HELICOBACTER PYLORI Y ENFERMEDAD GASTRODUODENAL. Bases para el Diagnóstico y Tratamiento

Noelia Alejandra Fochesatto, Victor Ariel Guayán, Edith Lidia Isabel Moran
Alumnos del Internado Rotatorio de la Facultad de Medicina de la UNNE.
Dr. Arturo Andrés Vizcaíno
Médico Cirujano. Planta permanente del Hospital "J. R.Vidal". Corrientes - Argentina. JTP de la Cátedra V de Cirugía de la Facultad de Medicina de la UNNE. Ex jefe de Residentes de Cirugía del Hospital "J. R.Vidal".

RESUMEN
OBJETIVOS: Analizar las diferentes alternativas diagnósticas y terapéuticas de la infección por Helicobacter Pylori en relación con la enfermedad Gastroduodenal.
METODO: Revisión Bibliográfica.
DESARROLLO: La infección por H.P. en el siglo XXI sigue siendo desde su descubrimiento (1982) uno de los fenómenos científicos de mayor envergadura de la literatura biomédica mundial, siendo la infección bacteriana crónica más extendida del mundo afectando a mas de la mitad de la población mundial. Su distribución se encuentra vinculada con el grado de desarrollo económico de cada país.
Guarda una relación directa con enfermedades como gastritis crónica, úlcera péptica, y esta fuertemente asociada a la patogenia del cáncer gástrico y el linfoma gástrico tipo MALT.
Los métodos diagnósticos son variados dentro de los que se encuentran, métodos directos e indirectos cuya sensibilidad y especificidad varían y se aplican según necesidad.
Las alternativas de tratamiento son numerosas se pueden utilizar compuestos antibióticos y no antibióticos. El H.P. es sensible a un gran número de ATB in vitro aunque no siempre son útiles in vivo por diversos factores como el desarrollo de resistencia durante el tratamiento entre otros.
CONCLUSION: El aislamiento del H.P. en 1982 marcó el inicio de una nueva era en la génesis de la patología gastroduodenal, así como también estimuló la búsqueda de métodos rápidos y efectivos para evaluar la resistencia a ATB.
El Tratamiento es relativamente sencillo con altas tasas de éxito terapéutico. Hay evidencia científica que demuestra como la infección se adquiere a edades tempranas, por lo que una herramienta útil sería la prevención (vacunación extensiva) lo que se prevee que en los próximos años estaría disponible dadas las intensas investigaciones en tal campo.

INTRODUCCION

Las primeras observaciones de bacterias espirales en el estómago no son recientes. Ya en el año 1881, Rappin las observó en el estómago de los perros y a comienzos del siglo XX, Krienitz las describió en el estómago de pacientes con cáncer gástrico.

A pesar de que algunos autores sugirieron su implicación en la inflamación gástrica como hizo Steer en 1975, el hecho de que no lograran cultivarla implicaba que no podía pasar más que de una hipótesis no demostrable.[1]

En los albores del siglo XXI, la infección por *Helicobacter pylori*, sigue siendo desde su descubrimiento por los médicos australianos Barry Marshall y Robin Warren en 1982, uno de los fenómenos científicos de mayor envergadura de la literatura biomédica mundial.[2]

Más de 15.300 trabajos publicados, demuestran el interés de la comunidad científica mundial en la infección por *Helicobacter pylori*.[2]

Hoy sabemos que la infección por Helicobacter Pylori es la enfermedad bacteriana crónica más extendida del mundo. Afecta a mas de la mitad de la población mundial, con una distribución vinculada con el grado de desarrollo económico de cada país.[3]

Estos conocimientos han revolucionado los conceptos fisiopatológicos y terapéuticos de patologías digestivas más frecuentes y relevantes.[3]

Sabemos que la infección por Helicobacter Pylori es la causa directa de las gastritis crónicas, es un importante cofactor en al etiología de las úlceras pépticas y esta fuertemente asociados a la patogenia del cáncer gástrico y del linfoma gástrico tipo MALT.[3]

DESARROLLO

Características Microbiológicas:

El *Helicobacter Pylori* es una bacteria Gran negativa, curvada, que mide 2-3 nm por 0.5 á 1,0 nm y posee seis flagelos unipolares cubiertos por una membrana y con terminación bulbar.

