

Eficacia de la terapia cuádruple en la erradicación del *Helicobacter pylori* y la prevención de la úlcera duodenal recidivante

Dr. Elmer Ocaña Andrade,* Dr. Juan Armando Espinosa Soberanes,** Dr. Mario Alberto Mares Zambrano,* Dra. Alejandra Rosete Reyes***

* Servicio de Gastroenterología, ** Servicio de Anatomía Patológica, *** Servicio de Medicina Interna.

Correspondencia: Dr. Elmer Ocaña Andrade. Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos. Campo Matillas No. 52, Fraccionamiento San Antonio, México, D.F. C.P. 02720 Tel.: 5-61-14-33 ext. 52069 y 52070.

RESUMEN Objetivo: El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la eficacia del tratamiento con ranitidina asociada a tres antibióticos para la erradicación del *Helicobacter pylori* (Hp) contra el tratamiento de mantenimiento con ranitidina en la prevención de la recidiva de la úlcera duodenal (UD) durante un seguimiento de 12 meses. **Antecedentes:** Se han efectuado numerosos estudios sobre la erradicación del Hp en la mucosa gástrica y la prevención de la UD recidivante, sin embargo, no se ha establecido aún un tratamiento óptimo. **Métodos:** Nosotros efectuamos un estudio prospectivo y comparativo con 51 pacientes portadores de UD activa diagnosticada por endoscopia y que fueron distribuidos al azar en dos grupos. El grupo A (26 pacientes) recibió ranitidina 300 mg/día por ocho semanas, más amoxicilina 1.5 g/día + metronidazol 1.5 g/día + furoxona 300 mg/día por cinco días durante la tercera semana. El grupo B (25 pacientes) fue tratado con ranitidina 300 mg diarios por ocho semanas seguido de ranitidina 150 mg/día durante 12 meses. En ambos grupos efectuamos endoscopia de control a las ocho semanas de iniciado el tratamiento, así como a los seis y 12 meses de su inclusión en el protocolo o antes en caso de presentar manifestaciones clínicas de recidiva de la UD. En cada endoscopia se tomaron dos biopsias del antro gástrico para la detección histológica del Hp mediante tinción de Giemsa así como de hematoxilina y eosina. Todos los pacientes dieron su consentimiento para participar en la investigación y ésta fue aprobada por el Comité de Ética de nuestro hospital. El análisis estadístico se efectuó mediante χ^2 . **Resultados:** después de ocho semanas, las úlceras de todos los pacientes se encontraban cicatrizadas. El porcentaje de erradicación del Hp fue de 24/26 (92%) en el grupo A y ninguno en el grupo B ($p < 0.001$). La reinfección por Hp ocurrió en

SUMMARY Objective: We studied during a 12-months follow-up the effect of the eradication of *Helicobacter pylori* (Hp) on the recurrence of duodenal ulcer (DU). **Background:** The eradication of Hp from the gastric mucosa has been the objective of numerous therapeutic trials for preventing DU recurrence; however, an optimal treatment has not yet been established. **Methods:** 51 patients with Hp infection and active DU confirmed by endoscopy were randomized in two groups. All patients received ranitidine 300 mg daily for eight weeks. Group A (26 patients) received a 5 day course of amoxicillin 500 mg t.i.d., metronidazole 500 mg t.i.d., and furoxone 100 mg t.i.d., during the 3rd week. After ranitidine treatment, none patient of this group received further treatment. Group B (25 patients) received 150 mg of ranitidine daily during 12 months. Endoscopy was performed at the end of the first eight weeks of the ranitidine treatment as well as at the 6th and 12th month of follow-up or sooner if symptoms recurred. Two biopsies were taken from gastric antrum at each endoscopy examination for Hp detection with Giemsa and hematoxyline/eosine stains. Each patient gave informed consent and this trial was approved by the regional Ethics Committee. Statistical analysis was performed using χ^2 test. **Results:** After eight weeks of ranitidine treatment, the ulcer of all patients from both groups was healed. The percentage of Hp eradication was 92% (24/26 pt) in group A and none in group B ($p < 0.001$). Recurrence of Hp infection occurred in 9/24 patients (37.5%) during a 12 months follow-up (group A) and of these, one patient had recurrence of DU. In contrast, all 25 patients of group B were persistently Hp positive and 7 developed recurrent DU ($p < 0.05$). Both treatments were well tolerated. **Conclusions:** The combined therapy with amoxicillin, metronidazole,

