradicar la bacteria de la mucosa gástrica. El conocimiento de la susceptibilidad a los antibióticos de los aislamientos de *H. pylori* en una región geográfica determinada, permitirá definir cuáles antibióticos tendrían una mayor eficacia en un esquema terapéutico de erradicación. Resultados del grupo indican que aislamientos de *H. pylori* de pacientes del Servicio de Gastroenterología del HCG muestran un alto nivel de susceptibilidad a amoxicilina, claritromicina y tetraciclina, mientras que el 41% de los aislamientos presentan resistencia al metronidazole<sup>19</sup>, (Lang et al. en preparación). Esta información permite suponer, teóricamente, que un esquema terapéutico basado en esos tres antibióticos, ante los cuales *H. pylori* muestra una mayor susceptibilidad, tendría una gran eficacia, logrando la erradicación de la bacteria en un alto porcentaje de los pacientes que cumplan el tratamiento. Por otra parte, el alto porcentaje de aislamientos de *H. pylori* con muestran resistencia a metronidazole, sugiere un probable fracaso en la erradicación, cuando este antimicrobiano sea incorporado en terapias de erradicación. Adicionalmente, los grandes estudios multicéntricos MACH 1 y MACH 2 realizados en Europa indican que la combinación amoxicilina y claritromicina, con un inhibidor de la bomba de protones como omeprazole, muestra la eficacia más alta en la erradicación de *H. pylori*<sup>13, 14, 15, 16</sup>.

Con base en las anteriores consideraciones, se seleccionó una triple terapia constituida por amoxicilina, claritromicina y omeprazole, para ofrecer al grupo de pacientes participantes en el estudio "Relación de los tipos de *Helicobacter pylori* y

marcadores biológicos con las lesiones gástricas" en el Servicio de Gastroenterología del HCG. En efecto, los altos niveles de erradicación observados en este estudio concuerdan con los resultados obtenidos en los estudios que han utilizado el mismo esquema de tratamiento<sup>13, 14, 15, 16</sup>.

Las dos principales causas para el fracaso en la erradicación de *H. pylori* con la triple terapia, son el incumplimiento por parte de los pacientes en seguir estrictamente el tratamiento y la presencia de cepas resistentes a antibióticos en la mucosa gástrica, o una combinación de estos dos factores. Determinar la susceptibilidad a antibióticos requiere del aislamiento de la bacteria, lo cual es engorroso y costoso, y los resultados obtenidos en las pruebas in vitro no siempre predicen correctamente el éxito o el fracaso de la terapia. En este estudio se analizó el perfil de susceptibilidad a amoxicilina y claritromicina, en aislamientos obtenidos de 31 pacientes<sup>19</sup>. En 26 de esos 31 pacientes se cultivaron cepas de *H. pylori* susceptibles a amoxicilina y a claritromicina y se logró la erradicación de la bacteria con la triple terapia. Sin embargo, en 3 pacientes portadores de aislamientos sensibles a los dos antibióticos no se logró la erradicación de *H. pylori*, mientras que en 2 pacientes portadores de aislamientos resistentes a uno de los dos antibióticos, sí se logró la erradicación de la bacteria, lo cual indica que en ciertos casos el perfil de susceptibilidad a antibióticos no predice el resultado de la terapia de erradicación. Además, los datos de este estudio sugieren que la triple terapia con amoxicilina, claritromicina y omeprazole, puede ser eficaz aún en la presencia de bacterias que presentan resistencia a uno de los dos antibióticos<sup>19</sup>.

Un factor por considerar es la probable presencia de dos o más cepas de *H. pylori* con diferentes perfiles de susceptibilidad a antibióticos, cohabitando la mucosa gástrica de un mismo paciente<sup>21</sup> y que solo el aislamiento, mostrando mayor susceptibilidad a los antibióticos, sea recuperado en el cultivo<sup>22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29</sup>. En efecto, se ha reportado la presencia de, al menos, dos tipos de cepas de *H. pylori* genéticamente distinguibles en algunos de los pacientes que atienden el Servicio de Gastroenterología del HCG<sup>31</sup>.