Imagen de Helicobacter pylori por microscopía electrónica de barrido

Estos flagelos se hallan constituidos por unidades proteicas (flagelinas) de un peso molecular de 50.000 a 62.000 y estas flagelinas están codificadas por los genes Fla A y Fla B. Ambos genes han sido clonados y se han inducido mutaciones las que permitieron demostrar que la flagelina Fla A es esencial para la motilidad de la bacteria.[3]

Una de las características bioquímicas más trascendentes de esta bacteria es la producción de una enzima ureasa, capaz de generar amonio a partir de la hidrólisis de la urea, lo que le permite rodearse de un medio alcalino, protegiéndose de la secreción ácida gástrica, hasta lograr su ubicación entre la superficie celular y la capa de moco que la recubre.[3]

Si bien se han identificado diversos reservorios no humanos de esta infección, las fuentes más importantes de diseminación son los seres humanos por vía oro-oral y fecal-oral.[3]

Helicobacter pylori se tiñe como las bacterias Gram negativas y se pueden observar en forma de bacilos curvados o espirales cuando se encuentran en la mucosa gástrica, aunque algo más rectos cuando se encuentran en medios de cultivo artificiales.[2]

Estos microorganismos para su acción patogénica deben adherirse y colonizar la mucosa, para lo primero juegan un papel muy importante dos genes: hpaAc iceA. A mayor número de bacterias adheridas mayor daño.[4]

Las responsables del daño tisular son las enzimas que produce. Entre ellas hay que destacar a la ureasa cuya función es proteger a la bacteria frente al ph ácido originando productos oxidativos dañinos.[4]

Las fosfolipasas también tienen un importante papel al degradar los componentes lipídicos de la mucosa que le proporciona integridad. Otras enzimas con actividad proteolítica son catalasa y superóxido dismutasa.

Los estudios de investigación se han centrado en dos factores bacterianos: citotoxina vacuolizante VacA (codificada por el gen VacA presente en todas las cepas) y la proteína CagA (codificada por el gen CagA, que no presenta toxicidad por si misma, pero parece intervenir en la expresión de la toxina vacuolizante, está presente en el 80% de las cepas.[4]

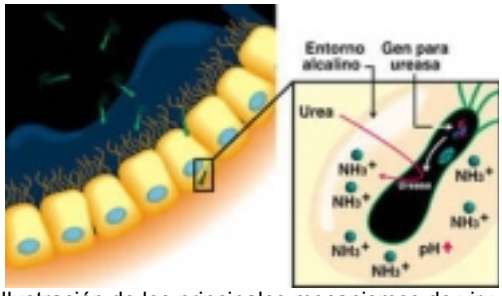
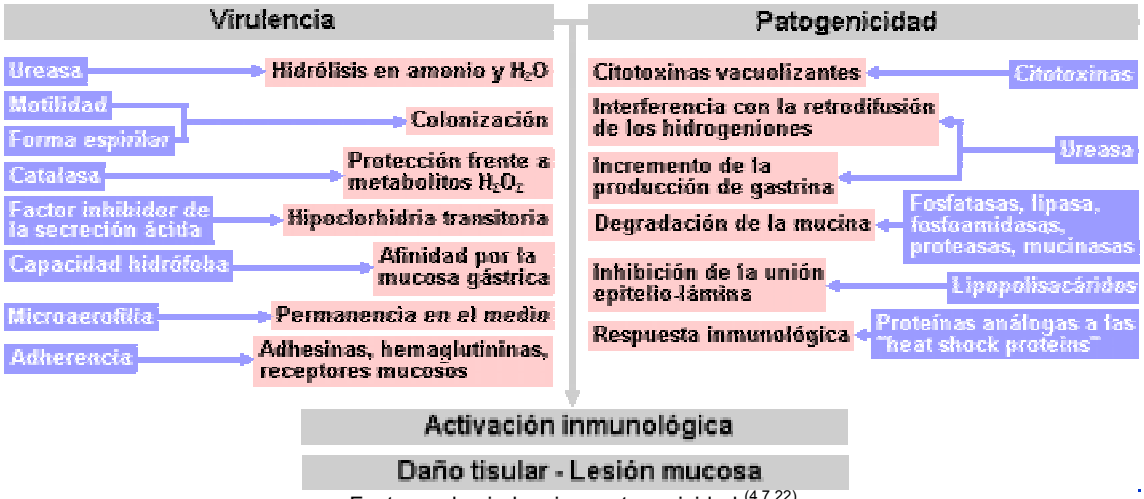


