

## Alto índice de erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal tras fracaso de un tratamiento previo

Beatriz Sicilia, Eva Sierra, Amelia Lago, Margarita Villar, Santiago García y Fernando Gomollón

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

**OBJETIVO:** Evaluar la efectividad de un segundo tratamiento en pacientes diagnosticados de úlcera duodenal en los que ha fracasado un primer intento de erradicación de *Helicobacter pylori*.  
**PACIENTES Y MÉTODOS:** Estudio prospectivo, observacional, abierto y no aleatorizado pero protocolarizado. Se incluyeron 30 pacientes consecutivos con diagnóstico previo endoscópico de úlcera duodenal y fracaso de un intento de erradicación de *Helicobacter pylori* definido por un test del aliento positivo o confirmación en nueva endoscopia por test de la ureasa e histología de infección activa. Se asignaba el tratamiento de acuerdo con la pauta inicial. Si ésta había incluido claritromicina, se prescribía un tratamiento con omeprazol (20 mg/12 h), bismuto (120 mg/6 h), tetraciclina (500 mg/6 h), y metronidazol (500 mg/8 h) (OBTM); si por el contrario el tratamiento previo no había incluido claritromicina, la pauta incorporaba omeprazol (20 mg/12 h), claritromicina (500 mg/12 h) y amoxicilina (1g/12 h) (OCA). En ambos casos el tratamiento duraba 10 días. Se evaluaba la erradicación mediante un test del aliento a los 2 meses de la última dosis. Se exponen los datos con intervalos de confianza (IC) del 95%.

**RESULTADOS:** En un caso se suspendió el tratamiento por efectos adversos y 2 pacientes no acudieron al control del test del aliento (los 3 enfermos pertenecían al grupo OBTM). La erradicación fue eficaz en 25 de 27 pacientes (92,6%) en el análisis por protocolo y en 25 de 30 (83,3%) en el análisis por intención de tratamiento. Si se analizan por separado los dos grupos de tratamiento, la combinación OCA consiguió la erradicación en 5 de 6 pacientes (83,3%; IC del 95%, 35,9-99,6), mientras que con la opción OBTM se consiguió la erradicación en 20 de 21 pacientes evaluables (95,2%; IC del 95%, 76,2-99,9). En este caso, efectuamos el análisis según intención de tratamiento, y se erradicaron 20 de 24 casos (83,3%; IC del 95%, 62,6-95,3).

**CONCLUSIÓN:** Mediante la prescripción de una segunda pauta de erradicación de *H. pylori* que incluye antibióticos no utilizados en la primera ocasión, sin cultivo previo, se obtiene una tasa de erradicación adecuada, lo que hace recomendable en esta situación.

**Palabras clave:** *Helicobacter pylori*; Erradicación; Úlcera duodenal; Fracaso del tratamiento.

High eradication rates in *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer who failed previous eradication therapy

**BACKGROUND:** To analyze the effectiveness of a second-line treatment of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer based on previous antibiotic regimen.

**PATIENTS AND METHODS:** Open, prospective, uncontrolled study, but guided by protocol including 30 consecutive patients with endoscopic diagnosis of active duodenal ulcer and failure of a first-line *H. pylori* eradication treatment diagnosed by urea breath test or a new endoscopy with histology and positive urease test. Treatment consisted in 10 days with omeprazole (20 mg/12 h), bismuth subcitrate (120 mg/6 h), tetracycline (500 mg/6 h) and metronidazole (500 mg/8 h) (OBTM) if previous regimen was with clarithromycin; or 10 days with omeprazole (20 mg/12 h), clarithromycin (500 mg/12 h) and amoxicillin (1g/12 h) (OCA) if previous regimen did not include clarithromycin; using metronidazole (500 mg/8 h) instead of amoxicillin (OCM) in case of allergy. Eradication was defined as a negative <sup>13</sup>C-urea breath test 2 months after the end of therapy.

