

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>



Vol. 23 No. 2, 1994 [ver índice]

## HELICOBACTER PYLORI Y ULCERA PEPTICA

Dr. Antonio Rollán R.  
Instructor de Medicina  
Depto. de Gastroenterología  
División de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

### Epidemiología de la infección por Helicobacter Pylori

El Helicobacter Pylori (HP) es una bacteria microaerófila, espiroidea, que coloniza primariamente la mucosa gástrica antral, donde produce una inflamación aguda y crónica, denominada gastritis crónica activa. La infección se ha asociado también a úlcera péptica, adenocarcinoma y linfoma gástrico.

La prevalencia de la infección varía considerablemente según raza, edad y nivel socioeconómico (1-3). Aunque existen varias formas de realizar el diagnóstico, en la mayoría de los estudios poblacionales se utilizan pruebas serológicas para detectar la presencia de anticuerpos específicos circulantes (IgG). La seropositividad fluctúa de 0,7% en aborígenes australianos a 80% o más en India, Argelia y otros países en vías de desarrollo, donde tanto niños como adultos tienen prevalencias de infección mucho más elevadas y se infectan más precozmente que poblaciones comparables de países desarrollados (4,5). Con toda probabilidad, la infección ocurre predominantemente en la infancia. La asociación con la edad podría atribuirse tanto a una infección continua durante la vida adulta como a un efecto de cohorte, relacionado con un riesgo decreciente de infección en la infancia a medida que las condiciones de vida y el saneamiento ambiental han ido mejorando. Algunos trabajos recientes apoyan esta última posibilidad (6,7).

En Chile, en un estudio poblacional recientemente finalizado se determinó la seropositividad para HP en 1815 niños y jóvenes de Santiago y Punta Arenas (8). A los 5 años de edad, el 50% del grupo socioeconómico bajo y el 18% del grupo más alto están ya infectados. Entre los 25 y 35 años, la prevalencia alcanzó al 70% en los grupos socioeconómicos bajo y medio y 40% en el grupo socioeconómico más alto. En un estudio realizado en nuestro Departamento, el 82% de 37 adultos asintomáticos con endoscopia normal eran portadores de HP en la mucosa gástrica antral (JL. Chianale. Comunicación personal). Otros estudios realizados en nuestro país (9) también sugieren una alta prevalencia de infección por HP en población asintomática. La relación, demostrada en una población peruana (5), entre el riesgo de infección y la fuente de origen del agua para la bebida, el reciente aislamiento de HP en deposiciones (10), la aglomeración intrafamiliar (11) y la aparente correlación, demostrada en población chilena, entre el riesgo de infección y el consumo de vegetales y mariscos crudos (8) sugieren fuertemente una transmisión fecal-oral. Recientes estudios en animales sugieren también la posibilidad de transmisión oro-oral (12).

# Helicobacter Pylori y ulcera peptica

La asociación entre úlcera duodenal (UD) y HP ha sido repetidamente confirmada en estudios provenientes de todo el mundo. Aunque en un nivel un poco menor, la misma asociación existe en el caso de la úlcera gástrica (UG). En un análisis de datos provenientes de 15 trabajos, 92% de los pacientes con UD tenían HP en la mucosa gástrica antral (13). En un estudio realizado en nuestro Departamento, 98 de 100 pacientes consecutivos con UD portaban HP en la mucosa gástrica antral (JL. Chianale. Comunicación personal). Esto ha llevado a plantear una relación causal entre ambas condiciones (14), lo que se ve apoyado por el efecto de la erradicación sobre la actividad y recidiva de la enfermedad ulcerosa. Sin embargo, la uniformidad de los ulcerosos duodenales a este respecto contrasta significativamente con la ya señalada variabilidad en la prevalencia de infección por HP en población asintomática de diversas áreas geográficas y/o niveles socio-económicos y la falta de correlación entre la prevalencia de infección por HP y la prevalencia de UD o UG en diversas poblaciones (15). La simple asociación no garantiza causalidad (16), lo que es especialmente cierto cuando existe una alta prevalencia de infección en población asintomática.