Ilustración de los principales mecanismos de virulencia de *H. pylori.* Gracias a los flagelos puede movilizarse a través de la capa de moco, y la ureasa mantiene un pH neutro, e incluso alcalino, entorno a la bacteria.[6]



Factores de virulencia y patogenicidad [4,7,22]

Epidemiología

El HP presenta una distribución mundial con una mayor probabilidad de infección en la infancia, y su prevalencia es mayor según aumenta la edad y, normalmente, disminuye con la mejora de las condiciones higiénico-sanitarias del medio[20]. En general, dos patrones epidemiológicos básicos definen su extensión, ya que los países con precarias condiciones higiénico-sanitarias presentan tasas elevadas de infección en la infancia (70-80%), son los denominados países o áreas geográficas del tipo 1, mientras que en la mayor parte de las naciones desarrolladas, regiones o grupo tipo 2, la infección se concentra en la edad adulta (efecto cohorte) con prevalencias del 11-60%. Normalmente no se ha demostrado una influencia del sexo en la prevalencia de la infección por HP, y tampoco se han identificado evidencias claras en favor de una relación étnica o racial, aunque en poblaciones hispanas o negros la prevalencia obtenida es superior, con independencia de la clase social o nivel socioeconómico. En términos generales, se han observado mayores tasas de infección en clases socialmente bajas y con nivel cultural escaso, con malos hábitos higiénico-dietéticos y hacinamiento.[5,20]La prevalencia de infección en América Latina es alta, con una media del 60% en población sintomática (variación entre 30 y 90%) dependiente de las condiciones socioeconómicas de la población.[3]

DIAGNOSTICO

Existen diferentes métodos para diagnosticar la infección producida por H. pylori. Los métodos pueden diferenciarse según el tipo de muestra que se utiliza, si requieren o no la endoscopía (agresivos o no agresivos) y a la forma de detectar el microorganismo (directamente la propia bacteria o de forma indirecta). [2]

	Agresivos (biopsia gástrica)	No agresivos
Directos	Cultivo Histología Técnicas moleculares (en investigación)	Técnicas moleculares: jugo gástrico, saliva o heces. Antígeno en heces (en investigación)
Indirectos	Ureasa rápida	Prueba del aliento con urea (UBT) Serología Anticuerpos en saliva (en investigación)

Tabla: Principales métodos de diagnóstico utilizados en la infección por *H. pylori* [2]

METODOS DIRECTOS

Histología

Permite la observación del microorganismo espiralar y el estudio anatomopatológico de la muestra gástrica y los posibles cambios originados (gastritis crónica con nódulos linfoides). Existen diferentes tipos de tinciones que, sin ser específicas para HP, permiten su detección [8,9]:

- **Tinción de hematoxilina-eosina**: permite el estudio histológico y valorar la infección por HP.
- **Tinción de plata Warthin-Starry:** emplea el nitrato de plata, lo que permite una buena visualización del microorganismo.
- **Tinción de Giemsa**: es la de elección, ya que permite una correcta identificación del microorganismo y es barata y rápida de ejecutar. No es adecuada para el estudio anatomopatológico de la muestra gástrica.

