

Alta eficacia erradicadora de la infección por *Helicobacter pylori* de una pauta terapéutica intravenosa de 3 días de duración en pacientes con úlcera péptica sangrante

F.A. Ruiz Gómez, F.J. Sánchez Serrano, A. Martínez Egea, G. García del Castillo, J. Sánchez Cuenca y M. Coronas Planas

Sección de Medicina Digestiva. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario San Juan de Alicante. Alicante.

RESUMEN

OBJETIVOS: Validar la eficacia de una pauta erradicadora de 3 días por vía intravenosa en pacientes con úlcera péptica sangrante asociada a infección por *Helicobacter pylori*.

PACIENTES Y MÉTODO: Se estudiaron 53 pacientes ingresados con hemorragia digestiva alta (HDA) por úlcera péptica, con test de ureasa positivo, en un período de 12 meses. Tras el diagnóstico endoscópico se instauró tratamiento intravenoso con 40 mg/12 h de pantoprazol, 500 mg/8 h de metronidazol y 1.000 mg/200 mg/8 h de amoxicilina-ácido clavulánico durante 72 h. Se realizó control del tratamiento erradicador mediante test del aliento con urea ¹³C transcurridos al menos 2 meses desde el final del mismo.

RESULTADOS: Se incluyeron 51 pacientes, 40 de los cuales presentaban úlcera duodenal y 11 úlcera gástrica. Se consiguió la erradicación de *H. pylori* en el 87,5% de las úlceras duodenales y en el 63,6% de las úlceras gástricas ($p = 0,066$). No se registraron reacciones adversas al tratamiento ni ningún abandono del mismo. Tampoco hubo ningún caso de recidiva hemorrágica.

CONCLUSIONES: La pauta de erradicación ultracorta empleada es de una gran eficacia, cercana a la del tratamiento oral, soslayando algunos inconvenientes, como son los efectos adversos y la adhesión al tratamiento.

INTRAVENOUS 3-DAY *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION THERAPY IS HIGHLY EFFECTIVE IN PATIENTS WITH BLEEDING PEPTIC ULCER

AIMS: To evaluate the efficacy of 3-day intravenous *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with bleeding peptic ulcer associated with *H. pylori* infection.

MATERIAL AND METHOD: We studied 53 patients admitted to hospital with bleeding of the upper gastrointestinal tract due to peptic ulcer and positive urease test over a 12-month

period. After endoscopic diagnosis, intravenous pantoprazole (40 mg/12 hours), metronidazole (500 mg/8 hours) and amoxicillin-clavulanic acid (1,000 mg/200 mg/8 hours) was administered for 72 hours. The efficacy of eradication therapy was evaluated by ¹³C-urea breath test at least 2 months after the end of treatment.

RESULTS: Fifty-one patients were included. Of these, 40 had duodenal ulcer and 11 had gastric ulcer. *H. pylori* eradication was achieved in 87.5% of those with duodenal ulcers and in 63.6% of those with gastric ulcers ($p = 0.066$). No adverse reactions or episodes of bleeding recurrence were found and none of the patients withdrew from treatment.

CONCLUSIONS: The ultra-short course eradication therapy used in this study is highly effective. Its efficacy is similar to that of oral treatment and it avoids certain problems such as adverse effects and adherence to treatment.

INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* desempeña un papel fundamental como agente etiológico en los pacientes con úlcera péptica sangrante^{1,2}. La erradicación de la infección por *H. pylori* en pacientes con hemorragia digestiva alta de origen péptico se acompaña de un descenso de la tasa de recidiva hemorrágica a largo plazo²⁻⁹.

Existen evidencias de que la utilización de una pauta de erradicación intravenosa de instauración precoz podría influir positivamente en la evolución de la hemorragia y conseguir la erradicación de la infección¹⁰⁻¹⁵, así como mejorar la adhesión terapéutica, que en ocasiones no se completa cuando se utilizan los regímenes orales de tratamiento.

