

## ORIGINALES

# Beneficios del tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes ulcerosos en un centro de atención primaria

R. Azagra Ledesma<sup>a</sup>, E. Gené Tous<sup>b</sup>, J.M. Bonet Simó<sup>b</sup>, F. Solé Sancho<sup>b</sup> y X. Calvet Calvo<sup>c</sup>

CAP Badia del Vallés (Barcelona) y Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell). Barcelona.

**Objetivo.** Evaluar la evolución clínica y la utilización de recursos sanitarios en atención primaria un año después del tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* (Hp) en pacientes con úlcera péptica e infección por Hp.

**Diseño.** Estudio retrospectivo sobre el efecto de una intervención.

**Ámbito del estudio.** Centro de atención primaria urbano y reformado.

**Pacientes.** Ciento dos pacientes con enfermedad ulcerosa péptica e infección por Hp.

**Intervención.** Tratamiento erradicador de Hp.

**Mediciones y resultados principales.** a) número de visitas totales (VT); b) visitas por dispepsia (VD); c) número de brotes ulcerosos (BU), y d) fármacos consumidos para tratamiento de la dispepsia. De los pacientes tratados un 79,4% era varón. La edad media global fue de  $47,8 \pm 12,4$  años. Despues de la intervención, disminuyeron significativamente las VT (de 8,3 a 6,6;  $p < 0,001$ ), las VD (3,1 a 1,1;  $p < 0,00001$ ), y los BU (de 1,2 a 0,06;  $p < 0,00001$ ). El número medio de fármacos prescritos para la dispepsia por paciente disminuyó de 1,24 a 0,43 ( $p < 0,0001$ ). La prescripción de ranitidina pasó de 72,7 a 13,8 días ( $p < 0,001$ ) y la de omeprazol disminuyó de 35,1 a 12,2 días ( $p < 0,03$ ). El ahorro total estimado por paciente fue de 26.792 pts. con valores económicos de 1998.

**Conclusiones.** En nuestro medio el tratamiento erradicador en pacientes ulcerosos Hp (+) disminuye las necesidades de asistencia y la prescripción de medicamentos antiulcerosos. Ya durante el primer año esto supone un beneficio clínico para estos pacientes y un ahorro económico importante para la sanidad pública.

**Palabras clave:** Atención primaria; Estudio clínico; Estudio económico; *Helicobacter pylori*.

## BENEFITS OF TREATMENT TO ERADICATE *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IN PATIENTS WITH ULCERS ATTENDING A PRIMARY CARE CENTRE

**Objectives.** To evaluate the clinical evolution and the use of Primary Care health resources one year after treatment to eradicate *Helicobacter pylori* (Hp) infection in patients with peptic ulcers and Hp infection.

**Design.** Retrospective study on the effect of an intervention.

**Setting.** Urban, reformed primary care centre.

**Patients.** 102 patients with peptic ulcers and Hp infection.

**Intervention.** Treatment to eradicate Hp.

**Measurements and main results.** a) Total medical attendance; b) attendance for dyspepsia; c) number of ulcerous outbreaks; d) medicines taken to treat dyspepsia. 79.4% of the patients treated were male. Overall mean age was  $47.8 \pm 12.4$ . After the intervention, total attendance (from 8.3 to 6.6,  $p < 0.001$ ), attendance for dyspepsia (from 3.1 to 1.1,  $p < 0.00001$ ), and ulcerous outbreaks (from 1.2 to 0.06,  $p < 0.00001$ ) all dropped sharply. The mean number of medicines prescribed for dyspepsia per patient fell from 1.24 to 0.43,  $p < 0.0001$ . Ranitidine prescription fell from 72.7 to 13.8 days ( $p < 0.001$ ); and omeprazol from 35.1 to 12.2 days ( $p < 0.03$ ). Estimated total saving per patient was 26792 pesetas at 1998 values.

**Conclusions.** Treatment in primary care to eradicate Hp (+) in ulcerous patients reduced the needs of attendance and the prescription of drugs for ulcers. Just in the first year this supposed a clinical benefit for these patients and important economic savings for the public health service.

(Aten Primaria 2000; 25: 377-382)

<sup>a</sup>Médico de Familia y Farmacólogo Clínico. CAP Badia del Vallés. Barcelona.

<sup>b</sup>Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. CAP Badia del Vallés. Barcelona.