- **Tinción de Gram**: precisa una muestra de biopsia fresca y no aporta información histológica de la pieza.
- **Otras técnicas**: inmunohistoquímica o inmunofluorescencia con anticuerpos mono/policlonales frente a HP. [8,9]

Cultivo

Es un método diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad (del 100%), imprescindible para la investigación y el estudio de sensibilidad a los antimicrobianos de las distintas cepas y el fracaso del tratamiento erradicador. El aislamiento del HP en un medio de cultivo se sitúa como el patrón de referencia en el diagnóstico [10,12]. La muestra debe transportarse en el medio adecuado y en el menor tiempo posible, dado la sensibilidad del HP a la desecación y las condiciones ambientales. Por otro lado, es una técnica no rutinaria, indicada para el estudio de fracasos terapéuticos y que requiere cierto tiempo hasta obtener el resultado diagnóstico. El cultivo para HP puede realizarse en medios no selectivos enriquecidos con agar nutriente (sangre y otros elementos), y medios selectivos con 2,3,5-trifeniltetrazolio (TTC) y suplementos antibióticos (el medio de Skirrow es el más utilizado).[7]

Test rápido de la ureasa

No es una prueba de gran costo y permite en escaso tiempo (hasta en una hora) obtener el diagnóstico. Al producir ureasa, el HP hidroliza la urea, se forman iones amonio, aumenta el pH de la solución y se produce un viraje del color del indicador. Se dispone de varias pruebas basadas en la ureasa, aunque las más utilizadas son el CLO-Test, el caldo de urea de Christensen y las soluciones de urea a concentraciones variables, todas ellas con sensibilidad y especificidad elevadas.

La concordancia y el valor predictivo positivo ronda el 100% cuando se comparan los resultados de la prueba de la ureasa con los métodos histológicos.[7]

Otras técnicas

Pruebas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa PCR): la sensibilidad y especificidad son muy elevadas, cercanas al 100%, y se reservan para estudios de investigación. Es una prueba compleja que requiere un equipo sofisticado y un personal experimentado, por lo que tiene un costo elevado.[7]

Citología con cepillado endoscópico: es una buena técnica de identificación, aunque agresiva sobre la cobertura epitelial que puede llegar a romperse y exponer al HP a la acción de los jugos gástricos, lo que reduciría su sensibilidad.[7]

Técnicas con aspirado gástrico: no requieren estrictamente la realización de una endoscopia, aunque sí precisan la introducción de una sonda nasogástrica para obtener la muestra. [7]

METODOS INDIRECTOS

Prueba del aliento con urea marcada (^{13}C o ^{14}C)

El test del aliento con urea marcada (Urea Breath Test -UBT) se basa en la capacidad de la ureasa producida por el HP para hidrolizar rapidamente una solución de urea marcada previamente con ^{13}C o ^{14}C, valorando la totalidad de la mucosa gástrica. Es una prueba fácil, cómoda, simple de realizar, bien tolerada, que detecta infección activa incluso ante cantidades pequeñas de HP, siendo el medio óptimo de control y seguimiento de pacientes sometidos a tratamiento erradicador. [11,13]

Serología

Es una prueba sencilla, barata, basada en la detección de anticuerpos específicos frente a antígenos del HP como consecuencia de la reacción inmunológica local/sistémica del individuo. Dada la permanencia de anticuerpos en el período comprendido entre los 3 y los 6 meses inmediatamente posteriores al tratamiento, las pruebas serológicas indican unicamente infección previa por HP y no discriminan entre personas con infección activa y enfermedad de aquellos pacientes infectados pero asintomáticos. El valor de la serología como método de control es muy limitado, aunque resulta útil en estudios epidemiológicos o cuando no se puede realizar la endoscopía u otros métodos diagnósticos en individuos sin terapia erradicadora.[7]

