

# Terapéutica de la infección por *Helicobacter pylori* en el 2008

Rodolfo E. Corti,<sup>1</sup> Judith Doweck,<sup>2</sup> Liliana Schenone,<sup>3</sup> Rafael Améndola,<sup>4</sup> Adriana Giordano Romano<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Prof. Dr. Rodolfo E. Corti. Jefe Unidad de Esófago y Estómago. Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo. Director de la Carrera de Médico especialista en Gastroenterología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

<sup>2,5</sup> Médicos gastroenterólogos. Unidad de Esófago-Estómago. Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo.

Correspondencia. Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo. Caseros 2061 (Cp 1264). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. Email: rodolfocorti@hotmail.com

Fecha recibido: 7 abril 2008 • Fecha aprobado: 22 julio 2008

## Resumen

La terapéutica de erradicación del *Helicobacter pylori* ha sido recomendada de acuerdo con los consensos de Maastricht (I, II, III) en un importante número de condiciones clínicas. En esta puesta al día discutimos los resultados de las terapias de erradicación clásicas, las nuevas opciones terapéuticas en el manejo de la infección (nuevos antibióticos y esquemas de erradicación), así como las resistencias bacterianas.

**Palabras claves:** *Helicobacter pylori*, terapéutica, resistencias bacterianas.

## Summary

*Eradication therapy for Helicobacter pylori is recommended in a number of clinical conditions as developed in Maastricht Consensus (I, II, III). In this state of art we discuss the results of current eradication therapies, the new approaches to the management of infection (new antibiotics and eradication schemes) and antimicrobial resistance.*

**Key words:** *Helicobacter pylori*, therapy, antimicrobial resistance.

## Introducción

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es un bacilo Gram negativo, curvo o espirilado, flagelado, microaerófilo y productor de ureasa. Su hábitat natural es el estómago humano, medio inhóspito en el cual es capaz de sobrevivir a merced de sus peculiares características. Es el germen causal de la infección más común de la humanidad, que afecta a más de la mitad de la población mundial.

El *H. pylori* es considerado siempre un germen patógeno, aun en individuos asintomáticos, se vincula a cambios patológicos en el tracto digestivo alto.

Básicamente, la totalidad de los infectados presentará una gastritis crónica, la cual podrá permanecer como tal o mostrar cambios evolutivos en el tiempo y llevar a complicaciones secundarias a un número importante de individuos.

**Tabla 1.**Indicaciones para el tratamiento de erradicación del *H. pylori* (Consenso de Maastrich III, 2007)

Úlcera gástrica y duodenal (activa o no)
Gastritis atrófica
Linfoma MALT gástrico
Dispepsia no ulcerosa
Dispepsia no investigada (en áreas con una prevalencia mayor al 10%)
Posterior a la resección de cáncer gástrico
Familiar de primer grado de cáncer gástrico
Anemia ferropénica de etiología desconocida
Púrpura trombocitopénica idiopática
Previo al inicio de tratamiento con AINES a largo plazo
Pacientes en tratamiento a largo plazo con aspirina con antecedentes de hemorragia digestiva alta (HDA)
Por requerimiento del pacientes (luego de la discusión de los riesgos y beneficios)

La gastritis crónica activa progresará con el correr de los años en aproximadamente la mitad de los casos a una gastritis atrófica, con frecuencia acompañada por metaplasia intestinal.

Cerca de 10% de los portadores del germen desarrollará a su vez una enfermedad ulcerosa péptica. La úlcera duodenal prevalecerá en aquellos que presenten una gastritis predominantemente antral, con la mucosa oxíntica preservada y una producción alta de ácido, mientras que la úlcera gástrica será más frecuente en pacientes con gastritis atrófica y secreción de ácido normal a disminuida.

Otra consecuencia de la atrofia gástrica será el desarrollo, en un pequeño porcentaje de pacientes, de un adenocarcinoma gástrico. Basada en una exhaustiva revisión de la literatura publicada, la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), en 1994 señaló a la infección por *H. pylori* como exposición carcinogénica del grupo 1, esto quiere decir que existe suficiente evidencia en humanos para demostrar que dicha infección aumenta el riesgo de cáncer gástrico.