<sup>c</sup>Unidad de Aparato Digestivo. Servicio de Medicina. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

Correspondencia: Dr. R. Azagra.

CAP Badia del Vallés. C/ Bética, s/n. 08214 Badia del Vallés (Barcelona).

Correo electrónico: razagra@cconline.es

Manuscrito aceptado para su publicación el 29-IX-1999.

## Introducción

Desde que en 1984 Warren y Marshall describieran la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) y su relación con la gastritis crónica<sup>1</sup>, se ha acumulado una amplia evidencia científica que demuestra su papel patogénico en la úlcera péptica<sup>2-5</sup>. Actualmente, resulta indudable que la curación de la infección por Hp<sup>6</sup> evita la recurrencia de la úlcera péptica<sup>7</sup>. Gracias al tratamiento de erradicación, pacientes que requerían tratamiento intermitente o continuado con antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> para controlar la sintomatología dispepsica pueden beneficiarse de una curación definitiva<sup>8</sup>.

El reconocimiento del Hp como agente causal más importante de gastritis ha revolucionado el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica.

Son tres las líneas de evidencia que sostienen la hipótesis de que el Hp es el principal factor causante de la enfermedad ulcerosa. Primero, más de un 95% de los pacientes con úlcera duodenal y más del 80% de los pacientes con úlcera gástrica están infectados por Hp<sup>9-11</sup>. Segundo, estudios con seguimiento a largo plazo demuestran que la úlcera duodenal se desarrolla con mucha más frecuencia en aquellos pacientes con infección por Hp que en aquellos que no están infectados<sup>12,13</sup>. Tercero, la erradicación de la infección por Hp evita la recurrencia de la úlcera duodenal y gástrica<sup>7,8,14-18</sup>.

En el aspecto económico, tanto estudios de coste-efectividad como estudios comparativos han demostrado que la erradicación implica un descenso de los costes en la atención del paciente con enfermedad ulcerosa<sup>19-22</sup>. Diversos estudios han demostrado que el tratamiento erradicador con o sin detección previa de infección por

Hp es la terapéutica más coste-efectiva, frente al tratamiento empírico con antisecretores<sup>23</sup>. Sin embargo, estos beneficios no se habían cuantificado en el ámbito de la atención primaria en nuestro país.

La mayoría de los pacientes con infección por Hp y enfermedad ulcerosa péptica son visitados en el marco de atención primaria<sup>24,25</sup>. Aunque inicialmente fueron los gastroenterólogos los pioneros en propugnar el tratamiento de erradicación, este tratamiento se está popularizando entre los médicos de atención primaria<sup>25-29</sup>. Hoy día se acepta que debe ser en el ámbito de la atención primaria, en la mayoría de los casos, donde se realice el tratamiento de la infección por Hp<sup>30</sup> asociada a patología ulcerosa.

Las pautas de tratamiento erradicador han cambiado con el paso del tiempo. Dejando a un lado las monoterapias<sup>31</sup> y los tratamientos con 2 fármacos, que no han obtenido tasas de erradicación razonables<sup>24,32</sup>, la pauta más aceptada actualmente está formada por la combinación de 2 antibióticos y un inhibidor de la bomba de protones durante 7 días<sup>33-35</sup>.

En otros ámbitos sanitarios se ha demostrado que el tratamiento de erradicación reduce la recurrencia de la enfermedad ulcerosa péptica y que este fenómeno tiene implicaciones económicas, produciendo una contención del gasto farmacéutico y un beneficio al paciente al disminuir la morbilidad por esta enfermedad<sup>22,36</sup>. Sin embargo, el efecto del tratamiento de erradicación no ha sido analizado en el ámbito de la atención primaria en nuestro medio.

El objetivo del presente estudio fue, en consecuencia, evaluar el efecto del tratamiento de la infección por Hp sobre la evolución clínica, el consumo de medicamentos y el consumo de recursos sanitarios en pacientes con enfermedad ulcerosa péptica.