Alternativas Diagnósticas[2]

General: Ni la PCR ni los anticuerpos en saliva son apropiados para el uso clínico rutinario. Se deberían realizar campañas educacionales que informen a los médicos de atención primaria sobre los métodos más apropiados para la evaluación de la infección causada por *H. pylori*.[2]

Dispepsia: Pacientes con síntomas dispépticos de más de 3 meses de duración y mayores de 30 ó 40 años deberán ser sometidos a endoscopía y se les tomará biopsia.[2]

Úlcera péptica: A los pacientes con historia personal de úlcera péptica o con úlceras complicadas (sangrantes), que no estén asociadas al uso de AINES, se les debería buscar *H. pylori* y erradicar, si están infectados. La confirmación de la erradicación se hará con urea breath test 4 ó 6 semanas después del fin del tratamiento.[2]

Infección en niños: Se realizarán pruebas no invasivas como serología, prueba de urea en el aliento (urea breath test C-13) o antígeno en heces.[2,24]

TRATAMIENTO

Introducción

Es necesario conocer la sensibilidad in vitro de los diferentes antibióticos que se pueden utilizar en la erradicación de *H. pylori*, ya que la resistencia a los antimicrobianos se relaciona con un mayor fallo del tratamiento.[2]

El enfoque terapéutico de la infección por *Helicobacter pylori* ha tenido una actualización constante en los últimos años, habiéndose modificado sustancialmente la actitud ante la enfermedad ulcerosa gastroduodenal. El tratamiento erradicador se indica en casos de enfermedad ulcerosa asociada a HP y en el linfoma gástrico tipo MALT de bajo grado, no existiendo criterios concluyentes para su recomendación en individuos infectados asintomáticos, tratamientos empíricos de sintomatología similar a la ulcerosa, situaciones de hipersecreción ácida, adenocarcinoma gástrico, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Zollinger Ellison, factores de riesgo como el consumo de alcohol, antiinflamatorios no esteroides (AINE) o tabaco, gastritis específicas y cuadros de dispepsia funcional. En el caso de pacientes HP(+) consumidores habituales de AINE, el beneficio de la erradicación del HP es controvertido, y no existe consenso definido sobre las ventajas de la terapia erradicadora en pacientes con ingesta crónica de AINE respecto a la cicatrización de la úlcera [17,18]. En cualquier caso, tiende a admitirse que los pacientes que se beneficiarían de una terapia erradicadora serían quienes padecieran úlcera duodenal o gástrica HP positivos y no fuesen a recibir tratamiento continuado con AINE o AAS, dado el riesgo adicional de gastrolesividad de estos fármacos.[7]

El *H. pylori* es sensible a un gran número de antibióticos in vitro aunque no son siempre útiles in vivo, debido a diversos factores como:

- El antibiótico no llega a las zonas profundas de la mucosa gástrica donde se encuentra *H. pylori*
- El antibiótico es inactivado por el pH ácido del estómago
- Las condiciones en las que la bacteria se encuentra en el estómago, no son fácilmente reproducibles en el laboratorio.
- Se pueden desarrollar resistencias durante el tratamiento

Compuestos utilizados en el tratamiento

Compuestos no antibióticos [2]

- Sales de bismuto.
- Inhibidores de la bomba de protones de las células parietales gástricas (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol).
- Antagonistas de los receptores H_2 (Ranitidina, Famotidina, Cimetidina).
- Ranitidina citrato de bismuto (RBC).

Antibióticos [2]

- Betalactámicos: Amoxicilina.
- Macrólidos: Azitromicina, Claritromicina y Roxitromicina.
- Nitroimidazoles: Metronidazol, Tinidazol.
- Tetraciclina.