Un grupo aún reducido de pacientes evolucionará al linfoma gástrico, desarrollado a partir de tejido asociado a mucosa (MALT), éste a su vez dependiente de la presencia del *H. pylori* en la mucosa gástrica.

**Tabla 2.**Consecuencias de la erradicación del *H. pylori*

Reducción de la tasa de recidiva de la úlcera gástrica y duodenal
Reducción de la tasa de sangrado de la úlcera péptica
Elevación de las tasas de curación de la úlcera gástrica y duodenal
Facilitación de la curación de úlceras refractarias
Inducción <i>per se</i> de la curación del cráter ulceroso
Paulatina remisión de la gastritis
Regresión de linfoma MALT gástrico de bajo grado

## Indicaciones de erradicación del *H. pylori*

En 1994, en la primera conferencia de consenso de Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, se determinó que los pacientes ulcerosos, con infección por *H. pylori*, deberán recibir tratamiento antimicrobiano sumado al antisecretor, tanto se trate de la primera presentación de la enfermedad o de una recurrencia. Además, se concluye que el valor de erradicación en pacientes con dispepsia funcional debe ser aun determinado, y que la interesante relación entre el *H. pylori* y las neoplasias gástricas requieren seguir siendo investigadas. En 1990 (Maastricht I), en 1999 (Maastricht II) y recientemente, en el 2007 el consenso de Maastricht III, recomendó nuevos lineamientos en las indicaciones de tratamiento de erradicación.<sup>1</sup> (Tabla 1)

## Consecuencias de la erradicación del *H. pylori*

Las consecuencias observadas y objetivamente documentadas de la erradicación del *H. pylori* son las que han dado sustento a las indicaciones del tratamiento. (Tabla 2)

Sin duda, el mayor caudal de información se refiere a la caída de las tasas de recidiva, tanto de la úlcera duodenal como de la gástrica. Ante la cantidad de literatura publicada nos referiremos a los resultados del metaanálisis y datos amalgamados de numerosos estudios para ilustrar este punto.

**Tabla 3.**  
Recidiva ulcerosa al año después  
de erradicación exitosa del *H. pylori*

	<i>H. pylori</i> positivo	<i>H. pylori</i> Negativo
Úlcera duodenal	> 60%	= 2.6%
Úlcera gástrica	> 50%	= 2.0%

En el análisis de numerosos artículos, realizado por Tytgat y col. pueden apreciarse las llamativas diferencias en la tasas de recidiva ulcerosa de pacientes infectados y no infectados. (Tabla 3)

La tasa de recidiva anual de úlcera duodenal y gástrica en pacientes positivos es mayor de 60 y 50% respectivamente, en pacientes negativos, estas tasas son apenas 2% en ambos grupos.<sup>2,3</sup>

En una revisión más reciente Hopkins y cols.<sup>4</sup> muestran resultados similares: la recidiva ulcerosa es significativamente menor en pacientes libres de *H. pylori* (6% vs. 67% en úlcera duodenal, 4% vs. 59% en úlcera gástrica).

En varios trabajos se avala la hipótesis de que la recidiva de complicaciones ulcerosa caería paralelamente a la de la úlcera misma: la recurrencia de sangrado por úlcera péptica se puede virtualmente eliminar siguiendo al tratamiento efectivo de la infección por *H. pylori*.

Graham y cols.<sup>5</sup> compararon la evolución de 31 pacientes, los que luego de una hemorragia digestiva alta, por la cual requirieron hospitalización, recibieron en forma randomizada uno de los dos tratamientos para la curación del cráter ulceroso: ranitidina sola o ranitidina + triple terapia de erradicación, los pacientes fueron dejados sin medicación de mantenimiento. La tasa de resangrado fue de 13% para el grupo de ranitidina sola contra el 0% en el grupo de triple terapia.