El objetivo de este estudio es validar la eficacia de una pauta erradicadora ultracorta de 3 días por vía intravenosa en pacientes afectados de úlcera péptica sangrante asociada a infección por *H. pylori*.

PACIENTES Y MÉTODO

El estudio se realizó en un hospital de área durante un período de 12 meses comprendido entre el 1 de octubre de 1999 y el 31 de septiembre de 2000. Se incluyeron de forma consecutiva 53 pacientes que ingresa-

Correspondencia: Dr. F.A. Ruiz.
Sección de Medicina Digestiva. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario San Juan de Alicante.
Ctra. Alicante-Valencia, s/n. 03550 San Juan de Alicante.
Correo electrónico: ruiz_fragom@gva.es

Recibido el 7-9-2001; aceptado para su publicación el 15-11-2001.

TABLA I. Características demográficas

Características	N.º de pacientes (%) n = 51
Sexo	
Varón	41 (80,4)
Mujer	10 (19,6)
Edad media	59,02 años ± 16,32 DE
Diagnóstico anatómico	
Úlcus duodenal	40 (78,4)
Úlcus gástrico	11 (21,6)
Tratamiento con AINE	
Sí	18 (35,3)
No	33 (64,7)
Tratamiento antisecretor	
No	35 (68,6)
Inhibidor de la bomba de protones	5 (9,8)
Anti-H2	7 (13,7)
Antiácidos	4 (7,8)
HDA previa	
No	42 (82,4)
Sí	8 (15,7)
Hábitos tóxicos	
Alcohol	11 (21,5)
	Media: 54,09 ± 40,79 DE g/alcohol/día
Tabaco	14 (27,45)
	Media: 37,9 cigarrillos/día

AINE: antiinflamatorios no esteroides; HDA: hemorragia digestiva alta.

ron por hemorragia digestiva alta (HDA), definida clínicamente como hematemesis y/o melenas y panendoscopia oral (vídeo endoscopio Fujinon EG-200FP), que presentaban enfermedad ulcerosa como origen de la HDA. El diagnóstico de infección por *H. pylori* se estableció mediante el test de la ureasa rápido (Clo-test®, Ballard Medical Products, Draper, Utah) positivo en el cuerpo y/o en el antro gástricos.

Se excluyeron los pacientes que presentaron alguno de los siguientes criterios: edad menor de 18 años; alergia o intolerancia a alguno de los fármacos a evaluar; necesidad de tratamiento con AINE, esteroides o anticoagulantes; presencia de esofagitis severa concomitante (III/IV de Savary-Miller) o esófago de Barrett; en caso de úlcus gástrico: evidencia anatomopatológica de displasia, neoplasia u otra enfermedad diferente a úlcus péptico; negativa del paciente a la realización del estudio o del seguimiento o imposibilidad de realizar el mismo por razones clínicas, geográficas o sociales; enfermedades asociadas con evidencia científica de una mayor incidencia de úlcus péptico respecto a la población general (hepatopatía crónica, EPOC, enfermedades autoinmunitarias, etc.); imposibilidad de realizar tratamiento erradicador en las primeras 24 h tras el ingreso del paciente (por no poderse realizar una endoscopia temprana); úlcus de tamaño inferior a 0,5 cm de diámetro o mayor de 2,5 cm; presencia de estenosis pilórica; pacientes con gastrinoma/síndrome de Zollinger-Ellison, necesidad de tratamiento quirúrgico, y fracaso previo del tratamiento erradicador.

