

# Revista Médica del Hospital General de México

Volumen  
*Volume* **64**

Número  
*Number* **4**

Octubre-Diciembre  
*October-December* **2001**

*Artículo:*

## Citrato de ranitidina bismuto en la erradicación del *Helicobacter pylori*

Derechos reservados, Copyright © 2001:  
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**



## Citrato de ranitidina bismuto en la erradicación del *Helicobacter pylori*

Juan Miguel Abdo Francis,\* Gonzalo Rodríguez Vanegas,\*\*  
Fernando Bernal Sahagún,\* Daniel Murguía Domínguez\*

### RESUMEN

El citrato de ranitidina bismuto (CRB) (GR122311X) es un nuevo fármaco con propiedades antisecretoras, citoprotectoras y de erradicación de *Helicobacter pylori*. Diversos estudios han demostrado que su asociación a claritromicina y amoxicilina logra porcentajes de erradicación con rango de 82 a 94% con muy pocos eventos adversos relacionados. **Objetivo:** Determinar la eficacia de citrato de ranitidina bismuto en combinación con claritromicina para erradicar *Helicobacter pylori* en nuestra población. **Material y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego, comparativo en 80 pacientes con gastritis crónica superficial asociada a *Helicobacter pylori*. Un grupo recibió citrato de ranitidina bismuto 400 mg BID más claritromicina 250 mg QDS y el otro placebo de CRB BID más claritromicina 250 mg QDS durante dos semanas. Se realizó panendoscopia con prueba rápida de urea (cloTest) y prueba de aliento al inicio del protocolo. La prueba final para evaluar erradicación fue la prueba de aliento. **Resultados:** La asociación de citrato de ranitidina bismuto 400 mg BID con claritromicina 250 mg QDS logró 86% de erradicación de la bacteria documentado por prueba de aliento con carbono 13 observando adecuada tolerancia y perfil de seguridad. **Conclusiones:** El citrato de ranitidina bismuto asociado a claritromicina es una alternativa eficaz y segura de manejo en pacientes con infección por *Helicobacter pylori*. Futuros estudios se requieren para determinar eficacia y seguridad de claritromicina 500 mg BID o la combinación de dos antibióticos administrados por periodos de siete días en nuestra población.

**Palabras clave:** Citrato de ranitidina bismuto, *Helicobacter pylori*.

### ABSTRACT

*Ranitidine bismuth citrate (RBC) (GR122311X) is a new drug with antisecretory, cytoprotection and Helicobacter pylori eradication property. Several studies has showed that the association with clarithromycin and amoxicillin proved eradication rates ranging from 82 to 94% with minimal adverse events. The aim of the study was determinate the efficacy of RBC plus clarithromycin in the eradication of Helicobacter pylori in our population. Material and methods: Eighty patients with chronic gastritis and Helicobacter pylori infection were randomized to receive Ranitidine Bismuth Citrate (RBC) 400 mg BID plus clarithromycin 250 mg QDS or RBC placebo BID plus clarithromycin 250 mg QDS for two weeks in this prospective, double blind, parallel group study. Endoscopies, quick urea test and 13-C urea breath test were performed at beginning of the study. The eradication was proved by 13-C urea breath test one month after the end of the eradication therapy. Results: Ranitidine Bismuth Citrate 400 mg BID plus clarithromycin 250 mg QDS achieved 86% Helicobacter pylori eradication with minimal adverse events. The eradication was proved by a 13C-urea breath test. Conclusions: CRB associated to clarithromycin is an efficacy and safety alternative to Helicobacter pylori eradication. Further studies are required to determine the safety and efficacy of clarithromycin 500 mg BID or two antibiotics together for seven days in our population.*

**Key words:** Ranitidine bismuth citrate, *Helicobacter pylori*.

\* Hospital General de México, OD, Secretaría de Salud (SS).

\*\* Hospital General "Dr. Manuel Gea González", SS.