## Patogenia

La patogenia de la asociación a HP no está aclarada. Como la infección por HP es tan frecuente, resulta difícil explicar por qué tan pocos individuos desarrollan la enfermedad. Es posible que existan cepas de HP más ulcerogénicas que otras, como por ejemplo las que producen una toxina que induce la aparición de vacuolas en células en cultivo, llamada toxina vacuolizante. En un estudio de pacientes con HP, el 100% de los pacientes con UD y sólo el 61% de aquellos sin UD tenían anticuerpos contra esta toxina (17). Sin embargo, los estudios sobre toxinas derivadas de HP han producido resultados variables: algunos han postulado que la toxina corresponde a la ureasa producida por HP (18) y otros que el efecto tóxico depende de la generación local de amonio (19). Es posible que todas las cepas de HP tengan igual potencial ulcerogénico y que el efecto final de la infección dependa de la densidad local de HP o de otros factores del huésped, incluyendo las características de la respuesta inflamatoria inducida por el microorganismo.

Tampoco está claro cómo se produce una UD si HP se localiza preferentemente en el antro gástrico. Se han postulado mecanismos gástricos, especialmente la demostrada hipergastrinemia e hiperpepsinogenemia tipo I inducida por HP (20), que favorecerían la hipersecreción de ácido y la aparición de UD. Sin embargo, el real efecto del HP sobre la secreción de ácido gástrico es discutido. Mayor importancia parecen tener los efectos sobre el duodeno. El 90% de los pacientes con UD tienen áreas de metaplasia gástrica en el bulbo duodenal, lo que probablemente corresponde a una respuesta inespecífica al daño, favorecida por hipersecreción de ácido. En el 50% de los pacientes con UD estas áreas de metaplasia están colonizadas por HP (21). Una vez colonizado el duodeno, el HP podría inducir úlcera a través de la inflamación o por la liberación de toxinas.

En resumen, la formación de una úlcera en el duodeno puede depender de la presencia o no

de metaplasia gástrica, de una respuesta inmunológica "ulcerogénica", de la producción de toxinas específicas por cepas de HP y de otros factores aún no identificados.

## Diagnóstico de infección por HP

El diagnóstico de infección por HP puede hacerse al momento de la endoscopia o a través de exámenes no invasivos.

### Exámenes no invasivos

**Serología.** La resolución espontánea de la infección por HP parece ser un evento muy infrecuente. Mediante ELISA se detectan IgG (9) o IgA dirigidas contra varios antígenos específicos del HP. La sensibilidad y especificidad superan el 90% (8,22) y la erradicación del HP se asocia a una lenta pero progresiva caída en los títulos, de modo que la mayoría de las pruebas serán negativas 6 meses ó 1 año después de una erradicación efectiva. Estudios limitados sugieren que la reinfección se asocia a una nueva elevación de los títulos (23). Las pruebas están disponibles y han sido utilizadas en nuestro medio (8,9,24), especialmente en estudios epidemiológicos poblacionales (8,24).

**Pruebas en aire espirado (Breath Tests).** Utilizando <sup>13</sup>C, no radiactivo pero mucho más caro, o <sup>14</sup>C, que puede ser leído en un contador de centelleo, se detecta la descomposición, por la ureasa del HP, de la urea marcada ingerida por el paciente. La sensibilidad y especificidad son comparables a la serología, con la ventaja de poder confirmar la erradicación 4 semanas después de terminada la terapia, sin necesidad de repetir la endoscopia. Falsos negativos pueden ocurrir en pacientes que toman omeprazol, antibióticos, preparados con bismuto o en los que tienen cirugía previa el estómago (Marshall BJ. AGA Postgraduate Course, 1993).

### Exámenes invasivos

**Prueba de ureasa en biopsia antral.** Constituye el método más rápido y práctico para detectar el HP en pacientes sometidos a endoscopia. La ureasa producida por el HP convierte la urea a amonio y CO<sub>2</sub>, lo que modifica el pH del medio y provoca el cambio de color que define la reacción como positiva. El viraje ocurre generalmente dentro de la primera hora, pero puede retrasarse hasta el día siguiente. Su sensibilidad y especificidad son comparables a las de los métodos anteriores cuando las muestras se toman en forma apropiada, aunque deben mantenerse las mismas precauciones que para las pruebas en aire espirado. Un problema adicional lo constituye la posibilidad de falsos positivos debido a pinzas de biopsia o endoscopios contaminados. Si bien las técnicas de desinfección habitual debieran eliminar este riesgo, hemos comprobado por la reacción de polimerasa en cadena (PCR) la persistencia de DNA del HP en endoscopios después de un lavado prolijo, que desaparece después de 10 minutos en glutaraldehído (datos no publicados).