## Material y métodos

El ámbito de estudio fue la población atendida en el centro de atención primaria (CAP) de Badia del Vallés (Barcelona). Las personas residentes en esta población (antes llamada Ciudad Badia) están atendidas en un solo CAP. Su población censada es de algo más de 18.000 personas, pero existe una notable población flotante no censada; ademá hay personas residentes en otras poblaciones cercanas que se siguen visitando en este CAP por propia iniciativa, de forma autorizada y siempre con

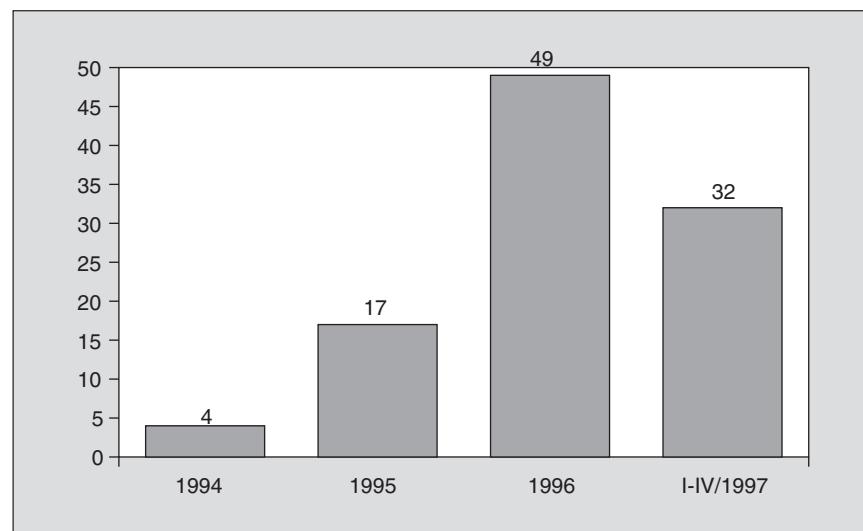


Figura 1. Evolución del número de tratamientos erradicadores, desde 1994 en el Centro de Asistencia Primaria de Badia del Vallés.

registros en sus correspondientes historias clínicas.

En este CAP, y en relación con el objeto de este estudio, existe desde 1995 el consenso de: a) investigar la presencia de infección por Hp en todo paciente afectado de dispepsia ulcerosa, y b) realizar tratamiento erradicador en caso positivo. La pauta de tratamiento erradicador se ha ido adaptando a lo largo de los años en función de las características de cada paciente y de la evidencia científica.

Para llevar a cabo esta evaluación, se analizaron todos los casos identificados e introducidos en una base de datos. Además, para detectar casos no registrados, se realizó una búsqueda exhaustiva de pacientes con úlcera péptica y tratamiento de erradicación a partir de las listas de tránsitos esofagogastrroduodenales (TEGD), fibrogastoscopias (FGS), serología de Hp y test del aliento solicitados. Se seleccionaron los pacientes mayores de 14 años que en algún momento habían consultado por sintomatología dispeptica a la consulta de medicina general, y que presentaban una enfermedad ulcerosa péptica (duodenal o gástrica) demostrada por FGS o TEGD e infección por Hp comprobada por cualquiera de los métodos invasivos o no invasivos hasta el 30 de junio de 1997. Posteriormente, se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas, registrándose durante el año previo y posterior a realizar tratamiento erradicador de Hp las variables generales (edad, sexo, consumo de alcohol y tabaco) y las variables específicas (visitas por dispepsia, antecedentes y número de brotes ulcerosos, consumo de fármacos para el control de la sintomatología dispeptica, días de baja laboral, toma de antiinflamatorios no esteroideos [AINE], diagnóstico de enfermedad ulcerosa, método diagnóstico de Hp y si se había realiza-

do la comprobación de la erradicación, así como el método utilizado y la pauta de tratamiento erradicador realizada). Los datos de los pacientes se introdujeron en una base de datos utilizando el programa Microsoft Acces.

Para el análisis económico, el coste de la visita al CAP, se ha utilizado el precio de referencia expuesto en el *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya*<sup>37</sup>. Los precios de los medicamentos se obtuvieron del *Vademécum Internacional* de 1998, utilizando como referencia la marca registrada más prescrita en dosis diarias definidas (DDD) en nuestro sector sanitario. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS para Windows 98. Se utilizó la t de Student para la comparación de medias para datos apareados y la prueba de McNemmar para la comparación de proporciones para datos apareados. Los datos se expresan como media ± desviación estándar (DE).