Inmediatamente tras la realización de la endoscopia y la escleroterapia mediante sustancias esclerosantes y/o argón plasma en los casos en los que fue necesario, se instauró tratamiento con 40 mg/12 h de pantoprazol intravenoso (i.v.), 500 mg/8 h de metronidazol i.v. y 1.000 mg/200 mg/8 h de amoxicilina-ácido clavulánico i.v. durante 72 h, continuando posteriormente con 150 mg/12 h de ranitidina durante 8 semanas con el fin de asegurar la cicatrización de las lesiones. Se realizó control del tratamiento erradicador mediante el test del aliento con urea ¹³C siguiendo las instrucciones del Método Estándar Europeo para el Test de Urea en Aliento (TAU-KIT®, Isomed, Madrid) transcurridos al menos 2 meses desde el final del tratamiento. Las muestras fueron remitidas al laboratorio de referencia del Servicio Valenciano de Salud para su procesamiento.

En los pacientes con úlcera gástrica se realizaron, además, una endoscopia de control de cicatrización y una nueva toma de muestras para el test de la ureasa rápido en el antro y el cuerpo gástricos, así como un estudio histológico. Se efectuó seguimiento clínico durante 6 meses tras la erradicación.

Dentro del protocolo de estudio se recogieron los siguientes parámetros: edad, sexo, alergias medicamentosas, antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica e infección conocida por *H. pylori*, hábitos tóxicos, tratamiento previo con AINE y antisecretores, y localización anatómica. Evaluamos la gravedad de la enfermedad ulcerosa mediante la clasificación de Forrest, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el *tilt-test* y el valor de la hemoglobina en el momento del ingreso y al alta, la necesidad de transfusión y el número de concentrados de hematíes transfundidos. Se consideró que el paciente presentaba una hemorragia leve si la presión arterial y la frecuencia cardíaca eran normales, el *tilt-test* negati-

vo y no fue necesaria la transfusión; moderada, si la presión arterial sistólica (PAS) era mayor que 100 mmHg, la frecuencia cardíaca (FC) menor que 100 lat/min y el *tilt-test* negativo, pero había sido necesaria una transfusión para mantener la correcta oxigenación de los tejidos; y grave si la PAS fue menor que 100 mmHg, la FC mayor que 100 lat/min, o el *tilt-test* positivo. Del mismo modo, se registró la recidiva hemorrágica durante el período de seguimiento clínico. Se valoró la incidencia de efectos adversos durante el tratamiento.

Se calculó una muestra representativa de 36 pacientes para un intervalo de confianza del 95% y una precisión de 0,05¹⁶. El análisis estadístico se realizó aplicando la prueba de la χ^2 para la comparación de las diferentes proporciones, y el test de la t de Student para la comparación de medias. Se utilizó el paquete estadístico SPSS. Las variables se expresaron como media ± desviación estándar o proporción ± intervalo de confianza cuando se consideraba adecuado.

El ensayo obtuvo la aprobación del Comité Ético de nuestro hospital. Asimismo, los pacientes firmaron el impreso de consentimiento informado.

RESULTADOS

Se propuso el tratamiento a 53 pacientes que ingresaron de forma consecutiva por HDA, 40 de ellos con úlcera duodenal (UD) y 13 con úlcera gástrica (UG); de estos últimos, dos fueron excluidos del análisis estadístico por presentar linfoma de células T asociado a mucosas de bajo grado en un caso, y adenocarcinoma gástrico en el otro.

De los 51 pacientes que reunían todos los criterios de inclusión, el 80,4% fueron varones y el 19,6% mujeres. La media de edad fue de 59,02 años ± 16,32, con un rango de edad entre los 87 y los 23 años y una mediana de 64 años.

Como se ha descrito anteriormente, una vez excluidas las dos neoplasias del análisis estadístico, el 78,4% (n = 40) de las HDA fueron debidas a úlcera duodenal y el 21,6% (n = 11) a úlcera gástrica.

Consumieron AINE los días previos el 35,3% (n = 18) y estaban en tratamiento con antisecretores el 31,4% (n = 16), principalmente anti-H2 (43,75%; n = 7).