Labenz y cols. observaron 0% de resangrado en 20 meses de seguimiento en pacientes erradicados contra 33% en aquellos con infección persistente.<sup>6</sup>

En nuestra propia experiencia no resangraron 32 pacientes erradicados y sin medicación de mantenimiento, luego de una hemorragia digestiva alta por úlcera péptica en 11 meses de seguimiento.<sup>7</sup>

En una extensa revisión bibliográfica Penson<sup>8</sup> evalúa las consecuencias de la erradicación del *H. pylori* en el curso de la enfermedad ulcerosa

péptica. La tasa de curación para úlceras gástricas y duodenales tratadas con cualquier esquema de erradicación fue de 90% en un total de 6,511 pacientes.

Las tasas de curación en pacientes que recibieron terapia de erradicación (incluyeron estos antisecretores o no) se compara favorablemente contra el uso de medicamento antisecretores solos, tanto en úlcera duodenal como en úlcera gástrica.

Analizando por separado a los pacientes tratados con esquemas de erradicación, la tasa de curación ulcerosa es sensiblemente mayor en aquellos en quienes se logró eliminar el germen.<sup>9</sup>

En lo que hace a la curación de úlceras duodenales refractarias, la terapia de erradicación resultó significativamente más eficaz que el tratamiento con sucralfato,<sup>10</sup> bloques H2<sup>11</sup> u omeprazol.<sup>12</sup> Con respecto a la úlcera gástrica, la erradicación aceleraría la curación y favorecería la resolución de aquellos refractarios al tratamiento convencional.<sup>13</sup>

El solo tratamiento de erradicación es capaz de promover la curación del cráter ulceroso sin necesidad de tratamiento antisecretores concomitante o posterior, tanto en la úlcera duodenal<sup>14,15</sup> como en la úlcera gástrica.<sup>16</sup>

La gastritis, producto de la infección retrogradará una vez desaparecido el germen, con rápida pérdida del infiltrado polimorfonuclear agudo y una más lenta desaparición de infiltrado de células mononucleares que caracteriza a la gastritis crónica.<sup>17</sup>

## Esquemas de tratamiento

Analizadas ya las indicaciones para el tratamiento de erradicación del *H. pylori*, así como las consecuencias de dicha intervención, resta entonces concentrarse en las opciones terapéuticas para lograr este objetivo.

Aquí nos encontramos de nuevo con un gran número de trabajos, siendo difícil comparar objetivamente los resultados dada la gran cantidad de regímenes y variantes utilizadas, además de las diferentes metodologías empleadas en los estudios.

Para poder dar un panorama claro, y sobre todo útil, esta Sección se centrará en el análisis de los tratamientos más extensamente probados, y dentro de éstos, especialmente en aquellos que

satisfagan las condiciones básicas para avalar su prescripción. (Tabla 4)

Un esquema de tratamiento debe asegurar una tasa de erradicación por lo menos un 80%. El concepto más actual en cuanto a la evaluación de eficacia es tomar en cuenta los datos del análisis de intención de tratar, en contraposición al análisis del protocolo. El primero toma como denominador de la tasa a la totalidad de los pacientes a quienes se les prescribió tratamiento y no sólo a los que adhirieron estrictamente a las indicaciones, mostrando entonces más cercanamente lo que ocurrirá con los pacientes en la práctica diaria.

La tolerabilidad de un esquema está en relación inversa a la incidencia de efectos adversos.

Dependiendo del componente subjetivo propio del paciente y también del tipo de interrogatorio que desarrolle el médico, la información con respecto a éstos es variable y discordante. Para dar una visión más objetiva, en la actualidad se propone informar separadamente acerca de la cantidad de pacientes que abandona la medicación a consecuencia de los efectos adversos. Se considera que la cantidad de deserciones no debe superar el 5%.<sup>18</sup>

La no inducción o mínima inducción de resistencia bacteriana es la tercera condición a cumplir. Se sabe que la resistencia inducida es máxima, utilizando monodrogas y decrecería en esquemas que incluyen múltiples antimicrobianos.<sup>19</sup>