## Resultados

Se seleccionaron un total de 102 pacientes que cumplían los criterios de inclusión (úlcera péptica, infección por Hp y tratamiento erradicador) y en los que se disponía del seguimiento mínimo de un año anterior y posterior a realizar el tratamiento erradicador.

Se observó un acusado incremento en el número de tratamientos de erradicación a lo largo de los años, pasando de 4 tratamientos realizados en 1994 a 32 practicados en los 6 primeros meses de 1997 (fig. 1).

La media de edad fue 47,8 años, con una DE de ± 12,4 años. En la tabla 1

**TABLA 1. Características de los pacientes**

Sexo	79,4% varones 20,5% mujeres
Fumadores	53,9% en activo (media, 17,4 cig./día) 34,3% no fumadores 11,7% ex fumadores
Alcohol	10,7% consumían (medía, 63 g/día) 89,2% no consumían
Antecedentes ulcerosos	75,5% antecedentes previos 24,5% primer episodio

**TABLA 2. Manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en nuestro centro**

Patología tratada	93,1
Úlcera duodenal	5,8%
Úlcera gástrica	0,9%
Úlcera gástrica y duodenal	
Método de estudio enfermedad ulcerosa	
Fibrogastroscopia	84,3%
Transito baritado	15,7%
Método diagnóstico de infección por Hp	
Histología	46%
Test ureasa	15,6%
Serología	31,3%
Test aliento	6,8%
Demora de tratamiento <sup>a</sup>	
Mediana	5 días
Pautas de tratamiento erradicador	
OCA7 <sup>b</sup>	58,8%
MAO14 <sup>c</sup>	15,6%
Comprobación de la erradicación	
Sí	53,9%
No	26,4%
Pendiente	19,6%
Método de comprobación de la erradicación	
Test aliento	92,8%
Histología	5,4%
Ureasa	1,8%

<sup>a</sup>Tiempo que va desde que se detecta la infección por *Helicobacter pylori* hasta que se realiza el tratamiento erradicador.

<sup>b</sup>Omeprazol, claritromicina y amoxicilina durante 7 días.

<sup>c</sup>Metronidazol, amoxicilina y omeprazol durante 14 días.

se señalan las características de la muestra. La mayor parte de los pacientes tenía antecedentes de dispepsia ulcerosa antes del diagnóstico por Hp y tan sólo 2 pacientes habían tomado AINE durante el año anterior al tratamiento de la infección por Hp

y en un tiempo lejano (más de un mes) al momento del diagnóstico de la infección.

En la **tabla 2** se observa que la úlcera duodenal es la patología que más frecuentemente requirió tratamiento erradicador (93,1%). Un 28,4% de los

pacientes presentó reflujo gastroesofágico (RGE) como patología asociada a la enfermedad ulcerosa. El principal método diagnóstico utilizado para estudiar la sintomatología ulcerosa fue la FGS en un 84,3% de los pacientes (bien como única prueba o bien asociada al TEGD). Sólo 16 pacientes (15,7%) fueron diagnosticados mediante TEGD y en todos ellos el diagnóstico fue de úlcera duodenal. La presencia de hemorragia digestiva alta se detectó en 5 pacientes (4,9%). El método más utilizado para diagnosticar la infección por Hp fue la histología (46%) en el momento de la endoscopia, seguida de la serología (31,4%) en los casos en que ya existía diagnóstico previo de úlcera péptica. En 55 pacientes (54%) se comprobó la erradicación siendo el test del aliento con urea marcada con <sup>13</sup>C el método más utilizado (92,8%). Fueron usados un total de 21 pautas erradicadoras diferentes a lo largo de los 3 años. La formada por claritromicina, 500 mg/12 h; amoxicilina, 1 g/12 h, y omeprazol, 20 mg/12 h durante 7 días, fue la más empleada (58,8%) y la predominante en el último año.

La mediana del plazo de demora del tratamiento, entendido como el tiempo transcurrido desde que se detecta la infección por Hp en el paciente ulceroso hasta que se realiza el tratamiento, erradicador fue de 5 días.