9/24 (37.5%) durante el periodo control de 12 meses (grupo A) y de éstos un paciente tuvo recidiva de la UD. Por el contrario, los 25 pacientes del grupo B fueron persistentemente positivos para el Hp y siete sufrieron recidiva de la UD ($p < 0.05$). Ambos tratamientos fueron bien tolerados. **Conclusiones:** La terapia combinada de amoxicilina, metronidazol, furoxona y ranitidina es altamente efectiva para la erradicación del Hp y la prevención de la recidiva de la UD. Nuestros resultados son similares a los reportados con otros esquemas terapéuticos.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, erradicación, úlcera duodenal, terapia antimicrobiana.

furoxone and ranitidine is highly effective in both Hp eradication and prevention of DU recurrence.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, duodenal ulcer, drug therapy.

INTRODUCCIÓN

El *Helicobacter pylori* (Hp) es una infección gástrica frecuente que afecta alrededor del 50% de la población mundial¹ y en México se reporta en aproximadamente el 70%.²⁻⁴

La asociación entre esta bacteria y la úlcera duodenal (UD) se encuentra bien establecida⁵ ya que la prevalencia del Hp en pacientes con UD es mayor del 90%. El manejo profiláctico de la UD tradicionalmente se ha basado en fármacos que suprimen la acidez gástrica, experiencia que mostramos en un estudio recientemente reportado⁶ en el que utilizamos ranitidina durante 12 meses con lo que observamos una recidiva de la UD del 30% en contra del 64% en el grupo placebo.

Actualmente se recomienda administrar agentes antimicrobianos en aquellos pacientes que sufren de UD ya sea por primera ocasión o que presenten una recidiva,^{7,8} ya que la erradicación del Hp disminuye la recidiva de la UD más efectivamente que el tratamiento de mantenimiento con antiseoretos.^{9,10}

Han surgido numerosos reportes de tratamientos para la erradicación del Hp de la mucosa gástrica con múltiples esquemas terapéuticos y aunque en la actualidad no existe un tratamiento ideal, los mejores resultados se han obtenido utilizando terapias combinadas que incluyen dos o más antibióticos.¹¹⁻¹⁴

El objetivo de la presente investigación fue evaluar el efecto sinérgico de la ranitidina y una combinación de amoxicilina, metronidazol y furoxona sobre la erradicación del Hp y la recidiva de la UD, en un estudio de un año de duración.

MATERIAL Y MÉTODOS

Todos los pacientes que se presentaron en el servicio de Gastroenterología del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos de la Ciudad de México con UD diagnosticada por endoscopia con Hp positivos y que aceptaron participar en el estudio fueron asignados aleatoriamente en dos grupos.

Fueron excluidos los pacientes menores de 18 años, con cirugía gástrica previa, excepto cierre primario de la lesión ulcerosa, coexistencia con úlcera en otra localización, pacientes con insuficiencia renal crónica, con cirrosis hepática avanzada y pacientes con neoplasia en cualquier localización o que hubieran recibido antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o antibiotico-terapia en los últimos 30 días.

Este es un estudio experimental, longitudinal, prospectivo, comparativo y cegado únicamente para el patólogo y fue aprobado por el Comité de Investigación de nuestro Hospital.