Presentaba hábitos tóxicos (tabaquismo y/o alcoholismo) el 41,2% de los pacientes. Consumía alcohol el 21,5% de los enfermos, con una media de 54,09 ± 40,72 g de alcohol al día, y fumaba el 27,45%, con una media de 37,29 ± 22,02 cigarrillos al día (tabla I).

En cuanto a la gravedad de la hemorragia, fueron consideradas como leves el 66,7% (n = 34), presentaron un *tilt-test* positivo el 13,7% (n = 7) de los casos, requiriendo transfusión un 29,4% del global (n = 15), con una media de 2,4 ± 0,99 DE concentrados de hematíes (tabla II). No se encontraron diferencias entre la gravedad y la localización anatómica de la enfermedad ulcerosa. Respecto a la clasificación de Forrest, un porcentaje elevado de pacientes (35,3%; n = 18) fue incluido dentro del grupo III.

Se consiguió la erradicación del *H. pylori*, definido como test del aliento (o de la ureasa rápido en el caso de las UG) negativo, al menos a los 2 meses en el 87,5% ± 10 de las úlceras duodenales y en el 63,6% ± 14 de las UG (p = 0,066) (fig. 1).

Un 22,9% (n = 11) de las muestras resultaron negativas en el antro (tabla III).

No se registraron tampoco diferencias en la necesidad de escleroterapia ni en el valor del test del aliento entre las UD y las UG. Asimismo, tampoco hallamos diferencias significativas en cuanto a la gravedad.

No se notificó ninguna reacción adversa ni efectos secundarios al tratamiento. Tampoco se notificó ningún abandono del mismo, encontrándose todos los pacientes asintomáticos al final del período de seguimiento. No hubo ningún caso de recidiva hemorrágica.

En los pacientes en que no se consiguió la erradicación con tratamiento i.v. (n = 9), se administró tratamiento oral durante 7-10 días con un inhibidor de la bomba de protones, 500 mg/12 h de claritromicina y 1 g/12 h de amoxicilina. De estos 9 pacientes, tres necesitaron un nuevo curso de tratamiento oral (cuádruple terapia clásica), consiguiendo la erradicación en dos de ellos. No hubo tampoco ningún caso de recidiva hemorrágica en estos pacientes.

DISCUSIÓN

Estudios clásicos demostraron que la infección por *H. pylori* y la carga bacteriana en la mucosa antral está relacionada con la incidencia de HDA causada por úlcera péptica^{1,2}.

La eficacia y la efectividad de los diferentes regímenes de erradicación de este microorganismo con antibióticos administrados por vía oral han sido sobradamente demostradas por estudios controlados, aleatorizados y doble ciego⁴⁻⁸. Del mismo modo, está bien establecido que este tratamiento modifica el curso de la úlcera péptica, reduciendo de forma significativa el resangrado^{3,9}.

Sin embargo, no existe el mismo consenso con las pautas de tratamiento antibiótico intravenoso ya que, por un lado, no existen ensayos aleatorizados y doble ciego que hayan demostrado su eficacia y, por otro, porque los antibióticos utilizados en algunos estudios no alcanzan concentraciones mínimas inhibitorias en el jugo gástrico.

Así, a pesar de establecer que el imipenem¹⁵ alcanzaba concentraciones superiores en 10 veces a la mínima inhibitoria, las biopsias a las 8 semanas tan sólo encontraban erradicación de *H. pylori* en un 13,7% de los casos, probablemente debido a un rápido aclaramiento del antibiótico de la mucosa gástrica y su paso a la luz intestinal.

Adamek et al concluyeron que la ruta de administración de la amoxicilina no influía en la erradicación bacteriana^{11-13,17}; para ello utilizaron un ensayo que requería el ingreso del paciente durante 2 semanas para la administración de 1 g de amoxicilina i.v. cada 8 h.