Datos de resistencia a claritromicina (CLA) y metronidazol (MTZ) obtenidos de diferentes estudios[2]

Lugar	CLA	MTZ	Autores
Europa	10%	33%	Glupczynski Y. Gut 1999; 45 (suppl 111): A3
España	3,5%	19,9%	López-Brea M. J Antimicrob Chemother 1997; 40:279-280
Portugal	1,5%	11,8%	Pires Y. Ital J Gastroenterol 1991; 23 (supl 2): 45-46
Francia	15,8%	46,4%	Birac C. Gut 1999; 45 (suppl 111): A107
Francia	12,1%	43,9%	Cayla R. Act Gastroenterol Belg 1993; 56 (supl): 65
Alemania	2%	21%	Adamek RJ. Am J Gastroenterol 1998; 93: 386-389
Bulgaria	11,4%	30,4%	Boyanova L. Gut 1999; 45 (suppl 111): A14
Malasia	0%	10,8%	Parasakthi N. Am J Gastroenterol 1992; 87: 808
Alaska	26,3%	79,3%	Parkinson AJ. Gut 1999; 45 (suppl 111): A15
Perú	50%	61%	Vasquez A. J Clin Microbiol 1996; 34: 1232-1234
Brasil	8%	52%	Queiroz DMM. Gut 1999; 45 (suppl 111): A113

Tratamiento farmacológico

La disponibilidad de fármacos utilizados para la infección por HP es amplia. Sin embargo, la multiplicidad de fármacos, pautas, dosificación y duración empleados para el tratamiento

erradicador del HP es tan diversa que la decisión sobre unos u otros ha sido en ocasiones bastante difícil [19].

- Los tratamientos basados en la monoterapia con un sólo antibiótico han fracasado de manera reiterada, por lo que las terapias combinadas han sido las más desarrolladas. [7,19]
- De las combinaciones con triple terapia convencional, la asociación de metronidazol con bismuto y amoxicilina o tetraciclina ha sido la más empleada. La duración ha oscilado entre 7 y 28 días (normalmente, 2 semanas) con unas tasas de erradicación del 80-95%. [7,19]
- Otras pautas se han centrado en la combinación de un antibiótico con un inhibidor de la bomba de protones**,** ya que se ha observado una mayor actividad de algunos antibióticos en un medio alcalino. La combinación de *amoxicilina y omeprazol* (con múltiples pautas de dosis y días) ha presentado una eficacia erradicadora muy variable, en general superior al 60-70%, aunque se han publicado algunos trabajos con cifras del 20-40%, lo que no ha contribuido a su plena implantación.[7,19]
- En los últimos años han tomado especial importancia las terapias triples que asocian un antisecretor potente junto a dos antibióticos [19,21]. Básicamente los fármacos utilizados son el omeprazol (O) (u otro inhibidor de la bomba de protones, IBP), la claritromicina (C), la amoxicilina (A), el metronidazol (M) o el tinidazol (T), con una incidencia de efectos secundarios escasa, una mejor adherencia del paciente a la terapia prescrita y unas tasas de erradicación situadas por encima del 80-90%.[7,19]
- Normalmente, las pautas más citadas son:
  - IBP 20 mg/12 horas + C 500 mg/12 horas + A 1g/12 horas durante 7 días.
  - IBP 20 mg/12 horas + C 500 mg/12 horas + M 500 mg/12 horas durante 7 días.
  - IBP 20 mg/12 horas + subcitrato Bismuto coloidal 120 mg/6 horas + tetraciclina 500 mg/6 horas y M 500 mg/8 horas durante 7 días.[7]

Vacunas: La vacunación representa el único método aceptable para la prevención de las enfermedades asociadas a *H. pylori*. La vacuna irá destinada a la población infantil por lo que debe conseguirse que sea perfectamente tolerada. [2,6,23,24]

Recomendaciones de la Sociedad Europea de Atención Primaria en Gastroenterología sobre aspectos a tener en cuenta en el diagnóstico y tratamiento de la infección por Helicobacter Pylori.

El abordaje de la infección por Helicobacter pylori en atención primaria [2]

Recomendaciones de La Sociedad Europea de Atención Primaria en Gastroenterología. Reunión de Consenso de Atención Primaria con participación de 9 países de Europa.