Ambos grupos recibieron antagonistas de los receptores H₂ de la histamina (ARH₂H) a la dosis de 150 mg cada 12 horas durante ocho semanas, pero a la tercera semana de iniciada la ranitidina al grupo A se le agregó el esquema de antimicrobianos que consistió en amoxicilina 500 mg, metronidazol 500 mg y furoxona 100 mg. Esta triple terapia se administró 3 veces al día por cinco días.

Al término de las ocho semanas ninguno de los pacientes de este grupo recibió tratamiento con ARH₂H y sólo en caso de síntomas pépticos se permitió que ingirieran gel de hidróxido de Al y Mg por un tiempo máximo de tres días, mientras que los del grupo B continua-

ron con tratamiento de mantenimiento con 150 mg diarios de ranitidina por la noche y durante 12 meses.

Se programó una consulta mensual para cada paciente durante el año que duró el seguimiento, se llevó un registro de todas las enfermedades concomitantes, de otros tratamientos médicos recibidos, de la intensidad del tabaquismo así como el apego al tratamiento, evaluado este último en la cantidad de los medicamentos sobrantes de la visita anterior.

Al finalizar las ocho semanas de tratamiento con 300 mg diarios de ranitidina todos los pacientes fueron sometidos a examen endoscópico para valorar el estado de la mucosa gastroduodenal así como al cumplir los 6 y 12 meses de su inclusión en el protocolo o antes en caso de presentar síntomas persistentes compatibles con recidiva de la lesión ulcerosa; en cada estudio endoscópico fueron tomadas dos biopsias de la mucosa del antro gástrico para la detección del Hp mediante la tinción de Giemsa y de hematoxilina y eosina.

El endoscopio empleado fue el Olympus GIF XQ10 y la pinza de biopsia la FB-25K; ambos fueron desinfectados con glutaraldehído al 2% después de cada examen. No efectuamos ningún estudio para determinar la resistencia del Hp al metronidazol.

El análisis estadístico se efectuó mediante la prueba de χ^2 . Todo valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

De julio de 1994 a julio de 1996, 51 pacientes con UD activa asociada a Hp positivo fueron estudiados; 26 pacientes recibieron ranitidina más triple esquema de antibióticos (grupo A) y 25 pacientes sólo ranitidina (grupo B).

Ambos grupos fueron similares con respecto a edad, sexo, tabaquismo y uso de AINEs con excepción de la historia de úlcera duodenal, que predominó en el grupo A (Cuadro 1).

Todos los pacientes del grupo A cumplieron con el esquema de antibióticos y todos los casos de ambos grupos fueron sometidos a estudio endoscópico con toma de biopsia del antro gástrico a las ocho semanas de iniciada la ingesta de ranitidina, corroborándose la cicatrización de la lesión ulcerosa en todos ellos.

La biopsia gástrica, tomada cuatro semanas después de finalizar la antibioticoterapia, mostró la erradicación del Hp en 24 pacientes del grupo A (92%) persistiendo la bacteria en todos los casos del grupo B, $p < 0.01$ (Cuadro 2).

CUADRO 1
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

	Grupo A	Grupo B
Número de pacientes	26	25
Sexo (H:M)	16:10	16:9
Edad media (años)	55.4	55.8
Tabaquismo (20 o más cigarrillos/día)	9	9
Tratamiento con AINEs	8	10
Historia de úlcera duodenal	18	12

CUADRO 2
RESULTADOS

	Grupo A		Grupo B	
	No.	%	No.	%
Erradicación del Hp	24	92	Ninguno	

$P < 0.001$

CUADRO 3
RECIDIVA DE LA ÚLCERA DUODENAL

	Grupo A (24 casos)	Grupo B (25 casos)
Sintomática		4
Asintomática	1	3
Total	1(4%)	7(28%)