En otro estudio¹⁴ se consiguieron tasas de erradicación del 91,3% (n = 23) mediante una pauta que utilizaba 40 mg/12 h de omeprazol i.v., 500 mg/8 h de metronidazol i.v. y 2.000 mg/8 h de ampicilina i.v. durante 3 días, publicando unos datos que suponemos preliminares, ya que en un ensayo publicado con posterioridad¹⁰ por los mismos autores, con un número más elevado de individuos (n = 30) y la misma pauta, y aunque no aportan datos que diferencien el porcentaje de eliminación del *H. pylori* en úlcera gástrica y duodenal, alcanzaron una tasa de erradicación del 86,6%, si bien es posible que estos resultados se puedan atribuir de manera primordial al tratamiento conjunto con omeprazol y metronidazol, puesto que la ampicilina no ha podido ser detectada en el jugo gástrico tras su administración i.v.¹⁸.

TABLA II. Gravedad de la hemorragia

	N.º de pacientes (%)
Leve	34 (66,7)
Moderada	8 (15,7)
Grave	8 (17,6)
Clasificación de Forrest	
Ib	6 (11,8)
IIa	7 (13,7)
IIb	5 (9,8)
IIc	15 (29,4)
III	18 (35,3)
Escleroterapia	
Úlcus duodenal	11 (27,5)
Úlcus gástrico	5 (45,5)

TABLA III. Relación de resultados del test de la ureasa rápido en relación con la procedencia de la toma

	Antro	
	Negativo (%)	Positivo (%)
Cuerpo		
Negativo		3 (5,9)
Positivo	11 (21,6)	37 (72,5)

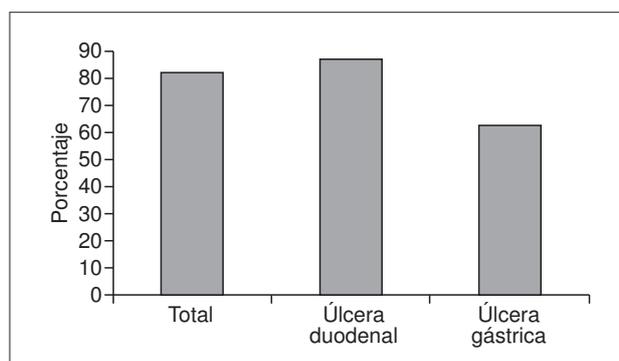


Fig. 1. Porcentajes de erradicación. No se observaron diferencias significativas entre el número de pacientes con úlcera duodenal en los que se consiguió erradicación frente a pacientes con úlcera gástrica (χ^2 ; $p = 0,006$).

A la hora de plantearnos el presente trabajo, elegimos antibióticos en los que se hubiese demostrado que alcanzaban concentraciones inhibitorias suficientes en el jugo gástrico; éste es el caso del metronidazol¹⁸⁻²³, que alcanza valores superiores en jugo gástrico que en el suero tras ser administrado i.v., probablemente gracias a un mecanismo de transporte específico. Dado que la efectividad de la amoxicilina en la erradicación del *H. pylori* está bien demostrada^{22,24,25}, la utilizamos asociada al ácido clavulánico por ser ésta la única forma de presentación i.v. disponible en nuestro hospital, con una biodisponibilidad similar. No empleamos claritromicina con el fin de evitar resistencias y así poder utilizarla como fármaco de rescate en caso de fracaso en la erradicación²⁵.

Con el empleo de estos antibióticos junto al pantoprazol hemos conseguido tasas globales de erradicación del 82,4%, que ascienden al 87,5% cuando consideramos únicamente las hemorragias causadas por úlcera duodenal. Estos resultados se lograron con tan sólo 3 días de tratamiento antibiótico, modificando la evolución de la

enfermedad péptica, y con una adhesión al tratamiento del 100%, sin registrar la aparición de ningún efecto adverso. Aunque no significativas, probablemente debido al tamaño de la muestra, las diferencias de erradicación entre UD y UG podrían ser debidas a la mayor carga bacteriana demostrada en estas últimas, no pudiendo recomendar en estos momentos la pauta erradicadora descrita en este trabajo para los pacientes con HDA secundaria a úlcera gástrica con un test de ureasa positivo para infección por *H. pylori*^{2,28}. Asimismo, probablemente sea discutible la eficiencia del tratamiento para los pacientes con úlceras de Forrest de grado III que, si bien han sido incluidos en el presente trabajo con el fin de evaluar la eficacia del tratamiento erradicador por vía intravenosa, podrían beneficiarse de un alta hospitalaria temprana (24 h) seguida de un tratamiento erradicador clásico.