**Tabla 4.**

Condiciones que debe reunir un esquema de erradicación

Eficacia > 80% (análisis del tratamiento)
Buena tolerancia (< 5% de deserciones por efectos adversos)
No inducción de resistencia bacteriana secundaria

## Opciones terapéuticas

A partir de los preceptos antes mencionados, se puede deducir que ninguna monoterapia representa un tratamiento aceptable. El máximo rendimiento fue logrado con la claritromicina con cifras de tan sólo 44% de éxito<sup>18</sup> a costa de una máxima inducción de resistencia. La efectividad, presenta el problema de la inducción de resistencia y de la baja tasa de éxitos en cepas primariamente resistente,<sup>19</sup> además de un costo considerablemente mayor.

## Triples terapias clásicas

Esta terapia es probablemente la más estudiada, a pesar de lo cual la comparación de los resultados se ve dificultada por variaciones entre distintos estudios. Más allá de éstos es indiscutible que la triple terapia ha demostrado en forma constante buenas tasas de erradicación. (Tabla 5)

Las terapias triples combinan, un IBP con dos antibióticos, siendo las más utilizadas la amoxicilina, claritromicina y el metronidazol o tinidazol.

En el estudio denominado MACH I, realizado en Canadá, Alemania, Irlanda, Suecia y en el Reino Unido, se comparan en forma randomizada a doble ciego y controlada con placebo seis grupos de tratamiento con más de 100 pacientes ulcerosos duodenales incluidos en cada uno.

Dichos tratamientos combinan omeprazol 20 mg con placebo o distintas combinaciones de amoxicilina 1 g, metronidazol 400 mg y claritromicina 250 o 500 mg, todos en dos dosis diarias por siete días.

Los resultados del estudio (Tabla 5) nos muestran que los regímenes más exitosos fueron las combinaciones que incluyeron amoxicilina y claritromicina 500 mg, y metronidazol y claritromicina 250 mg, con tasas de erradicación en intención de tratar aproximadamente 90%.

**Tabla 5.**

Esquemas de primera línea con levofloxacina

Autor	Esquema	No. de pacientes	% Erradicación
G. Cammarota (2002)	LEV+RAB+TIN (7)	45/50	90%
L. Caro (2003)	LEV+AMOX+RAB (7)	47/56	83.9%
A. Gasbarrini (2005)	LEV+ESO+CLA (7)	87/100	87%
G. Cammarota (2003)	LEV+AMOX+RAB (7)	46/50	92%
R. Corti (2004)	LEV+AMOX+OM (7)	32/36	88.8%

Sólo el 2,5% de los pacientes abandonó la medicación por efectos adversos. Desafortunadamente este estudio no incluyó la toma de biopsias y realización de antibiogramas, ya que el *status* de infección fue siempre determinado por el test del aire espirado con C13, aún así los autores concluyen en que por los buenos resultados obtenidos, la resistencia bacteriana no jugaría un papel importante en el éxito de estos tratamientos.

En el estudio MACH II, se apreció una caída en la tasa de erradicación del esquema con omeprazol, claritromicina y metronidazol de 95 a 76% ante la presencia de resistencia del metronidazol; la resistencia a claritromicina fue un hallazgo poco común, pero se asoció a un incremento en la tasa de fracasos.<sup>20</sup> De esto se puede deducir la importancia del conocimiento de la prevalencia local de cepas resistentes a los antibióticos más utilizados.

En el Hospital Bonorino Udaondo, de la ciudad de Buenos Aires, 48 pacientes ulcerosos y dispépticos fueron tratados durante una semana con dos dosis diarias de pantoprazol 40 mg, amoxicilina 1 g, y claritromicina 500 mg. La tasa de erradicación global fue de 83%, siendo el rendimiento significativamente mejor en pacientes ulcerosos (93%) que en dispépticos (68%). La toma de menos de 80% de la medicación se relacionó con frecuentes fracasos, en cambio el tabaquismo y el pretratamiento con inhibidores de la producción ácida no influyeron en el éxito del tratamiento.<sup>20</sup>