**Histopatología.** Aún constituye el goldstandard para definir la presencia o ausencia de HP, tiñendo la muestra con Giemsa (Marshall BJ. AGA Postgraduate Course, 1993). Debe tomarse la muestra en mucosa antral sana, evitando la región prepilórica y la parte más baja

de la curva menor. Es de utilidad en el diagnóstico inicial, aunque por su costo ha sido reemplazada por la prueba de ureasa en biopsias, la serología, y en la confirmación de la erradicación, situación en la que se prefieren las pruebas en aire espirado por su carácter no invasivo.

**Cultivo.** Actualmente no tiene un papel importante en el diagnóstico, debido a su lentitud y a que en muchos laboratorios su sensibilidad es menor que la de la histología (25), aunque es útil en pacientes en los que el tratamiento no ha logrado erradicación, para evaluar la sensibilidad a los antimicrobianos y orientar la terapia posterior.

**Reacción de polimerasa en cadena.** Por su sensibilidad y especificidad podría transformarse en el método estándar futuro, aunque la ubicuidad de HP puede generar problemas por falsos positivos. La posibilidad de estudiar diversos tipos de muestras (26), incluyendo tejido fijado en parafina (27), le abre importantes perspectivas en estudios retrospectivos y prospectivos. Su papel en la práctica clínica no está aún bien definido.

## **Erradicación del HP y efectos sobre la UD**

Del 20 al 40% de los pacientes con UD muestran cicatrización espontánea de la úlcera (28). La terapia con bloqueadores H<sub>2</sub> de la histamina logra elevar estas cifras hasta aproximadamente 95% a las 8 semanas (29) y la reciente introducción del omeprazol ha permitido acortar el tiempo de tratamiento y lograr la cicatrización en casi todos los pacientes. La erradicación de HP, aún sin modificar la secreción de ácido, logra iguales resultados (30), pero la necesidad de usar varios medicamentos en múltiples dosis diarias lo hace bastante menos aceptable para el paciente.

Numerosos estudios han confirmado la notoria tendencia de la UD a la recurrencia, que alcanza hasta 70% al año de observación (16). La terapia de mantención con cualquiera de los bloqueadores H<sub>2</sub> logra efectivamente reducir la frecuencia de recidiva a 20-25% al año (16), pero la recidiva al suspender el tratamiento es similar a la de los no tratados (31).

Varios estudios controlados han demostrado el efecto espectacular de la erradicación del HP sobre la tasa de recidiva de la UD, que disminuye desde 70% a menos de 10% al año, lo que constituye su principal ventaja con respecto a la terapia con antiseoretos. Esto ha sido documentado fuera de toda duda para el caso de la UD y razonablemente bien documentado para el caso de la UG (30,32-34). Probablemente la erradicación también evita las complicaciones, especialmente la hemorragia digestiva. Por primera vez una terapia médica parece capaz de modificar la historia natural de la enfermedad.

Los trabajos publicados al respecto, provenientes de áreas con relativa baja prevalencia de HP, son coincidentes en sus resultados. En todos ellos la caída en la tasa de recidiva de la UD es similar y muy significativa. La reaparición de UD se asocia generalmente a fracaso en la erradicación, por resistencia primaria o secundaria a los antibióticos, o a reaparición de HP. No está del todo claro si se trata de reinfección o recidiva. La probabilidad de evitar la recidiva parece asociada entonces a la posibilidad de evitar la reinfección. Puesto que existen múltiples evidencias que sugieren que la infección se transmite por vía fecal-oral, el riesgo de

reinfección debiera ser mayor en áreas geográficas o estratos socioeconómicos con alta exposición ambiental al HP.