Al analizar los resultados de la intervención (tratamiento erradicador), durante el año siguiente al tratamiento y al compararlo con el año anterior, se aprecia una disminución estadísticamente significativa en: a) el número de *visitas totales* pasa de una media de 8,3 a 6,6 ( $p < 0,001$ ); b) las *visitas por síntomas dispépticos/año* disminuyen de una media de 3,1 a 1,1 visitas ( $p < 0,00001$ ), y c) el número de *brotes ulcerosos* desciende de 1,2 a 0,06 ( $p < 0,0001$ ). Las variaciones en cuanto al consumo de medicamentos son: a) el *consumo global de fármacos* para la dispepsia disminuyó de una media de 1,24 fármacos por paciente a 0,43 ( $p < 0,0001$ ); b) el *consumo de ranitidina* disminuyó de una media de 72,7 días por paciente en el período previo a 13,8 días en el posterior ( $p < 0,0001$ ), y c) el *consumo de omeprazol* también disminuyó de una media 35,1 días por paciente a 12,2 ( $p < 0,03$ ) (**tabla 3**).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el núme-

**TABLA 3. Valoración antes-después de la intervención**

Variables	Antes	Después	Significación estadística
N.º visitas totales	8,3	6,6	p < 0,001
N.º visitas por dispepsia	3,1	1,1	p < 0,00001
N.º brotes ulcerosos	1,2	0,06	p < 0,0001
N.º de fármacos para control sintomático de la dispepsia	1,24	0,43	p < 0,0001
Consumo de ranitidina (días)	72,7	13,8	p < 0,0001
Consumo de omeprazol (días)	35,1	12,2	p < 0,03

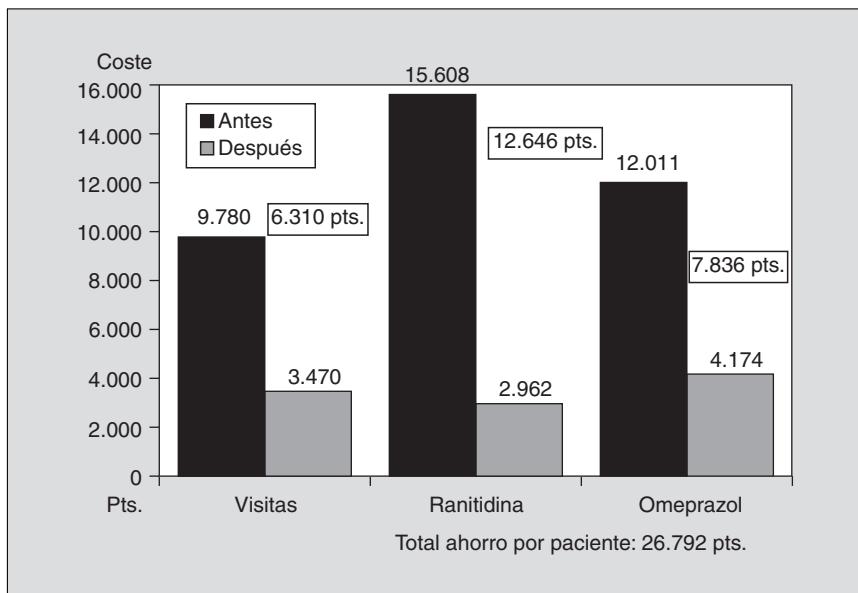


Figura 2. Estudio económico. Coste antes y después del tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Ahorro total por paciente tratado.

ro de días de baja por dispepsia o por cualquier otro motivo, ni en el consumo de otros fármacos no antisecretores para la dispepsia.

La disminución en el consumo de recursos supone un ahorro económico estimado en 643.620 pts. al disminuir el número de visitas, de 1.289.892 pts. al reducirse el consumo de ranitidina y de 799.272 por la disminución del consumo de omeprazol. Es decir, un ahorro total de 2.732.784 pts. en el total de los 102 pacientes analizados. Por tanto, puede estimarse en 26.792 pts. por cada paciente que realizó tratamiento erradicador (fig. 2).