Hunt y cols., recientemente, publicaron un metaanálisis incluyendo 380 trabajos aparecidos entre 1984 y 1996, con 294 brazos de tratamiento y un total de 15.971 pacientes. Sólo tres tratamientos alcanzaron tasas de erradicación de por lo menos 90% en el análisis por protocolo. Estos fueron las combinaciones de un IBP con amoxicilina y claritromicina, y con metronidazol y claritromicina, además de las terapias cuádruples a las que luego nos referiremos. La combinación IBP más amoxicilina y claritromicina se destaca de las otras recién mencionadas por su menor incidencia de efectos adversos y abandonos de tratamiento, pudiendo entonces considerarse a ésta, la terapia de elección, especialmente ante una tasa elevada de resistencia a metronidazol.<sup>22</sup>

## Terapia cuádruple

Se denomina terapia cuádruple a aquella que agrega un IBP en dosis doble a la triple terapia basada

en bismuto. Las ventajas de esta adición son, en primer lugar, que el tratamiento parece ser tan efectivo frente a las cepas metronidazol sensibles como aquellas resistentes.<sup>23-25</sup> Además, la duración de tratamiento puede ser reducida a una semana sin disminuir su eficacia,<sup>26</sup> aun independientemente de la resistencia microbiana.<sup>17</sup> La incidencia de efectos adversos en comparación a la triple terapia basada en bismuto, disminuye con el agregado del IBP<sup>25</sup> y con el acortamiento del esquema. En 611 pacientes tratados con una terapia cuádruple a siete días se logró la erradicación de 90% en intención de tratar, y de 95% en el análisis por protocolo. La incidencia de efectos adversos y el porcentaje de abandono fue mayor que con las terapias triples basadas en un IBP.

Existen también ensayos que muestran tasas de erradicación de 91% con sólo cuatro días de terapia cuádruple, aunque aquí el rendimiento sería menor en las cepas metronidazol resistente.<sup>26</sup> Se ha logrado la erradicación en el 70% de los pacientes tratados sólo un día con un esquema cuádruple intensificado.

## Nuevas terapias triples de erradicación

En los últimos cinco años se han evaluado esquemas terapéuticos que no incluyen los antibióticos clásicos contenidos en los esquemas de erradicación. Dichos agentes son:

- a) Fluoroquinolonas:
  - Levofloxacina
  - Moxifloxacina
  - Gatifloxacina
- b) Macrólidos:
  - Espiramicina
  - Roxitromicina
  - Azitromicina.
- c) Nitrofuranos: Furazolidona
- d) Nitroimidazoles: Nitazoxanida
- e) Rifamicina, Rifabutina

## Levofloxacina

Es una fluoroquinolona de tercera generación, con excelente biodisponibilidad, vida media prolongada, amplio espectro microbiano y muy segura. Se han administrado en el mundo más de 100 millones de dosis. La vida media plasmática es de 6 a 8 h, con concentraciones útiles por más de

**Tabla 6.**  
Esquemas de rescate o de segunda línea con levofloxacina

Autor	Esquema	No. Pacientes	% Erradicación
G. Gasbarrini (2004)	LEV+ESO+AMOX (10)	26/30	86.6%
P. Orsi (2004)	LEV+RAB+AMOX (12)	42/47	89%
E. Nista (2005)	LEV+AMOX+RAB (10)	42/46	91.3%

24 h. De esta manera posibilita una toma diaria, ya que tiene efectos posantibióticos, lo que implica mayor comodidad para el paciente y mejor tolerancia. Se elimina por vía renal exclusivamente, por lo cual requiere un ajuste de dosis aun ante un deterioro leve de la función renal. Es muy bien tolerada y segura, con trastornos gastrointestinales usuales, hepatotoxicidad leve y fotosensibilizada infrecuente.

La levofloxacina se ha incorporado en esquemas de rescate o de segunda línea y recientemente se introdujo en esquema de primera línea. En estudios italianos, asociada a amoxicilina e inhibidores de la bomba de protones, en esquemas de segunda línea, demostró una efectividad entre el 86.6-89%.