Aspectos clave:

La terapia erradicadora debería ser considerada en:

a. Pacientes con dispepsia recurrente
b. Pacientes diagnosticados de úlcera péptica recientemente
c. Pacientes con diagnóstico previo de enfermedad ulcerosa cuya sintomatología se ha reactivado o que requieran terapia continua de supresión de ácido.

La prueba de la urea en el aliento con carbono 13 o la obtención de biopsia mediante endoscopía son los diagnósticos recomendados en la infección por el microorganismo.

La terapia erradicadora recomendad está basada en la administración de una dosis estándar con un inhibidor de la bomba de protones junto con un gramo de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, dos al día durante una semana.

El conocimientote las tasas de resistencia de claritromicina y metronidazol es esencial para la efectividad del tratamiento.

CONCLUSION

Aunque ciertamente organismos con morfología espiral habían sido observados en la mucosa gástrica desde hace más de un siglo, la atención microbiológica nació luego del aislamiento de *H pylori* en 1982 por Marshall y Warren, hallazgo que vino a derribar un paradigma largamente sostenido y a marcar el inicio de una nueva era en lo que respecta a la génesis de la patología gastroduodenal, así como un renovado interés en el tema por parte de especialistas. Sin embargo, se abren nuevas posibilidades que requieren un caudal contínuo de investigación, como son la búsqueda de métodos rápidos y efectivos para evaluar la resistencia a antibióticos, o bien evaluar antígenos bacterianos con posibilidades de utilizarlos como vacuna contra la gastritis y úlceras pépticas.

El tratamiento de la enfermedad por Helicobacter Pylori es relativamente sencillo y los nuevos esquemas permiten obtener altas tasas de éxito terapéutico.

Teniendo en cuenta las evidencias epidemiológicas que demuestran como la infección

se adquiere a edades tempranas, la vacunación extensiva surge como la herramienta más útil para prevenir la colonización inicial y evitar las consecuencias adversas de la misma en los portadores. Dado que las intensas investigaciones en tal campo en particular, que se están llevando a cabo hoy en día, han comenzado a arrojar resultados promisorios, es posible prever que en los próximos años estará disponible una vacuna contra *Helicobacter.*