Se evidenció la necesidad de la toma de muestras en el antro y el cuerpo gástricos ya que un 7,5% (n = 3) de las muestras recogidas en el cuerpo se habrían considerado como negativas si no se hubiesen tomado muestras en el antro. Del mismo modo, un 22,9% (n = 11) de las muestras positivas en el cuerpo resultaron negativas en el antro^{14,26,27}. Podemos concluir que la pauta propuesta es sencilla, sobrepasando ampliamente el umbral del 80% establecido por el Consenso de Maastrich²⁸, quedando cercano al 89-93% de las tasas de erradicación conseguidas por el tratamiento oral⁶, pero soslayando sus inconvenientes, como son los efectos adversos y el cumplimiento del tratamiento, causa del fracaso en un porcentaje importante de pacientes.

Serían necesarios estudios que compararan la eficacia del tratamiento oral frente a la administración de fármacos i.v., así como los costes de ambos tratamientos, teniendo en cuenta que con el tratamiento i.v. administramos de forma precoz fármacos modificadores de la evolución de la enfermedad, reduciendo probablemente la estancia hospitalaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Henriksson AE, Edman AC, Held M, Wadström T. *Helicobacter pylori* and acute bleeding peptic ulcer. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995;7:753-5.
- Bor-Shyang S, Chih-Hsein C, Hsiao-Bai Y, Shu-Cu S, Xi-Zhang L. Heavy bacterial loads of *H. pylori* mat precipitate bleeding peptic ulcers but not bleeding severity. Hepatogastroenterol 1998;45:2165-70.
- Macri G, Milani S, Surrenti E, Passaleva MT, Salvadori G, Surrenti C. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the rate of duodenal ulcer rebleeding: A long-term follow-up study. Am J Gastroenterol 1998;93:925-7.
- Sonnenberg A, Olson CA, Zhang J. The effect of antibiotic therapy on bleeding from duodenal ulcer. Am J Gastroenterol 1999;94:950-4.
- Lee CL, Tu TC, Wu CH. One-week low dose triple therapy is effective in treating *Helicobacter pylori*-infected patients with bleeding peptic ulcers. J Form Med Assoc 1998;97:733-7.
- Gisbert JP, Boixeda D, Aller R, De la Serna C, Sanz E, Martín de Argila C, et al. *Helicobacter pylori* and digestive hemorrhage due to duodenal ulcer: the prevalence of the infection, the efficacy of 3 triple therapies and the role of eradication in preventing a hemorrhagic recurrence. Med Clin (Barc) 1999;112:161-5.
- McCull KE. The role of *Helicobacter pylori* eradication in the management of acute bleeding peptic ulcer. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995;7:769-71.
- Garrigan K, McIntosh C, Fraser AG. Bleeding peptic ulcers: audit of eradication treatment for *H. pylori*. N Z Med 1999;28:178-80.
- Jaspersen D, Koerner T, Schorr W, Brennenstuhl M, Raschka C, Hammar CH. *Helicobacter pylori* eradication reduces the rate of rebleeding in ulcer haemorrhage. Gastrointest Endosc 1995;41:5-7.
- Romero M, Grande L, Vargas J, Larraona L, Castilla L, Guerrero P, et al. Triple terapia intravenosa de 3 días en pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica asociada a infección por *H. pylori*. Rev Esp Enferm Digest 2000;92:386-8.
- Adamek RJ, Wegener M, Labenz J, Fritag M, Opfer Kuch W, Ruhl GH. Medium-term results of oral and intravenous omeprazole/ amoxicillin *Helicobacter pylori* eradication therapy. Am J Gastroenterol 1994;89:39-42.