En nuestra experiencia incorporada a esquemas de primera línea se logró una tasa de erradicación de 88.5%, con tasa baja de efectos adversos. (Tablas 5 y 6)

### Azitromicina

Es un antibiótico del grupo de los azálidos que inhibe la síntesis proteicas en la bacteria, combinándose con la subunidad 50S ribosómica. Administrada por vía oral adquiere sus niveles plasmáticos a las dos o tres horas ligándose fuertemente a los tejidos, alcanzando una concentración 50 veces mayor a lo observado en plasma. Altas concentraciones de azitromicina original junto a sus 10 metabolitos han sido halladas en bilis humana. Atraviesa la placenta pero no se ha evidenciado lesión en el feto. No hay datos en leche materna. Aproximadamente, el 12% de la azitromicina se elimina por orina en las primeras 24 h como droga original.

En esquemas de primera línea se ha demostrado, en escasos trabajos, una tasa de erradicación de 88 a 92%; y en nuestra experiencia sobre un total de 40 pacientes evaluados, se erradicó la bacteria en un 87.4%. (Tabla 7)

**Tabla 7.**  
Esquemas de primera línea con azitromicina

Autor	Esquema	% Erradicación
M. Guslandi (2002)	AZT+TIN+IBP <sup>3</sup>	88%
L. Coehlo (2001)	AZT+FUR+IBP <sup>7</sup>	92%
R. Corti (2004)	AZT+AMOX+OM <sup>7</sup>	87.4%

### Rifabutina

Es un derivado de la rifampicina, utilizado en el tratamiento del *Mycobacterium avium* en pacientes inmuno comprometidos. Se ha utilizado en esquema de rescate alcanzando tasas de erradicación superiores al 70%. En un estudio reciente sobre 14 pacientes combinando rifabutina, amoxicilina y omeprazol como terapia de tercera línea se reportaron tasas de erradicación de 79%. El problema con este fármaco es su alto costo, su no viabilidad en muchos países del mundo, algunos efectos adversos severos (leucopenia y trombocitopenia) y recientemente se ha sugerido reservar su uso para cepas multirresistentes de *Mycobacterium tuberculosis*.

### Furazolidona

Es un derivado de los nitrofuranos, con un amplio espectro de actividad sobre gérmenes gram positivos y gram negativos y algunos protozoarios incluyendo la *Giardia lamblia*. La droga actúa inhibiendo enzimas del *H. pylori* especialmente aquellas que participan en el ciclo de *Krebs*. La droga es pobremente absorbida y aparece en plasma una hora después de su ingestión con un pico máximo de absorción observado en las primeras cuatro horas. Si bien, la droga es de bajo costo, presenta efectos adversos sobre el tracto

gastrointestinal. Se ha utilizado en esquemas de triple terapia de primera línea y de rescate en países de América Latina y Asia.

### Single triple moncapsule (Helicide® y Pylera®)

En el 2001, en Holanda se publicaron los primeros resultados con la *single triple moncapsule* (que incluye en una misma cápsula 65 mg de bismuto coloidal, 125 mg de tetraciclina y 125 mg de metronidazol) asociada a un inhibidor de bomba de protones. Sobre 53 pacientes erradicados se lograron tasas de 95% (ITT) y 97.8% (PP 50).

Recientemente, se presentaron dos estudios multicéntricos: uno en Australia (2004) sobre 130 pacientes, lográndose tasas de erradicación de 90.8% (ITT) y 92% (PP); otro en Estados Unidos y Canadá (2004) con 386 pacientes con tasas de 87.7% (ITT) y 92.5% (PP). En todos los casos se administraron tres cápsulas y dos comprimidos del IBP diarios, durante siete a 10 días. No se observaron efectos adversos de importancia.

### Terapias secuenciales

Debido al aumento persistente de la resistencia del *H. pylori* a los macrólidos se reconoce que los porcentajes de curación comenzaron a ser cada vez menos efectivos con promedios de 85% o inadecuados menores a 80%. La prolongación del tratamiento a 14 días no parecería mejorar el porcentaje de erradicación.