## Discusión

En nuestra opinión, las características de la población donde se realiza el estudio son las adecuadas para el estudio de la influencia real a medio y largo plazo de las consecuencias del

tratamiento erradicador del Hp en pacientes ulcerosos (población urbana, muy agrupada, básicamente formada por emigrantes de otras poblaciones españolas, de nivel sociocultural medio-bajo<sup>38</sup> y que utilizan muy escasamente otros recursos sanitarios diferentes a los que se canalizan a través del CAP). Por otro lado, las características del propio CAP que integra a un equipo de atención primaria en funcionamiento desde 1982, con historia clínica única desde 1983, centro docente de medicina familiar y comunitaria desde 1987, centro universitario asociado en el pregrado de medicina desde 1991, con acceso directo a las pruebas complementarias para estudios del aparato digestivo y para la detección de la infección por Hp y con demoras semejantes a las que tienen los médicos de atención primaria del área metropolitana de Barcelona<sup>25</sup>. Además, el EAP cuenta también con una

amplia tradición en el registro y estudio de la utilización de medicamentos<sup>39</sup>. Pensamos que estas características facilitan el seguimiento y dan cierta garantía de continuidad para seguir evaluando los mismos parámetros y otros en el futuro. En este estudio de tipo pragmático, el grueso de la investigación se centra en conocer su interés práctico en las condiciones habituales de la clínica. Es decir, averiguar qué ocurre realmente con pacientes como los incluidos en este estudio en su medio natural y en circunstancias habituales. «La intervención» es el tratamiento erradicador independientemente de la pauta seguida, siempre que sea con un mínimo de 3 medicamentos, incluidos 2 antibióticos. En cuanto a la comprobación de la erradicación del Hp, en un 53,9% (55) consta como realizada la confirmación de la erradicación; en el 26,4% (27) no está solicitada la confirmación de la erradicación, y en un 19,6% (20) consta como pendiente. En nuestra opinión, cuando está solicitada y no realizada, a pesar de haber pasado bastante tiempo, es debido a que el paciente no acude a realizarla por estar asintomático y para evitarse desplazamientos y pérdidas de horas laborales. En la actualidad existen trabajos y guías que sugieren que no debería realizarse de forma sistemática la comprobación de la erradicación en las úlcera duodenales no complicadas<sup>33</sup>. En nuestro caso contamos con el inconveniente añadido de precisar un desplazamiento de más de 25 km para realizar el test del aliento, lo que representa a cada paciente dedicar más de 5 o 6 horas de su tiempo.

Los resultados del análisis del primer año de seguimiento, una vez realizado el tratamiento erradicador de la infección por Hp, muestran de forma cuantificada que el tratamiento erradicador provoca en estos pacientes una notable disminución en el consumo de recursos sanitarios, medidos en forma de número de visitas (tiempos de personal sanitario y tiempo de los pacientes) y en el coste de los medicamentos consumidos para la dispepsia, si lo comparamos con el año anterior a la erradicación.

La disminución del número de visitas se produce a expensas de las consultas por dispepsia. Así, la proporción de visitas por dispepsia respecto de las visitas totales pasa de ser de casi la tercera parte antes de practi-

car tratamiento de erradicación a ser la sexta parte después de éste. Estas visitas son especialmente importantes en una población con una edad media de 48 años y una vida productiva activa. La menor frequentación por parte de estos pacientes origina una menor carga asistencial, y por tanto una mayor disponibilidad del médico de familia para atender otras patologías.

Destaca en el estudio la disminución de consumo de ranitidina y omeprazol, posiblemente a expensas de la reducción de los tratamientos de mantenimiento que se realizan en muchos pacientes antes de la generalización del tratamiento erradicador en la enfermedad ulcerosa péptica.

Es de resaltar que a pesar de ser significativas las diferencias entre ambos períodos respecto al consumo de omeprazol, no son tan acusadas como en el caso de la ranitidina. La razón de esta menor diferencia podría asociarse a los últimos descubrimientos que han sugerido que el tratamiento erradicador de Hp en pacientes con RGE puede favorecer la persistencia o la presentación de nuevos síntomas de reflujo en algunos pacientes<sup>40</sup>, e incluso que la no infección por Hp en pacientes con RGE puede favorecer el efecto rebote provocado tras la suspensión del tratamiento con omeprazol<sup>41</sup>, lo que implicaría un mayor consumo de este fármaco después del tratamiento erradicador, provocando que las diferencias entre los períodos analizados sean menos evidentes.