## INTRODUCCIÓN

*Helicobacter pylori*, descrita en 1983 por Marshall y Warren,<sup>1</sup> constituye una de las causas principales en la génesis y recidiva de la lesión ulcerosa con diversos mecanismos propuestos para la patogénesis.<sup>2,3</sup> Los estudios consignados en la literatura han demostrado que su erradicación (considerada cuando no se detecta *H. pylori* cuatro semanas después de tratamiento) favorece la cicatrización del nicho ulceroso, disminuye las complicaciones y reduce en forma importante la tasa de recurrencia de úlcera duodenal.<sup>4,5</sup>

Diversos agentes antimicrobianos han sido utilizados solos o en terapia combinada en su erradicación, pero los porcentajes de efectividad han sido variables.<sup>6</sup> El porcentaje de éxito con monoterapia es bajo (20% promedio), con excepción de lo obtenido en el estudio de Peterson y colaboradores quienes utilizaron un macrólido del tipo de la claritromicina y lograron 54% de erradicación.<sup>7</sup> Esto puede deberse a resistencia de la bacteria durante la fase de tratamiento, disminución de la actividad farmacológica del antibiótico en el medio ácido del estómago o a una farmacocinética no favorable que lleve a concentraciones subterapéuticas en la mucosa gástrica. Las sales de bismuto en combinación con antibióticos han mostrado niveles más altos de erradicación y se ha podido observar también que el empleo de bloqueadores H<sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de ácido incrementan las concentraciones gástricas de antibióticos que actúan como bases débiles con lo que aumenta su utilidad en el tratamiento de *H. pylori*.<sup>8-12</sup>

El citrato de ranitidina bismuto (CRB) es un nuevo fármaco que presenta propiedades antisecretoras, protectoras de la mucosa y anti helicobacter. En dos estudios clínicos de CRB realizados en Inglaterra por Prewett y Bardham, administrando dosis de 400 mg BID con asociación de claritromicina 250 mg QDS o 500 mg QDS durante 14 días, se pudo observar su efectividad con porcentajes de erradicación superiores al 83% a un mes de concluida la terapia de erradicación. El seguimiento a 24 semanas posterior al tratamiento evidenció una disminución importante en la tasa de recurrencia de la úlcera duodenal.<sup>13,14</sup>

El objetivo de nuestro estudio fue valorar la eficacia del CRB en coprescripción con claritromicina para erradicar *H. pylori* en nuestra población y determinar la tolerancia y seguridad del esquema de coprescripción. Dado que fue un estudio de registro, por instrucciones de la Secretaría de Salud, el estudio debió llevarse a cabo comparando CRB contra placebo de CRB. Ambos grupos recibieron claritromicina.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego, comparativo en 80 pacientes con gastritis crónica superficial asociada a *H. pylori* documentada por panendoscopia con toma de biopsia antral para prueba rápida de urea (Clo-test MR) y prueba de aliento con urea marcada con C 13. La prueba de aliento se clasificó como positiva para *H. pylori* si excedía Gamma 13 CO<sub>2</sub> por mil > 5 y negativa si excedía Gamma 13 CO<sub>2</sub> por mil < 5. Los pacientes fueron estudiados en el Hospital General de México y el Hospital General "Dr. Manuel Gea González", ambos en la Ciudad de México. Las pruebas de aliento se realizaron en el Instituto Nacional de la Nutrición. Se seleccionaron pacientes de uno u otro sexo con edades de 18 a 70 años, con sintomatología ácido péptica sin datos endoscópicos de úlcera péptica. Se excluyeron del protocolo aquellos pacientes que requerían tomar medicamentos ulcerogénicos, con historia de afección sistémica grave, alteración de los parámetros de laboratorio, embarazo o sospecha de embarazo y antecedente de ingesta de antibióticos o inhibidores de la bomba de ácido en los 30 días previos al estudio.

Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria en dos grupos, los del primer grupo recibieron citrato de ranitidina bismuto 400 mg BID más claritromicina 250 mg QDS por 14 días y los del segundo grupo placebo de citrato de ranitidina bismuto más claritromicina 250 mg QDS por 14 días. A todos los sujetos se les realizó estudios de laboratorio al inicio y al final de la fase de tratamiento, incluyendo biometría hemática completa, pruebas de función hepática y química sanguínea. La prueba de aliento se realizó al inicio y un mes después de haber concluido la fase de tratamiento.

Los datos demográficos se resumieron mediante promedios y desviaciones estándar comparando las diferencias mediante la prueba de t de Student si existía homogeneidad de varianzas o la prueba de Mann-Whitney en el caso de varianzas diferentes. Los síntomas presentes (dolor ulceroso, náuseas, vómitos y pirosis) documentados en cada visita fueron evaluados mediante la prueba de Mann-Whitney y evaluados con base en la escala de ausente, leve, moderado o severo.

La eficacia se determinó por el número de sujetos con erradicación de *H. pylori* mediante la prueba de aliento cuatro semanas después del término del tratamiento. El éxito o fracaso de la terapia se analizó mediante la prueba de proporciones para dos grupos.

**Cuadro I.** Características demográficas.

	<i>CRB + claritromicina</i>	<i>Placebo CRB + claritromicina</i>
Número de pacientes	35	37
Edad (promedio)	$42.5 \pm 11.9$	$39.4 \pm 10.7$
Rango	22-70	22-70
Relación mujer:hombre	4:1	3.4:1
Talla (m)	$1.58 \pm 0.08$	$1.59 \pm 0.09$
Peso (kg)	$67.09 \pm 14.00$	$63.75 \pm 11.70$

CRB = Citrato de ranitidina bismuto. Valores de p = No significativos.

La tolerancia y seguridad del medicamento se estableció con base en la presencia de efectos adversos y alteración de los parámetros de laboratorio y fueron evaluados mediante la prueba exacta de Fisher.

## RESULTADOS

De la población de intento de tratamiento ( $n = 80$ ) ocho pacientes no concluyeron el protocolo (abandono del 10%), seis no acudieron a la prueba de aliento final, uno presentó evento adverso no relacionado (dolor precordial) que no incapacitó al paciente, pero que ameritó exclusión del protocolo a juicio del investigador y otro abandonó el protocolo por evento adverso moderado relacionado con el medicamento. El análisis de resultados de la población de eficacia ( $n = 72$ ) en pacientes con protocolo correcto incluyó 35 sujetos en el grupo de CRB más claritromicina y 37 en el grupo de placebo más claritromicina. El rango de edad fue de 22 a 70 años; el promedio de edad fue de  $42.5 \pm 11.9$  años para CRB más claritromicina y  $39.4 \pm 10.7$  para placebo más claritromicina con valor de t de 1.17. El peso y talla con valor de t de 1.02 y 1.10, respectivamente, al igual que la edad no mostraron diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en tratamiento (*Cuadro I*).

El 78% de la población correspondió al sexo femenino con relación de 3.5 a 1 sin diferencia estadística para ambos grupos. La incidencia de trastornos médicos concomitantes fue muy baja y no se incrementó en la visita final. De igual manera, no hubo cambio en la exploración física general ni en los signos vitales al inicio y final del protocolo. En la evaluación de los síntomas, éstos presentaron evolución hacia la mejoría en ambos grupos de tratamiento; sin embargo, en la visita final un mayor número de sujetos del grupo CRB más claritromicina refirieron ausen-

**Cuadro II.** Evolución clínica visita 4.

	<i>CRB + claritromicina</i>	<i>Placebo + claritromicina</i>	
Dolor			
Ausente	24	16	
Leve	9	15	
Moderado	2	6	
Severo	0	0	
			$p = 0.04$
Náuseas			
Ausente	30	23	
Leve	4	12	
Moderado	1	1	
Severo	0	1	
			$p = 0.03$

CRB = Citrato de ranitidina bismuto.

cia de síntomas o síntomas leves referentes al dolor ( $p = 0.04$ ) y la náusea ( $p = 0.03$ ) (*Cuadro II*).