**RESULTS:** One patient had to stop treatment due to the side effects and in 2 patients urea breath test was not performed (3 patients due to the OBTM group). Per protocol eradication was achieved in 25 out of 27 patients (92.6%) and by intention-to-treat eradication was attained in 25 out of 30 cases (83.3%). When both groups analyzed separately, the OCA combination was successful in 5 from 6 patients (83.3%; 95% CI 35.9-99.6); while the OBTM combination was successful in 20 from 21 valuable patients (95.2%; 95% CI 76.2-99.9). In this second case we make an intention to treat analysis and eradication was achieved in 20 from 24 (83.3%; 95% CI 62.6-95.3).

**CONCLUSION:** The eradication treatment for *H. pylori* based in different antibiotics used in subsequent attempts get high eradication rates in patients with duodenal ulcer.

Med Clin (Barc) 2000; 115: 641-643

Correspondencia: Dr. F. Gomollón.  
Condes de Aragón, 18, 2.º B. 50009 Zaragoza.  
Correo electrónico: fgomollong@meditex.es

Recibido el 10-5-2000; aceptado para su publicación el 5-9-2000

El tratamiento de elección de la úlcera péptica consiste, cuando existe la infección, en la erradicación de *Helicobacter pylori*<sup>1</sup>. Con las pautas recomendadas actualmente, casi siempre la combinación de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y dos antibióticos, la infección se cura en algo más del 80% de los pacientes, algo similar a lo que ocurre con otras combinaciones antibióticas más complejas<sup>2-5</sup>. Entre un 10 y un 20% de los pacientes no son curados con el primer intento de erradicación y deben ser tratados para disminuir los riesgos de la enfermedad a largo plazo<sup>6,7</sup>.

Hasta el momento existen relativamente pocos datos en la bibliografía sobre la efectividad de una segunda pauta erradicadora y, de hecho, la mayoría de las comunicaciones son resúmenes a congresos<sup>8-18</sup>. Sólo existe un ensayo clínico aleatorizado, realizado en nuestro país por el grupo de Gisbert et al<sup>16</sup>, en el que los resultados de la pauta más recomendada (omeprazol, bismuto, tetraciclina y metronidazol) fueron decepcionantes, con una tasa de erradicación inferior al 60%. Tras un primer fallo en la erradicación, la existencia de resistencias adquiridas a los macrólidos e imidazoles es frecuente (se han citado cifras de hasta un 70-100%)<sup>19</sup>, lo que podría condicionar la elección empírica de un segundo tratamiento. Aunque podría recomendarse el cultivo con estudio de sensibilidades, es una técnica costosa que obliga, además, a realizar una endoscopia para la obtención de la muestra. Por tanto, sería de indudable interés clínico conocer si la utilización empírica de una segunda pauta, elegida en función del fracaso o no de la primera pauta, es realmente efectiva en la clínica diaria. Nuestro estudio pretende evaluar la efectividad de este tipo de aproximación en la práctica clínica real.

### Pacientes y métodos

Diseñamos un estudio observacional, prospectivo, abierto y no aleatorizado. La pauta de tratamiento se asignaba, sin embargo, mediante un protocolo preestablecido, que variaba la pauta indicada de acuerdo con la naturaleza de la pauta que había fracasado previamente. Para estudiar a una población homogénea se incluyeron exclusivamente pacientes conse-

cutivos con diagnóstico previo de úlcera duodenal mediante endoscopia, en los que se había indicado un único tratamiento de erradicación que había fracasado. El fracaso se definía como un test del aliento positivo realizado a los 60-75 días de la toma de la última dosis del tratamiento asignado. Se excluyeron aquellos pacientes con consumo crónico de antiinflamatorios y/o aspirina, o en caso de embarazo o lactancia. El paciente daba su consentimiento informado para entrar en el estudio.

Asumiendo que la utilización de claritromicina en la pauta fracasada podía indicar resistencia del germen a este fármaco se prescribió tratamiento, de acuerdo con la pauta previa, de la siguiente forma: en el caso de incluir claritromicina, asignamos a nuestros pacientes omeprazol, 20 mg/12 h, bismuto (subcitrate de bismuto coloidal, 120 mg/6 h, tetraciclina (clorhidrato de tetraciclina, tetraciclina), 500 mg/6 h y metronidazol, 500 mg/8 h (OBTM); si, por el contrario, la pauta previa no incluía claritromicina, asignamos omeprazol, 20 mg/12 h, claritromicina, 500 mg/12 h, y amoxicilina, 1g/12 h, (OCA) sustituyéndose la amoxicilina por 500 mg/12 h de metronidazol (OCM) en caso de alergia a dicho fármaco. La duración de todas las pautas fue de 10 días.