$p < 0.05$

Un paciente del grupo A (4%) y siete pacientes del grupo B (28%) tuvieron UD recidivante durante el periodo control, $p < 0.05$ (Cuadro 3). La UD recidivante observada en el grupo A fue detectada en el control endoscópico efectuado a los 12 meses de su inclusión en el protocolo; a ese paciente se le detectó también en esa ocasión recidiva del Hp, pero debe señalarse que hubieron otros dos casos más con duodenitis severa manifestada por múltiples erosiones de diferentes tamaños y cubiertas de fibrina, los cuales persistían con Hp negativo después de la erradicación y no se identificaron factores predisponentes aparentes. Estos tres casos evolucionaron asintomáticos. Tres de los siete casos del grupo B que presentaron UD recidivante fueron asintomáticos.

El cuadro 4 muestra los resultados del control a un año, de acuerdo a la presencia del Hp detectado en las biopsias del antro gástrico; cinco pacientes (21%) de los 24 casos a los que se erradicó el Hp (grupo A) tuvieron

CUADRO 4
TIEMPO DE APARICIÓN DE LA REINFECCIÓN DEL Hp.

Meses	Grupo A (24 casos)
1 a 6	5 casos (21%)
7 a 12	4 casos (16.5%)
Total	9 casos (37.5%)

reinfección a los seis meses, la cual ascendió al 37.5% (9 casos) al término del estudio.

Este porcentaje de reinfección del 37.5% sólo fue acompañada de una UD recidivante (4%) mientras que en el grupo B la recidiva de la úlcera duodenal ocurrió en siete casos (28%), $p < 0.05$.

Los 27 pacientes (2 del grupo A y 25 del grupo B) que fueron positivos para el Hp a las ocho semanas de iniciada la investigación continuaron positivos durante todo el periodo de estudio.

Un total de 19 pacientes (73%) de los 26 casos que recibieron tratamiento antibacteriano presentaron como efecto secundario la presencia de sabor metálico y cinco casos (19%) evolucionaron con evacuaciones diarreas en número de 3 a 4 en 24 horas, síntomas que desaparecieron al término de la antibioticoterapia y no motivaron su suspensión, mientras que ningún paciente del grupo B refirió molestias relacionadas al manejo instituido.

DISCUSIÓN

La definición actualmente aceptada de erradicación del Hp es la ausencia de la bacteria en la biopsia de la mucosa gástrica ya sea por la prueba rápida de ureasa, o bien por citología, cultivo, histología o mediante la prueba de aliento, cualquiera de ellas efectuadas cuatro semanas posteriores a finalizar el tratamiento antibacteriano, tiempo en el que se considera que la recrudescencia de la infección puede ocurrir si la bacteria no fue completamente erradicada.¹⁵

En nuestro estudio obtuvimos un porcentaje de erradicación del Hp del 92% (24 casos), cifra similar a la reportada en la literatura con otros esquemas de tratamiento,¹⁶⁻¹⁸ en contraste con la ausencia de erradicación del Hp en todos los casos en los que sólo se empleó ranitidina, ($p < 0.001$).

Nuestros resultados confirman los hallazgos de investigaciones previas en relación al efecto de la erradicación del Hp sobre la disminución de la recidiva de la UD,^{7,8,19-21} de los 24 pacientes curados de la infección del Hp sólo un