En ellos, la susceptibilidad del HP a los antimicrobianos también parece ser diferente, lo que tiene influencia sobre la tasa de erradicación. En un estudio reciente realizado en Brasil, 48 pacientes con UD fueron tratados con furazolidona, metronidazol y amoxicilina durante cinco días, además de ranitidina. La erradicación sólo se obtuvo en veintinueve pacientes (60%) y seis de estos (21%) se reinfectaron durante el seguimiento (35). La erradicación sólo fue exitosa en 48% de los pacientes. Si bien la corta duración del tratamiento antibiótico puede haber influido en estos resultados, ellos contrastan con lo comunicado en países desarrollados, donde las tasas de erradicación bordean el 90% y las de reinfección 1-2% al año (30,36). Por lo tanto, la efectividad de la terapia destinada a erradicar el HP en poblaciones con alta prevalencia de infección en sujetos asintomáticos no ha sido demostrada. Actualmente estamos realizando un estudio prospectivo destinado a contestar estar interrogantes.

## **Terapia de la UD**

En la actualidad, el tratamiento de primera línea que debe indicarse a pacientes con UG o UD es objeto de polémica. Mientras algunos sostienen que la erradicación debe indicarse sólo en casos seleccionados (Isenberg JI. AGA Postgraduate Course, 1993) basados en la efectividad del tratamiento antisecreto y los problemas que aún persisten en relación con la terapia antibiótica, otros plantean que la erradicación debe intentarse en todos los pacientes con úlcera péptica y demostración de HP (Graham DY. AGA Postgraduate Course, 1993) considerando, en la práctica, la enfermedad ulcerosa como una enfermedad infecciosa más. En una reciente reunión de consenso del National Institutes for Health se recomendó esta última postura.

La multitud de esquemas de tratamiento que se han empleado con la intención de erradicar el HP desafía los intentos de sistematización y refleja probablemente la existencia de problemas no bien resueltos. Los más relevantes son:

- La efectividad in vitro de múltiples antibióticos, incluyendo eritromicina, amoxicilina, fluoroquinolonas y nitrimidazoles, no se correlaciona con la actividad in vivo, lo que obliga a usar terapias combinadas (37).

- Resistencia a antibióticos (nitroimidazoles): problema de importancia variable, que alcanza hasta 30% en países occidentales, pero que puede ser mucho más alto en algunos grupos seleccionados. En una reciente comunicación, al estudiar inmigrantes de Bangladesh en Londres se comprobó que 21 de 22 (95%), con cultivo positivo para HP en la mucosa gástrica antral, presentaban resistencia in vitro al metronidazol (38).

- Efectos colaterales: desde coloración de las deposiciones y prótesis dentales, debidos al bismuto, hasta dispepsia, rash cutáneos y colitis pseudomembranosa atribuibles a la terapia antibiótica, presentes hasta en 30% de los pacientes.

- Baja adhesión al tratamiento: determinada por la frecuencia de efectos colaterales y por la necesidad de utilizar varios medicamentos en múltiples dosis diarias.

La adhesión al tratamiento y la resistencia al metronidazol son los factores que tienen mayor influencia en la tasa de erradicación (39).

El método estándar en el tratamiento de la infección por HP está constituido por la así llamada "triple terapia"(40). Comprende el uso de subcitrate de bismuto (en nuestro medio debe sustituirse por subsalicilato), tetraciclina (o amoxicilina) y metronidazol (o tinidazol) en dosis diarias múltiples durante 2-4 semanas y constituye el esquema más utilizado hasta ahora, logrando tasas de erradicación entre 80 y 90%. La efectividad se reduce sustancialmente si existe resistencia al metronidazol, lo que se correlaciona con el antecedente de su uso. En la mayor parte de los casos se mantiene la administración de algún bloqueador H2, constituyéndose verdaderamente una "cuádruple terapia". La relativa complejidad de este esquema ha estimulado el desarrollo de esquemas alternativos.