Finalmente, en nuestro estudio no se han cuantificado los costes indirectos. Éstos son muy difíciles de evaluar (el coste del desplazamiento del paciente desde su domicilio al centro de asistencia primaria, las horas de trabajo perdidas para acudir a las visitas, etc.). En este sentido, muy probablemente el presente estudio infravalore los beneficios totales del tratamiento de erradicación, ya que no evalúa dichos costes indirectos, ni la calidad de vida del paciente que queda asintomático y sin necesidad de tratamiento. No se ha incluido la valoración, pero se tiene en cuenta el coste económico del propio tratamiento erradicador. En 1997 la fórmula de tratamiento más prescrita en el CAP de Badia (OCA 7) supone una cifra de 8.500 pts. y en algunos pocos casos puede llegar a 11.500, según la marca del omeprazol empleado y con valores de 1998. Por tanto,

siguen siendo diferencias notables si tenemos en cuenta que el ahorro estimado en visitas y en medicamentos antiulcerosos se calcula en unas 26.700 pts. por paciente y año. Será de interés prolongar el control evolutivo a largo plazo de los pacientes para comprobar si los beneficios observados durante el primer año tras el tratamiento erradicador se mantienen con el paso de los años. Con ello se podrá confirmar si realmente la ulcera péptica ha dejado de ser una enfermedad crónica para convertirse en una enfermedad infecciosa, para la que podemos ofrecer un tratamiento curativo. Asimismo, podría ser interesante evaluar si el tratamiento de erradicación se traduce en una mejora de su calidad de vida y si se produce una disminución del número de complicaciones. Si se confirman todos estos beneficios, es evidente que los pacientes ulcerosos y la sanidad pública saldrán beneficiados al conseguir un ahorro económico no despreciable, fruto de un correcto proceso diagnóstico y terapéutico por parte del médico de familia.

## Bibliografía

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984; 1: 1311-1314.
2. Marshall BJ. The *Campylobacter pylori* story. Scand J Gastroenterol 1988; 146 (Supl): 58-66.
3. Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ. *Campylobacter pylori*, gastritis, and peptic ulceration. J Clin Pathol 1986; 39: 353-365.
4. DeCross AJ, Marshall BJ. The role of *Helicobacter pylori* in acid-peptic disease [see comments]. Am J Med Sci 1993; 306: 381-392.
5. Marshall BJ. The 1995 Albert Lasker Medical Research Award. *Helicobacter pylori*. The etiologic agent for peptic ulcer. JAMA 1995; 274: 1064-1066.
6. Borody TJ, Cole P, Noonan S, Morgan A, Lenne J, Hyland L et al. Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication. Med J Aust 1989; 151: 431-435.
7. Van der Hulst RW, Rauws EA, Koycu B, Keller JJ, Bruno MJ, Tijssen JG et al. Prevention of ulcer recurrence after eradication of *Helicobacter pylori*: a prospective long-term follow-up study. Gastroenterology 1997; 113: 1082-1086.
8. Graham DY, Lew GM, Klein PD, Evans DG, Evans DJ Jr, Saeed ZA 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.
9. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. JAMA 1994; 272: 65-69.
10. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. N Engl J Med 1991; 324: 1043-1048.
11. Graham DY. *Helicobacter pylori*: its epidemiology and its role in duodenal ulcer disease. J Gastroenterol Hepatol 1991; 6: 105-113.
12. Sipponen P, Seppala K, Aarynen M, Helske T, Kettunen P. Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer: a case control study on risk of coexisting duodenal or gastric ulcer in patients with gastritis. Gut 1989; 30: 922-929.
13. Cullen D, Collins BJ, Christiansen KJ, Epis J, Warren JR, Cullen KJ. Long term risk of peptic ulcer disease in people with *Helicobacter pylori* infection community based study. Gastroenterology 1993; 104: n.º 4 Part 2, A60.
14. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincoe ED, Blackbourn SJ et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. Lancet 1988; 2: 1437-1442.
15. Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B, Hirschl AM, Nemec H, Schutze K et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. N Engl J Med 1993; 328: 308-312.
16. Rauws EA, Tytgat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1990; 335: 1233-1235.
17. Coglan JG, Gilligan D, Humphries H, McKenna D, Dooley C, Sweeney E et al. *Campylobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcers-a 12-month follow-up study. Lancet 1987; 2: 1109-1111.
18. Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ, Warren JR, Christiansen KJ, Marshall BJ et al. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up. Lancet 1994; 343: 258-260.
19. Vakil N, Fennerty B. The economics of eradicating *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer disease. Am J Med 1996; 100: 60-63.
20. O'Brien B, Goeree R, Mohamed AH, Hunt R. Cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication for the long-term management of duodenal ulcer in Canada. Arch Intern Med 1995; 155: 1958-1964.
21. O'Brien B, Goeree R, Hunt R, Wilkinson J, Levine M, William A. Cost effectiveness of alternative *Helicobacter pylori* eradication strategies in the management of duodenal ulcer. Can J Gastroenterol 1997; 11: 323-331.
22. Sonnenberg A, Schwartz JS, Cutler AF, Vakil N, Bloom BS. Cost savings in duo-