Los porcentajes de éxitos habituales en los Estados Unidos, Europa y algunas partes de Asia son en la actualidad inaceptablemente bajos. Sin embargo, la triple terapia clásica es aún útil en Taiwán, Hong Kong y Japón.<sup>22,28,29</sup> (Tabla 8)

En lugar de abandonar la triple terapia clásica, investigadores italianos decidieron indicar las drogas de manera secuencial con resultados exitosos.

Este esquema propone un IBP + amoxicilina por cinco días seguido de un IBP + claritromicina (250 o 500 mg) y tinidazol 500 mg por cinco días adicionales. Este esquema ha probado ser superior a la tradicional triple terapia. (Tabla 10)

Seis trabajos provenientes de Italia con más de 100 pacientes cada uno de ellos, demostraron un porcentaje de erradicación mayor a 90%. Un reciente trabajo proveniente de España revela resultados similares.<sup>29,31</sup>

**Tabla 8.**

Resultados de estudios recientes de la triple terapia clásica.

Autor	Número	Duración (Días)	Porcentaje de tratamiento (IC 95%)
<b>Estados Unidos</b>			
Bochenek	177	7	65 (56-73)
Fennerty	123	10	81 (73-87)
Laine	233	10	77 (71-82)
Vakil	196	10	78 (72-84)
<b>Europa</b>			
Della	812	7	72 (69-75)
Boixeda	890	7	77 (74-80)
Calvet	237	7	76 (73-80)
DeFrancesco	115	7	71 (63-79)
Paoluzi	126	14	70 (69-85)
Zagari	301	7	79 (74-83)
Zullo	527	7	74 (70-77)
<b>Japón</b>			
Furuta	350	7	83 (79-87)
Higuchi	143	7	81 (74-86)
Murakami	148	7	78 (70-84)
Take	249	7	74 (68-79)
<b>Corea</b>			
Kim	337	7	71 (66-75)
<b>China</b>			
Zhang	148	7	70 (62-77)
<b>Hong Kong</b>			
Wong	306	7	84 (80-88)
<b>Taiwán</b>			
Lee	886	7	86 (85-89)

La fisiopatología del éxito de este régimen podría explicarse por una marcada reducción de la carga bacteriana, haciendo que los organismos resistentes de una pequeña población preexistente reduzcan su resistencia. El agregado de una tercera o tercera y cuarta droga exterminarían entonces los pocos organismos remanentes.

Una explicación más detallada aclara que la bacteria puede desarrollar canales de eflujo para la claritromicina, la cual transfiere rápidamente la droga fuera de la bacteria, previniendo o impidiendo la unión del antibiótico al ribosoma.<sup>28,32</sup> Dado que la amoxicilina actúa en la pared de la bacteria y la debilita, la fase inicial del tratamiento podría prevenir el desarrollo de los canales de eflujo mediante la debilitación de la pared de la bacteria.<sup>29,52</sup>

**Tabla 9.**  
Terapias secuenciales.

Autor	Número	Régimen	Duración (días)	Intención de tratamiento (CI 95%)
De Francesco	116	Secuencial	10	94 (90-98)
De Francesco	115	PPI-AC	7	71 (63-79)
De Francesco	116	PPI-AC	10	80 (72-87)
De Francesco	81	Secuencial	10	92 (86-98)
De Francesco	81	Secuencial	10	93 (88-99)
Francavilla	37	Secuencial	10	97 (86-99)
Francavilla	37	PPI-AC	7	75 (59-86)
Hassan	75	Secuencial	10	94 (89-98)
Hassan	77	Secuencial	10	92 (86-98)
Scaccianoce	72	Secuencial	10	94 (89-100)
Scaccianoce	70	PPI-AC	7	75 (66-86)
Scaccianoce	71	PPI-AC	10	81 (73-91)
Zullo	52	Secuencial	10	98 (94-100)
Zullo	522	Secuencial	10	92 (89-94)
Zullo	527	PPI-AC	7	74 (70-77)
Zullo	87	Secuencial	10	94 (90-99)
Zullo	87	PPI-AC	7	80 (72-88)