paciente presentó UD recidivante mientras que en el grupo que no recibió tratamiento antibacteriano la recidiva de la UD se presentó en siete casos ($p < 0.05$). Los dos casos del grupo A que cursaron con duodenitis severa fueron Hp negativos. Dichas lesiones generalmente se relacionan con la ingesta de AINEs²² y aunque este antecedente no se obtuvo en ninguno de los casos, no descartamos que subrepticamente lo hayan ingerido. El porcentaje de reinfección del Hp posterior al tratamiento de erradicación varía ampliamente. En general se acepta que en los países desarrollados es alrededor del 1%²³⁻²⁵ mientras que en los países del tercer mundo es mucho mayor, incluso se ha consignado hasta en el 100%.²⁶ El 37.5% obtenido en la presente investigación al año de observación es similar al señalado en los estudios efectuados por Sabbatani y Patchett,^{27,28} lo cual sugiere que existen estadios intermedios entre los países industrializados y menos industrializados. Si bien cabe la remota posibilidad de recrudescencia de la infección del Hp, nosotros consideramos que se trata de una reinfección de la bacteria en base a que el estudio endoscópico de control para valorar la erradicación del Hp se efectuó a las cuatro semanas de finalizar el tratamiento antibacteriano, además de que hay evidencias que señalan la existencia de transmisión fecal-oral, de persona a persona y el contagio intrafamiliar,²⁹⁻³¹ lo que proporciona una explicación alterna a la rápida reinfección observada.

Los pacientes fueron informados de la relación del Hp con la UD y de que uno de los factores más importantes para lograr la erradicación de la bacteria era el que cumplieran con el tratamiento antibacteriano en la forma estipulada. La información proporcionada a los pacientes y la corta duración del tratamiento antimicrobiano, que reduce el número de días en los cuales los efectos secundarios son experimentados, contribuyeron a que el apego al tratamiento haya alcanzado el 100% y que los resultados sean debidos en gran parte a la excelente cooperación de los pacientes. Otra razón para explicar el alto índice de erradicación obtenida, es la asociación del tratamiento antibacteriano con un ARH2H, pues se ha informado en la literatura que los antiseoretos producen una mayor concentración de los antibióticos en la mucosa gástrica lo cual favorece su acción.^{20,21,32-34}

En nuestro país se reporta que la resistencia al metronidazol es de aproximadamente el 50%,³⁵ sin embargo la terapia cuádruple que utilizamos que incluye a dicho fármaco logró obtener una erradicación del Hp del 92% por lo que consideramos que no sería de utilidad la práctica de pruebas de resistencia al metronidazol

excepto con propósitos de investigación. Por otra parte, no observamos que el tratamiento de ranitidina + antibióticos ofreciera ventaja sobre la ranitidina sola en la cicatrización de la UD puesto que ésta se obtuvo en el 100% de ambos grupos confirmada mediante el control endoscópico que se efectuó a las 8 semanas de haber iniciado el ARH2H.

En conclusión, los resultados obtenidos en el presente estudio demuestran que la asociación de amoxicilina, metronidazol, furoxona y ranitidina es una terapia efectiva y bien tolerada que reduce la recidiva de la UD asociada al Hp.

AGRADECIMIENTO

Los autores desean expresar su gratitud por la generosa asistencia técnica a las señoritas enfermeras Yolanda Ulloa Martel y Beatriz Juárez Cortés.