BIBLIOGRAFIA

1. García Campos JM, Alarcón T, Lopez Brea M. "La infección por Helicobacter pylori" [en línea].BioPress.net Nº 8, dic.2003. [fecha de ingreso 15 de septiembre de 2004] URL disponible en: http://www.biopress.net/articulos/articulo0803.htm
2. López Brea M. y Col., Correa P, Skirrow MB, Marshall BJ."Helicobacter Pylori. Retos para el siglo XXI,"[en línea] sep. 2004 [fecha de ingreso 15 de septiembre de 2004] URL disponible en: http://www.helicobacterspain.com/index800.htm
3. IIIº Simposio Internacional de Patología Gastroduodenal "Helicobacter pylori" Primer Consenso Argentino para su diagnóstico y tratamiento.[en línea] Neuquén, Abril del 2000.[Fecha de Ingreso 18 de septiembre de 2004] URL disponible en: http://www.caded.org/helicobacter_pylori.htm
4. Boixeda D, Martín C, Gisbert JP. Patogenia de la infección por Helicobacter Pylori. En: Boixeda de Miquel D, Gisbert JP, Martín de Argila C, ed. Infección por Helicobacter pylori ¿Dónde está el límite? Barcelona: JR Prous SA, 1996; 35-47.
5. Martín C, Boixeda D, Gisbert JP. Epidemiología de la infección por Helicobacter pylori. Gastroenterol Hepatol 1995; 18 (suppl 2): 23-34.
6. Díaz Alersi R."Enfermedad por Helicobacter pylori". Rev. Elec. de Med. Intensiva [en línea]. Artículo. n▫461. Vol. 2 Nº 9, sep.2002 [fecha de ingreso: 28 de septiembre de 2004] URL disponible en: http://www.iladiba.com./upr/1997/N▫41997/htm/helic.asp
7. Ferrándiz Santos J, Romero A,. "Helicobacter Pylori".[en línea] marzo 1999 [fecha de ingreso: 23 de septiembre de 2004] URL disponible en: http://www.cap.semfyc.com/sesclin/sc0012/sc0012.htm
8. Helmann KL, Borchard F., Gastritis due to spiral shaped bacteria other than Helicobacter pylori: clinical, histological and ultraestructural findings. Gut 1991; 32: 137-140.
9. Glupczynski Y. The diagnosis of Helicobacter pylori infection: A microbiologist´s perspective. Reviews Medical Microbology 1994; 5: 199-208.
10. Ansorg R, Von Recklinghausen G, Pomarius R, Schmid EN. Evaluation of techniques for isolation, subcultivation and preservation of Helicobacter pylori. J Clin Microbiol 1991; 29: 51-53.
11. Marshall BJ. Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 1994; 89 : s116-s128.
12. Schell GA, Schubert IT. Usefulness of culture, histology and urease testing in the detection of Campylobacter pylori. Am J Gastroenterol 1989; 84: 133-137.
13. Veldhuyzen Van Zanten SJ, Tygat KM, Hollingsworth J, Jalali S, Rshid FA, Bowen BM et al. ^{14}C urea breath test for the detection of Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 1990; 85: 399-403.
14. Hoek FJ, Noach LA, Rauws EA, Tygat GN. Evaluation of the performance of commercial test kits for detection of Helicobacter pylori antibodies in serum. J Clin Microbiol 1992; 30: 1525-1528.
15. Loy CT, Irwig LM, Katerelis PH, Talley NJ. Do commercial serological kits for Helicobacter pylori infection differ in accuracy? A meta-analysis. Am J Gastroenterol 1996; 91 (6): 1138-1144.
16. Pérez Trallero E, Montes M, Alcorta M, Zubillaga P, Tellería E. Non endoscopic method to obtain Helicobacter pylori for culture. Lancet 1995; 345: 622-623.
17. Berkelhammer C. Helicobacter pylori and ulcer in patients taking NSAIDs. JAMA 1995; 273: 376.
18. Chan FK, Sung JJ, Chun SC, Yung MY, Leung VK, Lee Y et al. Randomised trial of eradication of Helicobacter pylori before no-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. Lancet 1997; 350: 975-979.
19. Gisbert JP, Boixeda D, Martín C. ¿Cómo debemos tratar la infección por Helicobacter pylori? En: Boixeda de Miquel D, Gisbert JP, Martín de Argila C, ed. Infección por Helicobacter pylori ¿Dónde está el límite? Barcelona: JR Prous SA, 1996; 234-238.
20. Martín de Argila C, Boixeda de Miquel D, Gisbert JP. Epidemiología de la infección por Helicobacter pylori. En: Boixeda de Miquel D, Gisbert JP, Martín de Argila C, ed. Infección por Helicobacter pylori ¿Dónde está el límite? Barcelona: JR Prous SA, 1996; 75-91
21. RivasTraverso F,Hernandez F,Helicobacter pylor:Factores de virulenta, patología y diagnóstico Rev Biomed 2000; 11:187-205
22. Björkhodm B, Befrits R, Jaup B, Engstrand L. Rapid PCR detection of Helicobacter pylori associated virulence and resistance genes directly from gastric biopsy material.J Clin Microbiol 1998; 36:3689-90.
23. Porta N, Glauser. Oral immunization with Helicobacter pylori urease B subunit as a treatment against Helicobacter infection in mice. Gastroenterology 1995; 109:115-21.
24. Cadranel S, Corvaglia L, Bontems P et als. Detection of Helicobacter pylori infection in children with standardized and simplified 13C-ure breath test. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998; 27:275-80.