Realizamos 3 entrevistas clínicas: a) en el momento de la inclusión del paciente, en que se efectuó una historia clínica y se asignó la primera pauta erradicadora, según protocolo; b) durante el tratamiento se comprobó la tolerancia y el cumplimiento mediante una encuesta y la medicación devuelta, y c) finalmente se realizó un test del aliento con urea marcada con <sup>13</sup>C (TAU-KIT®) a los 60-75 días de la última toma de la dosis para definir la erradicación.

Los resultados se presentan con intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) y se analizan según el protocolo y por intención de tratamiento

### Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 30 pacientes (7 mujeres/23 varones) con edades comprendidas entre 20 y 74 años (edad media [desviación estándar] de 46 [13]). Una tercera parte de los pacientes eran fumadores, 12 habían presentado previamente hemorragia digestiva y dos perforación. Tres pacientes eran alérgicos a penicilina.

En 24 pacientes se incluía claritromicina en la pauta previa de erradicación, por lo que fueron asignados a OBTM durante 10 días, mientras que en 6 no estaba incluida, por lo que se les administró OCA durante 10 días (tabla 1). En un paciente no se pudo completar el tratamiento debido a los efectos secundarios. El cumplimiento en el resto fue del 100%. Dos pacientes no acudieron a la realización del test del aliento final, por lo que se completó el protocolo completo en 27 de 30 pacientes.

Se consiguió la erradicación en 25 enfermos de 27 evaluables (tres pérdidas en el grupo OBTM), por lo que la tasa de erradicación por protocolo fue del 92,6% (IC del 95%: 75,7-99,1). Por intención de tratamiento, la tasa de erradicación fue del 83,3% (IC del 95%: 65,3-94,4). Si se analizan por separado los dos grupos de tratamiento, mediante la combinación OCA se consiguió la erradicación en 5 de 6 pacientes (83,3; IC del 95%: 35,9-99,6), mientras que con OBTM se obtuvo la erradicación en 20 de 21 pacientes evaluables (95,2%; IC del 95%: 76,2-99,9). En este caso, al efectuar el

análisis según intención de tratamiento se obtuvo la erradicación en 20 de 24 casos (83,3%; IC del 95%: 62,6-95,3).

### Discusión

La erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* constituye el tratamiento de elección de la úlcera péptica asociada con la bacteria, motivo por el que se va generalizando su utilización. Sin embargo, de manera paradójica se produce un incremento en el número de pacientes en los que surge la siguiente pregunta clínica: ¿qué tratamiento prescribir tras el fracaso de un primer intento? La escasez de estudios realizados en esta circunstancia clínica hace difícil proporcionar una respuesta. Algunos datos indican que el éxito de erradicación tras un primer fracaso depende fundamentalmente de las resistencias adquiridas durante el curso de tratamiento previo, y la elección del nuevo régimen terapéutico debe estar

basado en este hecho<sup>20,21</sup>. Sin embargo, los estudios clínicos disponibles son relativamente escasos y sólo uno, según nuestro conocimiento, es aleatorizado<sup>16</sup>. Nuestro estudio no es aleatorizado, pero está realizado en nuestro medio y se aproxima lo más posible a las condiciones clínicas reales, por lo que creemos que proporciona evidencias de interés. Debido al bajo impacto de la resistencia de metronidazol en la cuádruple terapia con IBP, bismuto, metronidazol y tetraciclina<sup>22</sup>, esta pauta fue recomendada como régimen de tratamiento de rescate por el Grupo de Estudio Europeo de *H. pylori*<sup>23</sup> pero, aunque los resultados con la utilización de esta fórmula tras el fallo de tratamientos que contenían claritromicina han sido buenos<sup>14,15</sup>, no lo han sido tanto tras haber usado previamente metronidazol<sup>8</sup>. Existen pocos estudios en la bibliografía que proporcionen datos sobre los resultados de un tratamiento erradicador tras un tratamiento previo; varios estudios recién