- denal ulcer therapy through *Helicobacter pylori* eradication compared with conventional therapies: results of a randomized, double-blind, multicenter trial. Gastrointestinal Utilization Trial Study Group. Arch Intern Med 1998; 158: 852-860.
23. Ebell MH, Warbasse L, Brenner C. Evaluation of the dyspeptic patient: a cost-utility study. J Fam Pract 1997; 44: 545-555.
24. Muñoz Gutiérrez J, Iglesias Franco H, Fidalgo García L. *Helicobacter pylori* y patología gastroduodenal: patogenia, diagnóstico y pautas terapéuticas. Aten Primaria 1997; 19: 377-382.
25. Martínez-Sánchez G, Sáperas E, Benavent J, Mearin F, Piñol J, Barenys M et al. Actitud de los médicos de atención primaria del área metropolitana de Barcelona frente al diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en enfermedades gastroduodenales. Gastroenterol Hepatol 1998; 21: 473-478.
26. Hirth RA, Fendrick AM, Chernew ME. Specialist and generalist physicians' adoption of antibiotic therapy to eradicate *Helicobacter pylori* infection. Med Care 1996; 34: 1199-1204.
27. Fendrick AM, Hirth RA, Chernew ME. Differences between generalist and specialist physicians regarding *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1544-1548.
28. Breuer T, Goodman KJ, Malaty HM, Sudhop T, Graham DY. How do clinicians practicing in the U.S. manage *Helicobacter pylori*- related gastrointestinal diseases? A comparison of primary care and specialist physicians. Am J Gastroenterol 1998; 93: 553-561.
29. Breuer T, Sudhop T, Goodman KJ, Graham DY, Malfertheiner P. How do practicing clinicians manage *Helicobacter pylori*-related gastrointestinal diseases in Germany? A survey of gastroenterologists and family practitioners. Helicobacter 1998; 3: 1-8.
30. European Society of Primary Care Gastroenterology. The management of *Helicobacter pylori* infection. Guidance for the European Primary Care Physician. Bulletin 1998.
31. 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.
32. Gisbert JP, Boixeda D, Martín de Argila C. Omeprazol y amoxicilina en el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Rev Clin Esp 1995; 11: 787-791.
33. Jovell A, Aymerich M, García-Altés A, Serra-Prat M. Guía de práctica clínica del tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori* asociada a úlcera duodenal en la atención primaria. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica Servei Català de la Salut Departament de Sanitat i Seguretat Social Generalitat de Catalunya, setiembre 1998.
34. Comet R, Calvet X, Navarro M, García N, Sanfeliu I. Omeprazol, claritromicina y amoxicilina durante 7 días para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Hepatol 1998; 21: 81-83.
35. Calvet X. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Hepatol 1998; 21: 203-206.
36. Inadomi J, Sonnenberg A. The impact of peptic ulcer disease and infection with *Helicobacter pylori* on life expectancy. Am J Gastroenterol 1998; 93: 1286-1290.
37. Ordre de 29 de setembre de 1997 per la qual s'aproven els preus públics corresponents als serveis que presta l'Institut Català de la Salut. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya 1997; 2.504: 12149.
38. Jané A, Caldès M. Ciutat Badia: barri, ciutat i sistema metropolità. Barcelona: Direcció General d'Arquitectura i Habitatge, Departament de Política Territorial i Obres Públiques, Generalitat de Catalunya, 1985.
39. Azagra R, Bonet JM, Bravo ML, Freixas M, Campanera MT, Fuentes M. Seguimiento de la calidad de la prescripción de medicamentos: el CAP de Ciudad Badia (1986-1990). Aten Primaria 1992; 10: 707-710.
40. Labenz J, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? Gut 1997; 41: 277-280.
41. Guillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl EL. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to ontreatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. Gastroenterology 1999; 116: 239-247.