En Costa Rica se han evaluado varios tratamientos para la erradicación de *H. pylori*. En un estudio reportado por Pachón en 1999, con 58 pacientes con úlcera péptica, que atendieron un consultorio privado en San José, se logró la erradicación en el 79% de los pacientes, utilizando un tratamiento con amoxicilina, claritromicina y omeprazole<sup>32</sup>. A diferencia de la determinación de la presencia de *H. pylori* en el presente estudio, por medio de detección de antígenos en heces, en el estudio de Pachón la presencia de *H. pylori* fue valorada histológicamente. En otro estudio efectuado por Toruño en 1999, se reportó la erradicación de *H. pylori* en el 69% de 76 pacientes tratados con dos esquemas terapéuticos con amoxicilina, metronidazole, famotidina y bismuto, evaluando la presencia de *H. pylori* mediante cultivo, análisis histológico y prueba de ureasa<sup>33</sup>. Sierra y colaboradores evaluaron en 1992 un tratamiento con amoxicilina y subsalicilato de bis-

muta en pacientes dispépticos, observando la erradicación de *H. pylori* en el 28.9% de los pacientes tratados<sup>34</sup>. El mismo grupo de investigadores logró, en 1994, una erradicación del 10.8%, en pacientes que recibieron un tratamiento con amoxicilina, metronidazol y subsalicilato de bismuto<sup>35</sup>.

La evaluación de tratamientos terapéuticos para la erradicación de *H. pylori* debe ser realizada mediante estudios diseñados con ese fin, es decir, estudios doble ciego de casos y controles con pacientes seleccionados al azar. Dado que el estudio no fue diseñado de esa manera, los resultados obtenidos deben ser valorados y aplicados a otras poblaciones con precaución, aunque hayan sido similares a los obtenidos en otros países con la triple terapia. En efecto, la triple terapia con amoxicilina, claritromicina y omeprazole ha demostrado ser el tratamiento que logra la erradicación más alta entre todos los tratamientos actualmente disponibles<sup>13, 14, 15, 16</sup>.

## Agradecimientos

Este estudio fue financiado por el Centro Cultural y de Cooperación para América Central de la Embajada de Francia y la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica. Los autores agradecen a la compañía farmacéutica Laboratorios Stein, S. A., por la donación de la triple terapia utilizada en este estudio y a A. Collado, J. P. Montes de Oca, E. Segura, C. Solís y A. Valenciano, por su excelente colaboración para este estudio.

## Abstract

**Justification and objective:** *H. pylori* has been associated with development of various types of gastric pathology including chronic gastritis, peptic disease, intestinal-type adenocarcinoma and lymphoma. Eradication of this infection is an important recourse in the treatment of patients with those pathologies. In this study, the triple therapy for the eradication of *H. pylori* infection was evaluated in a group of chronic gastritis and peptic disease patients.

**Methods:** 267 patients attending the Gastroenterology Clinic of HCG from January to May 2000 were included in this study. *H. pylori* infection was determined by rapid urease test, culture and specific fecal antigen test. MIC was assessed by E-test for some isolates. The triple therapy was amoxicillin (1000 mg), clarithromycin (500 mg - Claritrobac,) and omeprazole (20 mg - Proton,) given twice daily for 10 days. Eradication was defined as the conversion of a positive specific fecal antigen test at entry to negative test 30-45 days after cessation of therapy.

**Results:** 189 out of 267 patients (70.8%) completed the treatment. The eradication of *H. pylori* infection was achieved in 84.7% patients, including 37 out of 39 (94.9%) patients suffering of peptic ulcer disease. Eradication was successful even in patients carrying *H. pylori* strains which showed resistance either to amoxicillin or clarithromycin, although the presence of sensible strains do not predict the success of the therapy.

**Conclusion:** Triple therapy with amoxicillin (1000 mg), clarithromycin [Claritrobac,] (500 mg) and omeprazole [Proton,] (20 mg) given twice daily for 10 days eradicated the *H. pylori* infection in 84,7% of treated patients, including 37 out of 39 patients suffering peptic ulcer disease. Triple therapy for 10 days is a successful option for the eradication of *H. pylori* infection