Todos los pacientes presentaron prueba rápida de urea y prueba de aliento positiva al inicio del protocolo. La prueba de aliento final fue positiva en cinco pacientes (14%) y negativa en 30 (86%) para el grupo CRB más claritromicina (ITT 75%). En el grupo placebo más claritromicina se encontró positiva en 27 pacientes (73%) y negativa en 10 (27%) (ITT 25%) con una diferencia estadística altamente significativa en favor del grupo CRB más claritromicina para erradicar el *Helicobacter* ( $p > 0.001$ ).

Al comparar los resultados de erradicación del *H. pylori* en las poblaciones de intento de tratamiento ( $n = 80$ ) y de eficacia ( $n = 72$ ) pudimos observar diferencia estadística altamente significativa ( $p > 0.001$ ) en favor del grupo de CRB más claritromicina con características demográficas que muestran poblaciones similares, por lo que, con base en nuestra varia-

ble primaria, podemos considerar que el tratamiento con citrato de ranitidina bismuto más claritromicina es significativamente mejor que la terapia con claritromicina sola.

Al evaluar la evolución de los síntomas clínicos relacionados con la enfermedad acidopéptica pudimos observar mejoría progresiva en el dolor ulceroso, la náusea, el vómito y la pirosis para ambos grupos, con desaparición de los síntomas severos y disminución de los moderados; el número de pacientes sin síntomas o con síntomas leves se incrementó en la visita 4, sobre todo en el grupo de CRB más claritromicina, aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa para ambos grupos, tal vez debido al efecto del antibiótico y el efecto placebo que se observa en pacientes con enfermedad acidopéptica.

Para evaluar seguridad se determinaron eventos adversos y alteración de los parámetros de laboratorio. Dos pacientes presentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento. Uno de ellos refirió cefalea y otalgia leve que no impidió concluir el protocolo y el otro abandonó el protocolo por presentar cefalea, tinnitus, constipación y dolor abdominal moderado. Ambos sujetos correspondieron al grupo de claritromicina más placebo. Los parámetros de laboratorio analizados incluyeron biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática. No se observó alteración en ninguno de los pacientes estudiados, manteniéndose los valores en rangos de normalidad.

## DISCUSIÓN

El citrato de ranitidina bismuto es un fármaco que presenta propiedades antisecretoras, de protección de la mucosa y asociado a antibiótico, es útil en la erradicación del *Helicobacter pylori*.<sup>15-20</sup>

Diversos estudios han establecido la eficacia del CRB asociado a claritromicina en porcentajes del 82 al 94% con promedio de efectividad del 85%, empleando esta terapia dual. Otros esquemas de erradicación con terapia dual, incluyendo un inhibidor de bomba más claritromicina, han observado resultados de erradicación del *Helicobacter* de 50 a 85% con promedio de 70% de eficacia.<sup>21-30</sup> En nuestro estudio observamos eficacia del 86% en la erradicación del *Helicobacter* en nuestra población utilizando este esquema, lo cual es similar a lo informado en la literatura. Este es el primer estudio realizado en nuestro país en relación a CRB y se constituyó en el estudio de registro del producto ante la Secretaría de Salud, por lo que no existe información para comparar nuestros resulta-

dos en población mexicana utilizando este esquema. Otras alternativas de terapia dual que incluyen inhibidor de la bomba de ácido y claritromicina o amoxicilina han logrado porcentajes promedio de erradicación de 60% en nuestra población. Para el grupo de claritromicina más placebo logramos erradicación en 27%, porcentaje similar al logrado con otros esquemas de monoterapia informados, con excepción del reporte de Peterson<sup>7</sup> quien logró 54% de erradicación al usar sólo claritromicina, lo cual no ha sido reproducido. La documentación de la erradicación se hizo mediante prueba de aliento con urea marcada con C13. Esta prueba que posee porcentajes de sensibilidad y especificidad del 95% (promedio) con un valor predictivo positivo del 98% es rápida de realizar, segura y no invasiva, por lo que representa una buena opción diagnóstica para evaluar erradicación del *Helicobacter* y para seguimiento.<sup>31</sup>