La principal y más reciente modificación ha sido la introducción del omeprazol. "In vitro", este presenta un efecto inhibitorio sobre el desarrollo de HP, pero "in vivo" no es capaz de lograr erradicación (41). Sin embargo, este efecto inhibitorio directo y el aumento del pH intragástrico podrían aumentar la susceptibilidad del HP y mejorar la actividad de los antibióticos. Su introducción permite prescindir del bismuto y del bloqueador H2 y su rápido efecto permite lograr un control completo de los síntomas antes de agregar la antibioticoterapia, origen de la mayoría de los efectos colaterales. La combinación de omeprazol 40 mg/día y amoxicilina 2 g/día ha obtenido resultados variables entre 50 y 90% de erradicación, lo que parece relacionarse inversamente con la prevalencia de la infección en la población asintomática. Los resultados también dependen de la dosis de omeprazol (42) y de la duración de la terapia. La información disponible sugiere que el esquema omeprazol (20-80 mg/día), amoxicilina (1,5-2,25 g/día) y metronidazol (1,2-1,5 g/día) durante 1-2 semanas es tan eficaz y más simple que el esquema triasociado original, al menos en el corto plazo.

Los esquemas de tratamiento que parecen aconsejables en nuestro medio se resumen en la Tabla 1. La duración del tratamiento ha sido tan variable como las drogas y las dosis empleadas. Dos semanas de tratamiento antibiótico obtienen tasas de erradicación comparables a 4 semanas, aún en casos de resistencia in-vitro a nitroimidazoles y podría bastar con una semana cuando se confirma la sensibilidad a estos últimos.

<b>Tabla 1. Esquemas de tratamiento para la infección por helicobacter</b>		
	<b>Esquema clásico *</b>	<b>Esquema alternativo *</b>
Subsalicilato de Bismuto	2096 mg/día (2 tab. x 4 v/día)	-
Omeprazol	-	40 mg/día
Amoxicilina o Tetraciclina	1,5 - 2, 25 g/día 1,5 g/día	1,5 - 2,25 g/día 1,5 g/día

Metronidazol o Tinidazol	1,2 - 1,5 g/día 1 g/día	1,2 - 1,5 g/día 1 g/día
* El tratamiento debe mantenerse por dos semanas.		

Dada la ubicuidad de la infección por HP y las dificultades que representa su tratamiento, no resulta sorprendente que sea difícil diferenciar entre una genuina erradicación y una supresión transitoria, bajo los niveles de detección de las pruebas diagnósticas habituales. Se considera erradicación la ausencia de HP en la mucosa gástrica antral al menos 4 semanas después de suspendida la terapia antibiótica (40). También debe suspenderse el omeprazol, dado su efecto inhibitorio sobre HP, que puede ser causa de falsos negativos (43). La certificación de erradicación depende de las mismas técnicas utilizadas para el diagnóstico, aun cuando se discute si es necesario certificar la erradicación en todos los casos (40). La técnica más recomendable es la prueba de urea en aire espirado, por su costo, simplicidad y rápido viraje, a diferencia de la serología. Recientemente la hemos implementado y está disponible en nuestro Laboratorio.

La posibilidad de falsos negativos ha estimulado el desarrollo de técnicas aún más sensibles, como la PCR (44), cuya utilidad clínica, como ya se señaló, aún está en proceso de definición (45). Otras técnicas adicionales al PCR, tales como la digestión con endonucleasas de los productos amplificados (DNA fingerprinting), permiten la diferenciación entre diversas cepas (46) y podrían distinguir entre reinfección (debida eventualmente a una cepa distinta) o recidiva (la misma cepa) (47). La heterogeneidad genética que presenta el HP, en que prácticamente cada cultivo muestra características propias, favorece la utilización de la técnica con este propósito (48).

## Bibliografía

1. Peterson WL. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. N Engl J Med 1991;324:1043-1048.
2. Malaty HM, Evans EG, Evans DJ, Graham DY. Helicobacter pylori in Hispanics: Comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic status. Gastroenterology 1992;103:813-816.
3. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Klein PD, Adam E. Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States. Gastroenterology 1991;100:1495-1501.
4. Blaser MJ. Epidemiology and pathophysiology of Campilobacter pylori infections. Rev Infect Dis 1990;12(1):S99-S106.
5. Klein PD, Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, Smith EO. Water source as risk factor for Helicobacter pylori infection in Peruvian Children. Lancet 1991;337:1503.
6. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Northfield TC. Childhood living conditions and Helicobacter pylori seropositivity in adult life. Lancet 1992; 339:896-897.
7. Cullen DJE, Collins BJ, Christiansen KJ, Epis J, Warren JR, Surveyor I, Cullen KJ. When is Helicobacter pylori infection acquired? Gut 1993; 34:1681-1682.
8. Hopkins RJ, Vial PA, Ferreccio C, Ovalle J, Prado P, Sotomayor V, Russell RG,