## Referencias

- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983 i:1273-1275.
- Blaser MJ. *Helicobacter pylori*: microbiology of a 'slow' bacterial infection. *Trends Microbiol* 1993; 1: 255-260.
- Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastric diseases. *Brit Med J* 1998; 316: 1507-1510.
- Bayerdörfer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995; 345: 1591-1594.
- Nomura A, Stemmermann GN. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8: 294-303.
- Sipponen P. Gastric cancer: a long term consequence of *Helicobacter pylori* infection? *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 24-27.
- Axon ATR. The role of acid inhibition in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29(Suppl. 201): 16-23.
- 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: 1716-1727.
- de Boer WA, Tytgat GNJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Br Med J* 2000; 320: 31-34.
- Harris A, Misiewicz JJ. Management of *Helicobacter pylori* infection. *Brit Med J* 2001; 323:1047-1049.
- van der Hulst RWM, Keller JJ, Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review of the world literature. *Helicobacter* 1996; 1: 6-19.
- de Boer WA, Tytgat GNJ. Ninety percent cure: which anti-*Helicobacter* therapy can achieve this treatment goal? *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1381-1382.
- European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 1-2.
- Lind T, Van Zanten SV, Unge P, Spiller R, Bayerdörfer E, O'Morain C 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.
- Lind T, Mégraud F, Unge P, Bayerdörfer E, O'Morain C, Spiller R et al. The MACH 2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. *Gastroenterology* 1999; 116: 248-253.
- Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Bell D, Bianchi G, Deltenre M et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht consensus report. *Gut* 1997; 41: 8-13.
- Gonzaga Vaz Coelho L, León-Barúa R, Quigley EMM and representatives of the Latin-American National Gastroenterological Societies affiliated with the Inter-American Association of Gastroenterology (AIG-E). Latin-American Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2688-2691.
- de Boer WA, Tytgat GNJ. How to treat *Helicobacter pylori* infection - should treatment strategies be based on testing bacterial susceptibility? A personal point of view. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 709-716.
- Lang L. Determinación de los patrones de susceptibilidad a antimicrobianos en cepas de *Helicobacter pylori* aisladas en Costa Rica. Tesis de Maestría. Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica. 2002.
- Roth DE, Taylor DN, Gilman RH, Meza R, Katz U, Bautista C et al. Posttreatment follow-up of *Helicobacter pylori* infection using a stool antigen immunoassay. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 718-723.
- Taylor N, Fox JG, Akopyants NS, Berg DE, Thompson N, Shames B et al. Long-term colonization with single and multiple strains of *Helicobacter pylori* assessed by DNA fingerprinting. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 918-923.
- Adamek RJ, Suerbaum S, Pfaffenbach B, Opferkuch W. Primary and acquired *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin, metronidazole and amoxicillin: influence on treatment outcome. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 386-389.
- Dore MP, Piana A, Carta M, Atzei A, Are BM, Mura I et al. Amoxicillin resistance is one reason for failure of amoxicillin-omeprazole treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 635-639.
- Glupczynski Y, Burette A. Drug therapy of *Helicobacter pylori* infection: problems and pitfalls. *Am J Gastroenterol* 1989; 85: 1545-1551.
- Graham DY. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implications for therapy. *Gastroenterology* 1998; 115: 1272-1277.
- Han SR, Bhakdi S, Maeurer MJ, Schneider T, Gehring S. Stable and unstable amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*: should antibiotic resistance testing be performed prior to eradication therapy? *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2740-2741.
- Matsuoka M, Yoshida Y, Hayakawa K, Fukuchi S, Sugona K. Simultaneous colonisation of *Helicobacter pylori* with and without mutations in the 23S rRNA gene in patients with no history of clarithromycin exposure. *Gut* 1999; 45: 503-507.
- Mégraud F. Epidemiology and mechanism of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998; 115: 1278-1282.
- Mégraud F, Lehn N, Lind T, Bayerdörfer E, O'Morain C, Spiller R et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* in a large multicenter trial: the MACH 2 study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2747-2752.
- Realdi G, Dore MP, Piana A, Atzei A, Carta M, Cugia I et al. Pretreatment antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection: results of three randomized controlled trials. *Helicobacter* 1999; 4: 106-112.
- Chanto-Chacón G. Análisis molecular de cepas de *Helicobacter pylori* aisladas de pacientes con patología gástrica mediante la técnica de ADN polimórfico amplificado al azar (random amplified polymorphic DNA, RAPD). Trabajo Final de Graduación. Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica. 1999.
- Pachón SE. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en un grupo de pacientes con enfermedad úlcero-péptica en Costa Rica. Tesis de Especialidad. Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica. 1999.
- Toruño Z. Comparación de esquemas cortos de tratamiento para la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con gastritis. Hospital San Juan de Dios 1998-1999. Tesis de Especialidad, Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica. 1999.
- Sierra R, Salas P, Mora-Zúñiga F, Sanabria M, Chinnock A, Peña S, et al. Erradicación de *Helicobacter pylori* en una población de alto riesgo de cáncer gástrico. *Acta Méd Costarric* 1998; 40: 30-35.
- Sierra R, Muñoz N, Sanabria M, Mora-Zúñiga F, Quirós E, Brenes F, et al. *Helicobacter pylori* ¿Es posible la erradicación? *Rev. Costarric. Salud Pública* 1999; 14: 37-43.