REFERENCIAS

- Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infections. *Epidemiol Rev* 1991; 1342-9.
- Ocaña E, Espinosa JA, Maraón M, Díaz M y Yáñez C. El *Campylobacter pylori* en las biopsias endoscópicas del antro gástrico y su asociación con la gastritis crónica. *Rev Gastroenterol Mex* 1989; 54: 207-211.
- Dehesa M, Robles-Díaz G, García G, Vargas F, Piedras J, Wolpert E. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* (Hp) in México. *Gastroenterology* 1993; 104: A65.
- Torres L, Leal-Herera Y, Camorlinga-Ponce M, Jiménez-Ramírez C, Gómez A et al. Seroprevalence to *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *Gut* 1996; 39(52): A83.
- Peterson WL. Current concepts: *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *NEJM* 1991; 324: 1043-1048.
- Ocaña E, Porras JC, Beltrán G, Jáuregui JL. Estudio controlado con ranitidina para la prevención de la úlcera duodenal recidivante. *Rev Gastroenterol Mex* 1997; 62: 94-97.
- NIH Consensus Development Panel. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272: 65-69.
- Dehesa M, Robles-Díaz G. Consenso Mexicano sobre *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 1997; 62: 41-45.
- Tytgat GNJ, Noach LA, Rauws EAJ. *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. *Gastrointest Clin North Am* 1993; 22: 127-139.
- Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, Hunt RH. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic in eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1716-1727.
- Soll AH. Gastric, duodenal, and stress ulcer. In: Sleisenger MH, Fortram JS, eds. *Gastrointestinal disease: Pathophysiology/diagnosis/management*, 5th ed, Vol 1. Philadelphia: WB Saunders Co., 1993: 1580-679.
- Penston JG. Review article. *Helicobacter pylori* eradication: Understantable caution but no excuse for inertia. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 369-389.
- Walsh JH, Peterson WI. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *NEJM* 1995; 333: 984-991.
- Hunt RH. Peptic ulcer disease: defining the treatment strategies in the era of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 36S-43S.
- Tytgat GNJ, Noache L, Rauws EAJ. *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26(suppl 187):1-8.
- Borody TJ, Brandl S, Andrews P, Ferch P, Ferch N, Jankiewicz E, Hyland L. Use of high efficacy, lower dose triple therapy to reduce side effects of eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 33-38.
- de Boer WA, Tytgat GNJ. Ninety percent cure: Which anti-*Helicobacter* therapy can achieve this treatment goal? *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1381-1382.
- Graham DY. A reliable cure for *Helicobacter pylori* infection? (personal viewpoint) *Gut* 1995; 37: 154-156.
- Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Bargiggia S, et al. Omeprazole coupled with two antibiotics for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of ulcer recurrence. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 695-700.
- Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; II: 1437-1442.
- Hentschell E, Brandstätter G, Dragosics B et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *NEJM* 1993; 328: 308-312.
- Graham DY, Ginger M, Lew M et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 705-708.
- Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJE et al. *Helicobacter pylori* reinfection: Whats the risk?. *Lancet* 1994; 343: 258-260.
- Borody TJ, Andrews P, Mancuso N et al. *Helicobacter pylori* reinfection rate in patients with cured duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 529-532.
- Cullen DJE, Collins BJ, Christiansen KH et al. When is *Helicobacter pylori* infection acquired? *Gut* 1993; 34: 1681-1682.
- Sack RN, Gyr K. *Helicobacter pylori* in developing world. *Lancet* 1993; 341: 1274-1275.
- Sabbatani F, Castiglione F, Piai G, Daniele G, Daniele B, Sapio E, Mazzacca G. The long-term outcome of dyspeptic patients after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterology* 1993; 104A: 182.
- Patchett S, Beattie S, Leen E et al. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer recurrence. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 24-27.
- Megraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. *Alimen Pharmacol Ther* 1995; 9(suppl2): 77-84.
- Axon ATR. Review article: is *Helicobacter pylori* transmitted by the gastro-oral route? *Alimen Pharmacol Ther* 1995; 9: 585-588.
- Georgopoulos SD, Mentis AF, Spiliadis CA, Tzouveleakis LS, Tzelepi E, Moshopoulos A, Skandalis N. *Helicobacter pylori* infection in spouses of patients with duodenal ulcers and comparison of ribosomal RNA gene patterns. *Gut* 1996; 39: 634-638.
- Westblom TU, Duriex DE. Enhancement of antibiotic concentrations in gastric mucosa by H2receptor antagonist: Implications for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 25-28.
- de Boer WA, Driessen WMM, Potters HUPJ et al. Randomized study comparing 1 with 2 weeks of quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1993-1997.
- Tefera S, Berstad A, Bang CJ, et al. Bismuth-based combination therapy for *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease (metronidazole for eradication, ranitidine for pain). *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 935-941.
- Bosques F. Úlcera péptica: Control del pH y/o erradicación del *Helicobacter pylori* (Hp). *Rev Gastroenterol Mex* 1996; 61(supl 2): 25-29.