- Wasserman SS, Glenn Morris J. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Chile: Vegetables May Serve as One Route of Transmission. *J Infect Dis* 1993; 168: 22-226.
9. Figueroa G, Acuña R, Jashes M, Troncoso M, Toledo MS, Arellano L. Respuesta de Anticuerpos IgG en Pacientes Colonizados por *Helicobacter pylori*. *Rev Med Chile* 1990;118:1195-1200.
  10. Thomas JE, Gibson G, Darboe MK, Dale A, Weaver LT. Isolation of *Helicobacter pylori* from human feces. *Lancet* 1992;340:1194-1195.
  11. Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Shermann PM. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 1990;322:359-362.
  12. Lee A, Fox JG, Otto G, Hegedus-Dick E, Krakowka S. Transmission of *Helicobacter* Spp.: A Challenge to the Dogma of Faecal-Oral Spread. *Epidemiol Infect* 1991; 107:99-109.
  13. Tytgat GNJ, Raws EAJ. *Campylobacter pylori* and its role in peptic ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:183-192.
  14. Alper J. Ulcers as an Infectious Disease. *Science* 1993; 260:159-160.
  15. Holcom C. *Helicobacter pylori*: the African enigma. *Gut* 1992; 33:429-431.
  16. Soll AH. Gastric, Duodenal, and Stress Ulcer. En: Sleisenger MH. y Fordtran JF. eds. *Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management*. WB Saunders Co.1993:pp580-679.
  17. Cover TL, Dooley CP, Blaser MJ. Characterisation of and human serological response to proteins in *Helicobacter pylori* broth culture supernatants with vacuolizing cytotoxin activity. *Infect Immun* 1990; 58:603-610.
  18. Xu JK, Goodwin CS, Cooper M, Robinson J. Intracellular vacuolization caused by the urease of *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* 1990; 161: 1302-1304.
  19. Megaud F, Nehman-Simha V, Brugmann D. Further Evidence of the Toxic Effects of Ammonia Production by *Helicobacter pylori* Urease on Human Epithelial Cells. *Infect Immun* 1992; 60:1858-1863.
  20. Moss S, Meyer-Wyss B, Renner EL, Merki HS, Gamboni G, Beglinger C. Influence of *Helicobacter pylori*, Sex and Age on Serum Gastrin and Pepsinogen Concentration in Subjects Without Symptoms and Patients with Duodenal Ulcers. *Gut* 1993; 34:752-756.
  21. Moss S, Calam J. *Helicobacter pylori* and peptic ulcers: the present position. *Gut* 1992; 33:289-292.
  22. Talley NJ, Newell DG, Ormand JE, Carpenter HA, Wilson WR, Zinsmeister AR, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori*: Comparison of enzyme-linked immunosorbent assays. *J Clin Microbiol* 1991;29:1635-1640.
  23. Veenendaal RA, Pena AS, Meijer JL, Endtz HP, van der Est MM, van Duijn W, Eulderink F, Kreuning J, Lamers CB. Long term serological surveillance after treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1991;32:1291-1296.
  24. Russell RG, Wasserman SS, O'Donnoghue M, Taylor DN, Boslego J, Garcia Moreno J, Hopkins RJ, Detolla LJ, Morris G. Serologic Response to *Helicobacter pylori* among Children and Teenagers in Northern Chile. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49:189-191.
  25. Barthel JS, Everett ED. Diagnosis of *Campylobacter pylori* infections: The "gold standard" and the alternatives. *Rev Infect Dis* 1990;12:S107.
  26. Valentine JL, Arthur RR, Mobley HL, Dick JD. Detection of *Helicobacter pylori* by using the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1991;29:689-695.
  27. Ho SA, Hoyle JA, Lewis FA, Secker AD, Cross D, Mapstone NP, Dixon MF, Wyatt JI, Tompkins DS, Taylor G. Direct polymerase chain reaction test for detection of *Helicobacter pylori* in humans and animals. *J Clin Microbiol* 1991;29:2453-2459.