Los parámetros de seguridad analizados nos permitieron establecer un adecuado perfil de seguridad para el citrato de ranitidina bismuto en nuestra población ya que el grupo de estudio que incluyó este medicamento no reportó efectos adversos ni alteración de los parámetros de laboratorio. Los informes del perfil del producto establecen efectos adversos no mayores al 1% similar a lo observado con ranitidina. En el grupo de claritromicina dos pacientes presentaron efectos adversos ameritando en un caso el abandono de protocolo. A pesar de que el uso de claritromicina se ha asociado con alta frecuencia de efectos adversos gastrointestinales (10% promedio), en nuestro estudio sólo se observó en el 2.5%. Los estudios de laboratorio en el grupo de claritromicina más placebo no mostraron tampoco alteraciones.<sup>32</sup>

Los resultados anteriores nos permiten concluir que el CRB a dosis de 400 mg BID asociado a claritromicina 250 mg QDS representa un esquema con adecuado porcentaje de efectividad, bien tolerado y seguro para la erradicación del *Helicobacter pylori* en nuestra población. Es necesario, sin embargo, realizar estudios con mayor casuística nacional, comparar otras dosis como 500 mg BID o incluso uso de dos antibióticos por siete días.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marshall B. Warren JR. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275.
2. Goodwin CS. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori* and the "leakin-roof" concept. *Lancet* 1988; 2: 1467.
3. Levi S. Beardshall K. Haddad G et al. *Campylobacter pylori* and duodenal ulcer: the "gastrin-link" concept. *Lancet* 1989; 1: 1167.