TABLA 1  
Efectividad de erradicación según la pauta asignada

Número de pacientes	Pauta previa	Pauta asignada	Pérdidas	Porcentaje de erradicación
Con claritromicina previa	—	—	—	86,9
22	OCA	OBTM	2	86,4 (19/22)
1	OCM	OBTM	0	100 (1/1)
1	OCT	OBTM	1	0
Sin claritromicina previa	—	—	—	83,3
4	OJA	OCA	0	75 (3/4)
1	OBTM	OCA	0	100 (1/1)
1	OBMA	OCA	0	100 (1/1)
Total			3	83,3 (25/30)

O: omeprazol; M: metronidazol; B: bismuto; C: claritromicina; J: josamicina; T: tetraciclina; A: amoxicilina.

TABLA 2  
Resultados de erradicación de *Helicobacter pylori* en Europa (excepto España) y en los EE.UU. tras un fallo de un primer tratamiento

Autor y referencia bibliográfica	Número de pacientes	Pauta previa	Pauta asignada	Porcentaje de erradicación
Peitz et al <sup>8</sup>	23	OCM	OBTM OCA	36,3 64,3
Bataglia et al <sup>9</sup>	74	Varias	Según pauta previa	89
Rinaldi et al <sup>10</sup>	38	OCA/LCA/PCA	RBTi	86
Lee et al <sup>11</sup>	52	OCA/OCM	OBTM (7 días) OCA (14 días)	75 80
Mera et al <sup>12</sup>	143	OABM (14 días)	OCA (7 días) OCA/LCA (14 días)	33 79,7

O: omeprazol; C: claritromicina; T: tetraciclina; L: lansoprazol; A: amoxicilina; Ti: tinidazol; P: pantoprazol; M: metronidazol; B: bismuto; R: ranitidina.

TABLA 3  
Resultados de erradicación de *Helicobacter pylori* en España tras fallo de un primer tratamiento

Autor y referencia bibliográfica	Número de pacientes	Pauta previa	Pauta asignada	Porcentaje de erradicación
Elizalde et al <sup>13</sup>	31	OCA (7 días)	OBTM (7 días)	87,1
Huelin et al <sup>14</sup>	54	OCA-OCT	OBTM (7 días)	87
Gomollón et al <sup>15</sup>	21	LCA (7 días)	LBTM (7 días)	95,2
Gisbert et al <sup>16</sup>	60	OCA (7 días)	OBTM (7 días) RBTM (7 días)	59 86
García-Romero et al <sup>18</sup>	23	OCA (6 días)	OBAM (7 días)	61

O: omeprazol; C: claritromicina; T: tetraciclina; L: lansoprazol; A: amoxicilina; B: bismuto; R: ranitidina.