28. Burget DW, Chiverton, Hunt RH. Is There an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcer? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology* 1990;99:345-362.
29. Medina LA, Rollan A, Lucchini A, et al. Estudio Comparativo de Ranitidina en Dosis Diaria Unica y en Dos Dosis en el Tratamiento a corto plazo de la Úlcera Duodenal. *Rev Med Chil* 1986;114:843-847.
30. Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B, Hirschl AM, Nemec H, Schutze K, Taufer M, Wurzer H. Effect of Ranitidine and Amoxicillin plus Metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the Recurrence of Duodenal Ulcer. *N Engl J Med* 1993;328:408-312.
31. Walan A, Bianchi Porro G, Hentschel E, Bardhan KD, Delattre M. Maintenance Treatment with Cimetidine in Peptic Ulcer Disease for up to 4 Years. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:397-403.
32. Graham DY, Lew GM, Klein PD et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric and duodenal ulcer. *Ann Int Med* 1992;116:705-708.
33. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988;2:1437-1441.
34. Rauws EA, Tytgat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990;335:1233-1235.
35. Coelho LG, Passos MC, Chausson Y, Costa EL, Maia AF, Brandao MJ, Rodrigues DC, Castro LP. Duodenal ulcer and eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country. An 18 month follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:362-366.
36. Forbes Gm, Glaser ME, Cullen DJE, Warren JR, Christiansen KJ, Marshall BJ, Collins BJ. Duodenal Ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up. *Lancet* 1994; 343:258-260.
37. Graham DY, Borsch GMA. The who's and when's of therapy for *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1552-1554.
38. Banatvala N, Davies G, Abdi Y, Rampton DS, Feldman R. 95% Metronidazole Resistance in *H. Pylori* infection in a UK Asian Community (abstract). *Gastroenterology* 1993;104:A37.
39. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Klein PD, Alpert LC, Genta RM. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992;102:493-496.
40. Graham DY. Treatment of Peptic Ulcers Caused by *Helicobacter pylori* (ed). *N Engl J Med* 1993; 328:349-350.
41. Louw JA, Zak J, Jaskiewicz K, Lastovica AIJ, Kotza TJ, Lucke W, Le Roux E, Marks IN. Omeprazole may clear but does not eradicate *H. pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992;4:481-485.
42. Schaulfelberger H, Logan RPH, Misiewicz JJ, Gummett P, Karim QN, Walker M, Baron J. The dose & frequency of omeprazole are important in treating *H. Pylori* with dual therapy. *Gastroenterology* 1993;104:A186.
43. Daw MA, Deegan P, Leen E, OMorain C. Short Report: the effect of omeprazole on *Helicobacter pylori* and associated gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;5:435-439.
44. Clayton CL, Kleanthous H, Coates PJ, Morgan DD, Tabaqchali. Sensitive Detection of *Helicobacter pylori* by Using Polymerase Chain Reaction. *J Clin Microbiol* 1992;30:192-200.
45. Megaud F, Lamouliatte H, Birac C, Cayla R, Lamireau T. Polymerase Chain Reaction for

Routine *Helicobacter pylori* Diagnosis. Is It Worthwhile or Superfluous Technique?.  
Gastroenterology 1993;104:A742.

46. Owen RJ, Bickley J, CostasM, Morgan DR. Genomic variation in *Helicobacter pylori*:  
application to identification of strains. Scand J Gastroenterol (Suppl) 1991;181:43-50.

47. Foxall PA, Hu L-T, Mobley HLT. Use of Polymerase Chain Reaction-Amplified  
*Helicobacter pylori* Urease Structural Genes for Differentiation of Isolates. J Clin Microbiol  
1992;30:739-741.

48. Go MF, Chan KY, Versalovic J, Koeth T, Graham DY, Lupsky JR. DNA Fingerprinting  
of *H pylori* Genomes with Repetitive DNA Squence-Based PCR (REP-PCR).  
Gastroenterology 1993;104:A707.