4. Forbes GM, Laser ME, Cullen DJE. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 258-260.
5. Graham DY, Lew GM, Klien PD. Effects of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann Internal Med* 1992; 116: 705-708.
6. Chiba N, Tao BV, Rademaker JW, Hunt RH. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1716-1727.
7. Peterson W et al. Clarithromycin as monotherapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1274.
8. Westblom TU, Durie D. Enhancement of antibiotic concentrations in gastric mucosa by H<sub>2</sub> antagonist. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 25-28.
9. Berstad A, Berstad K, Wilhelmsen I, Hattebakk JG, Nesje LB, Lauksen T. Clarithromycin in triple therapy of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease. An open pilot study with 12-months follow-up. *Aliment Pharmacol Therap* 1995; 9: 197-200.
10. Walsh JH, Peterson WL. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 984-991.
11. Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B. 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: 308-312.
12. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1043-1048.
13. Prewett EJ, Nwoholo CU, Hudson M, Sawyerr AM, Fraser A, Pounder R. The effect of GR122311X, a bismuth compound with H<sub>2</sub>-antagonist activity on 24 hours intragastric acidity. *Aliment Pharmacol Therap* 1991; 5: 481-490.
14. Bardhan KD, Dekkers CP, Lam SK, Nowak K, Schaffalitzky OB et al. GR122311X (ranitidine bismuth citrate) a new drug for the treatment of duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Therap* 1995; 9: 497-506.
15. Forsell H, Nowak A, Tildesley G, Schutze K, Pare P, Sommer A, Lotay N. Comparison of GR122311X (ranitidine bismuth citrate) with ranitidine hydrochloride for the treatment of duodenal ulcer. *GUT* 1995; 37 (suppl 2): A435.
16. Haeck PW, Peixe GR, Van Rensburg C, Dallaire C, Scrimgeous D, Lotay N. Effects of food on duodenal healing and *H. pylori* eradication during treatment with GR122311X (ranitidine bismuth citrate). *GUT* 1995; 37 (suppl 2): A434.
17. Logan RP, Gumment PA, Misiewicz JJ, Walker MM, Jameson J, Polson RJ, Karim QN, Duggan AE. The efficacy of ranitidine bismuth citrate (GR122311X) in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1992; 102 (4 pt 2): A 114.
18. Peterson WL, Sontag SJ, Ciociola AA, Sykes DL, McSorley DJ, Webb DD. Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin is effective in the eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of duodenal ulcer relapse. *Gastroenterology* 1995; 108: A 190.
19. Forster ER, Bedding AW, Taylor G, Smith JTL. Ranitidine bismuth citrate (GR122311X) and ranitidine do not affect gastric emptying in man. *Gastroenterology* 1994; 106 (4 pt 2): A 499.
20. Ciociola AA, Koch KM, McSorley D, Snell CL, Webb DD. Safety and pharmacokinetics of ascending oral doses of GR122311X ranitidine bismuth citrate) a new bismuth compound with antisecretory properties. *Gastroenterology* 1992; 102 (4 pt 2): A 51.
21. Bardhan KD, Dekkers CPM, Nowak A et al. GR122311X (ranitidine bismuth citrate) a new drug for the treatment of duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 497-506.
22. Logan RPH, Gummett PA, Misiewicz JJ et al. The efficacy of ranitidine bismuth citrate (GR122311X) in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol* 1992; 102 (part 2): A 114.
23. Wyeth JW, Pounder RE, Duggan AE et al. The safety and efficacy of ranitidine bismuth citrate in combination with antibiotics for the eradication of the *Helicobacter pylori*. *Alim Pharmacol Ther* 1996; 10: 623-630.
24. Peterson WI, Ciociola AA, Sykes DL, McSorley DJ. Weeb DD and the RBC *H. pylori* Study Group. Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin is effective for healing duodenal ulcers, eradicating *H. pylori* and reducing their recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 251-261.
25. Bardhan KD, Dallaire C, Eisold H, Duggan AE. The treatment of duodenal ulcer with GR122311X (Ranitidine bismuth citrate) and clarithromycin. *Gut* 1995; 37 (suppl 1): A5.
26. Pounder RE, Balle R, Louw JA. GR122311X (ranitidine bismuth citrate) with clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995; 37 (suppl 1): A42.
27. Axon ATR, Ireland A, Lancaster-Smith MJ, Roopram PD. Ranitidine bismuth citrate and clarithromycin twice daily in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 81-7.
28. Bardhan KD, Wurzer H, Marcelino M, Jahnsen J, Lotay N. High cure rates with ranitidine bismuth citrate (Pylorid) plus clarithromycin given twice daily. *Gut* 1996; 39 (suppl 2): A36.
29. Weeb DD, Ciociola AA, Perschy TB, Goodwin BB. Effect of administration of ranitidine bismuth citrate with food on the suppression and eradication of *Helicobacter pylori* in infected volunteers. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1273-1277.
30. Graham DY, Hirschowitz B, Ciociola AA, Sykes DL, McSorley DJ, Webb DD. Ranitidine bismuth citrate plus amoxicillin for the treatment of duodenal ulcer disease (abstract). *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1634: A 638.
31. Talley NJ. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Inf Med* 1994; II (suppl A): 18.
32. Graham A, Pipkin BS, Jane G, Mills BS, Lata K et al. The safety of ranitidine bismuth citrate in controlled studies. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 1996; 5: 399-407.

Dirección para correspondencia:

**Dr. Juan Miguel Abdo Francis**  
Patricio Sanz 1258 Col. Del Valle  
México, D.F. C.P. 03100  
5 75 13 25 5 75 32 52