tes<sup>10-12</sup> comunican un éxito en la erradicación que varía entre un 33 y un 86% (tabla 2), siendo los porcentajes más bajos los correspondientes al empleo de antibióticos ya utilizados en pautas previas, lo que con probabilidad es debido a las resistencias adquiridas durante el tratamiento. En España, varios autores<sup>13-18</sup> han conseguido porcentajes que oscilan entre el 59 y el 92,5% (tabla 3). Entre los estudios citados, sólo dos no controlados pueden ser evaluados por completo al haber sido publicados, y en ambos se obtiene éxito en más del 80% de los casos<sup>13,15</sup>. Sin embargo, el único estudio controlado, que además reúne la serie más amplia, en el que se aleatorizaron 60 pacientes con utilización previa de OCA durante 7 días a OBTM/ranitidina-bismuto y tetraciclina-metronidazol durante 7 días se obtuvo un 72,5% de éxitos globales, en su análisis por protocolo, con unos resultados particularmente decepcionantes con la combinación OBTM que no alcanzaron el 60% de éxitos<sup>16</sup>. Quizá la diferencia en los porcentajes se debe a la duración de las pautas (10 días en nuestro estudio) que, como ya es sabido, aumenta la eficacia en los resultados, o bien a que la población del estudio que presentamos es más homogénea, ya que todos nuestros pacientes tenían úlcera duodenal. Se ha descrito una mayor respuesta a la erradicación de pacientes con úlcera péptica frente a aquellos con diagnóstico de dispepsia funcional<sup>24,25</sup>. Un posible factor que explicaría también la diferencia es la dosis de metronidazol (250 mg/8 h en el estudio de Gisbert et al y 500 mg/8 h en el nuestro). La elección de una primera pauta de erradicación basada en claritromicina o en metronidazol dependerá fundamentalmente del grado de resistencias primarias en las distintas áreas geográficas<sup>4,22</sup>. En España, la última revisión realizada<sup>26</sup> de las resistencias primarias establece un 4,4% para claritromicina, con una tendencia a su aumento en los estudios publicados recientemente<sup>2,19</sup>, y un 20-30% para metronidazol que parece permanecer estable. Nuestro estudio apoya las recomendaciones de De Boer y Tytgat<sup>20</sup> en la elección de un segundo tratamiento empíricamente basado en la pauta previa utilizada; así, si la pauta previa se basa en el uso de claritromicina, se cambia en la terapia de rescate por un régimen basado en metronidazol, y viceversa. En nuestros resultados conseguimos la erradicación en un 87,6% de los casos, datos que coinciden con estudios previamente publicados<sup>10,13,14</sup> que siguieron la misma metodología de asignación de pautas de rescate. Quedaría un reducido porcentaje de pa-

cientes en los que en la primera pauta asignada se utilizaron ambos antibióticos (claritromicina y metronidazol) y en los que quizá merecería la pena guiar el segundo tratamiento con un cultivo previo, al igual que en los enfermos en los que hayan fallado ya al menos 2 tratamientos previos de erradicación. Aunque se trate de un estudio no controlado y con un número limitado de pacientes, se estudia a una población homogénea de forma prospectiva y protocolarizada. Creemos que nuestros resultados apoyan las recientes recomendaciones formuladas por el Club Español de *Helicobacter pylori*, respecto al tratamiento empírico tras una reunión nacional de consenso<sup>27,28</sup>.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori*. The Maastrich Consensus Report. Gut 1997; 41: 8-13.
- Ducons JA, Santolaria S, Guirao R, Ferrero M, Montoro M, Gomollón F. Impact of clarithromycin resistance on the effectiveness of a regimen for *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 775-780.
- De Boer SY, Siem TH. Four-day quadruple therapy as a routine treatment for *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 1119-1121.
- Gomollón F, Ducons JA, Gimeno L, Fuentes J, García S, Vera J et al. The ideal therapy must be defined in each geographical area: experience with a quadruple therapy in Spain. Helicobacter 1998; 3: 110-114.
- Gisbert JP, Boixeda D, Martín de Argila C, Redondo C, Moreno L, Abraira V. Nuevas terapias triples de una semana de duración con metronidazol para la erradicación de *Helicobacter pylori*: claritromicina o amoxicilina como segunda antibiótico. Med Clin (Barc) 1998; 110: 1-5.
- Van der Hulst RWM, Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol 1996; 31 (Supl 220): 10-18.
- Gisbert JP, Boixeda D, Aller R, de la Serna C, Sanz E, Martín de Argila C et al. *Helicobacter pylori* y hemorragia digestiva por úlcera duodenal: prevalencia de la infección, eficacia de tres terapias triples y papel de la erradicación en la prevención de la recidiva hemorrágica. Med Clin (Barc) 1999; 112: 161-165.
- Peitz U, Nusch A, Sulliga M, Becker T, Stolte M, Börsch G et al. Second line treatment of *Helicobacter pylori* infection. Gut 1997; 41 (Supl 1): A104.
- Battaglia G, Di Mario F, Vigneri S, Vianello F, Benvenuti ME, Donisi PM et al. Strategy for the retreatment of failed *Helicobacter pylori* eradication therapy: a case series. Ital J Gastroenterol Hepatol 1998; 30: 370-374.
- Rinaldi V, Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Winn S, Stoppino V et al. *Helicobacter pylori* eradication with proton pump inhibitor-based triple therapies and re-treatment with ranitidine bismuth citrate-based triple therapy. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 163-168.
- Lee JM, Breslin NP, Hyde DK, Buckley MJ, O'Morain CA. Treatment options for *Helicobacter pylori* infection when proton pump inhibitor-based triple therapy fails in clinical practice. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 489-496.
- Mera R, Realpe JL, Bravo LE, DeLany JP, Correa P. Eradication of *Helicobacter pylori* infection with proton pump-based triple therapy in patients in whom bismuth-based triple therapy failed. J Clin Gastroenterol 1999; 29: 51-55.