- Adamek RJ, Wegener M, Opferkuch W, Ruhl GH. Successful *Helicobacter pylori* eradication: a systemic effect of antibiotics? Am J Gastroenterol 1993;88:792-3.
- Adamek RJ, Wegener M. Combined intravenous and oral omeprazole/ amoxicillin therapy in patients with *Helicobacter pylori*-positive acute peptic ulcer bleeding. Am J Gastroenterol 1993;88:1980.
- Romero Gómez M, Vargas J, Utrilla D, Rufo MC, Otero MA, Chávez M. Prospective study on the influence of gastroduodenal ulcer hemorrhage on the diagnostic methods in *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterol Hepatol 1998;21:267-71.
- Sung JJ, Chung SC, Hosking SW, Chan RC, Ling TK, Yung MY, et al. Mucosal pharmacokinetics and pilot study of short course of parenteral imipenem in the eradication of *Helicobacter pylori*. J Gastroenterol Hepatol 1995;10:106-7.
- Marrugat J, Vila J, Paves M, Sanz F. Estimación del tamaño de la muestra en la investigación clínica y epidemiológica. Med Clin 1998;111:267-76.
- Adamek RJ, Freitag M, Opferkuch W, Ruhl GH, Wegener M. Intravenous omeprazole/amoxicillin and omeprazole pre-treatment in *Helicobacter pylori*-positive acute peptic ulcer bleeding. A pilot study. Scand J Gastroenterol 1994;29:880-3.
- Veldhuyzen van Zanten SJ, Goldie J, Hollingsworth J, Silletti C, Richardson H, Hunt RH. Secretion of intravenously administered antibiotics in gastric juice: implications for management of *Helicobacter pylori*. J Clin Pathol 1992;45:225-7.
- Veldhuyzen van Zanten SJ, Pollack PT, Kapoor H, Yeung PK. Effect of omeprazole on movement of intravenously administered metronidazole into gastric juice and its significance in treatment of *Helicobacter pylori*. Dig Dis Sci 1996;41:1845-52.
- Pollack PT. A liquid chromatography assay for the study of serum and gastric juice metronidazole concentrations in the treatment of *Helicobacter pylori*. Ther Drug Monit 1996;18:678-87.
- Jessa MJ, Goddard AF, Barrett DA, Shaw PN, Spiller RC. The effect of omeprazole on the pharmacokinetics of metronidazole and hydroxymetronidazole in human plasma, saliva and gastric juice. Br J Clin Pharmacol 1997;44:245-53.
- Goddard AF, Jessa MJ, Barrett DA, Shaw PN, Idstrom JP, Cederberg C, et al. Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin and claritromycin in human gastric juice. Gastroenterol 1996;111:358-67.
- Lozniewsky A, de Korwin JD, Muhale F, Jehl F. Gastric diffusion of antibiotics used against *Helicobacter pylori*. Int J Antimicrob Agents 1997;9:181-93.
- 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;12:635-9.
- Hassan IJ, Stark RM, Greenman J, Millar MR. Activities of beta-lactams and macrolides against *Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1387-92.
- Leung WK, Sung JJ, Siu KL, Chan FK, Ling TK, Cheng AF. False-negative biopsy urease test in bleeding ulcers cause by the buffering effects of blood. Am J Gastroenterol 1998;93:1914-8.
- Tu TC, Lee CL, Wu CH, Chen TK, Chan CC, Huang SH, et al. Comparison of invasive and non-invasive tests for detecting *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcers. Gastrointest Endosc 1999;49:302-6.
- Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastrich Consensus report. European Helicobacter Group. Gut 1997;10:66-9.