- Elizalde IR, Borda F, Jara C, Martínez A, Rodríguez C, Jiménez J. Eficacia de 2 tratamientos consecutivos en la erradicación de *Helicobacter pylori*. Anal Sis San Navarra 1998; 21 (Supl 2): 83-88.
- Huelín J, Jiménez M, Sánchez S, Durán A, España P, De la Cruz T et al. Quadruple therapy with omeprazole, tetracycline, metronidazole and bismuth as a second option after failure of a first eradication therapy. Gut 1998; 43 (Supl 2): A86.
- Gomollón F, Ducons JA, Ferrero M, García Cabezudo J, Guirao R, Simón MA et al. Quadruple therapy is effective for eradicating *Helicobacter pylori* after failure of triple proton-pump inhibitor-based therapy: a detailed, prospective analysis of 21 consecutive cases. Helicobacter 1999; 4: 222-225.
- Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Gravalos RG, Carpio D, Pajares JM. Seven-day 'rescue' therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: omeprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole vs. ranitidine bismuth citrate, tetracycline and metronidazole. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1311-1316.
- Gisbert JP, Boixeda D, Bermejo F, Nieves Rincón M, Jesus Higes M, Angeles Arpa M et al. A Re-treatment after *Helicobacter pylori* eradication failure. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 1049-1054.
- García-Romero E, Del Val A, Cuquerella J, Higon D, Pons V, Gisbert C et al. Erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia triple de 6 días en pacientes con úlcera duodenal (resumen). Eficacia de una cuadruple terapia de 7 días en los fracasos. Gastroenterol Hepatol 1997; 20: 525.
- Glupczynski Y. Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*: a global overview. Acta Gastroenterol Belg 1998; 61: 357-366.
- Wink A de Boer, Guido NJ Tytgat. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. BMJ 2000; 320: 31-33.
- Peitz U, Hackelsberger A, Malfertheiner P. A practical approach to patients with refractory *Helicobacter pylori* infection, or who are re-infected after standard therapy. Drugs 1999; 57: 905-920.
- De Boer WA, Tytgat GN. How to treat *Helicobacter pylori* infection. Should treatment strategies be based on testing bacterial susceptibility? A personal viewpoint. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 709-716.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bell D, Bianchi Porro G, Deltenre M et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastrich Consensus Report. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9: 1-2.
- Spiller RC. Is there any difference in *Helicobacter pylori* eradication rates in patients with active peptic ulcer, inactive peptic ulcer and functional dyspepsia? Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11 (Supl 2): 25-28.
- Schmidt CH, Whiting GW, Cory D, Ross SD, Chalmers TC. Omeprazole plus antibiotics in the eradication of *H. pylori* infection: a meta-regression analysis of randomized, controlled trials. Am J Ther 1999; 6: 25-36.
- López Brea M, Domingo D, Sánchez I, Alarcon T. Evolution of resistance to metronidazole and clarithromycin in *Helicobacter pylori* clinical isolates from Spain. J Antimicrob Chemoter 1997; 40: 279-281.
- Sainz R, Borda F, Domínguez E, Gisbert JP. Grupo Conferencia Española de Consenso. Conferencia española de consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. Rev Esp Enferm Digest 1999; 9: 777-784.
- Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Sáinz R y Grupo de la Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la Conferencia Española de Consenso. Med Clin (Barc) 2000; 114: 185-195.