Un reciente trabajo comparativo entre la terapia secuencial con la triple terapia convencional encontró que la primera, a 10 días tiene un porcentaje de erradicación significativamente más alto (91%, por el análisis de intención de tratar modificado) comparado con la triple terapia por 10 días (78%, por el análisis de intención de tratar modificado). De particular interés fue el éxito de la terapia secuencial en pacientes con cepas resistentes a claritromicina. En ellos el porcentaje de erradicación fue de 89% con terapia secuencial y 29% con triple terapia *Standard*. A pesar que la terapia secuencial es corrientemente considerada como terapia de segunda línea, la confirmación de su eficacia en otros países conduciría a considerarla seriamente como terapia inicial.<sup>22,28,29-32,44,52,53</sup>

### Posibles causas del fracaso del tratamiento

Asumiendo que al paciente se le ha prescrito un tratamiento de probada eficacia, existen ciertos factores que pueden influir en su resultado.

Dentro de los factores capaces de motivar el fracaso del tratamiento, los dos de más comprobada importancia son el grado de cumplimiento de la medicación y la resistencia bacteriana a los antibióticos utilizados. Además de los factores

antedichos, encontramos en la literatura información inconstante acerca del presunto efecto negativo del tabaquismo y del tratamiento con IBP o con bloqueantes H<sub>2</sub> previo al inicio de la terapia de erradicación. Esto ha sido consignado tanto en tratamiento duales como triples,<sup>34</sup> pero la mayoría de los trabajos publicados no menciona esta información, o no lo atribuyen a un efecto negativo sobre la erradicación. Nosotros no hemos hallado relación entre la tasa de erradicación y el tabaquismo o el pretratamiento con drogas antisecretoras en esquemas triples basados en IBP.

### Cumplimiento de la medicación

El cumplimiento del esquema de tratamiento es sin duda de gran importancia. Graham y cols., estudiaron los factores que influyen en el éxito de la triple terapia basada en el bismuto. Los autores observaron un 96% de erradicación entre los pacientes que tomaron más de 60% de la medicación, en contraposición al 69% entre los pacientes no cumplidores (menos de 60% de la medicación tomada). Asimismo, los pacientes que no retornaron la medicación sobrante se comportaron como “no cumplidores”, con una erradicación de sólo el 70%.<sup>35</sup> El valor del corte en el cumplimiento de

las terapias modernas de sólo una semana de duración será presumiblemente mayor que el congnado por Graham. En estos casos se observo que la tasa de erradicación cae en pacientes que ingirieron menos de 80% de los medicamentos indicados.

Varios factores influirán a su vez en el acatamiento de un esquema de erradicación. A más largo y complejo el tratamiento, y a mayor incidencia de efectos adversos, proporcionalmente peor será el cumplimiento del mismo, tanto por olvido como por omisión voluntaria. Está en manos del médico explicar claramente la finalidad e importancia del tratamiento para motivar al paciente. Las dosis y el momento de la toma de las distintas drogas debe ser cuidadosamente explicada, y las instrucciones entregadas por escrito. La descripción de los potenciales efectos secundarios puede evitar que el paciente se alarme innecesariamente y abandone la medicación. Por otro lado, el paciente debe tener siempre un referente para consultar ante cualquier duda.

### Resistencia a los antibióticos

La sensibilidad o susceptibilidad de una cepa bacteriana, a un determinado antibiótico, es inferida de una determinación *in vitro*, que predice la posibilidad de tratar exitosamente la infección de un paciente y la herramienta más útil para este fin es la concentración inhibitoria mínima (CIM), que es la concentración mínima de un antibiótico capaz de inhibir el crecimiento bacteriano. Para definir la sensibilidad de este medio, se acepta que la CIM debe ser menor a 1/4 de la concentración sérica de la droga.

La resistencia, que se define a la inversa de la sensibilidad, se puede dividir en dos categorías. La resistencia natural o intrínseca ocurre en todas las cepas de una determinada especie, y ésta se encuentra excluida del espectro del antibiótico en cuestión para el *H. pylori* ver tabla 10. Sin embargo, existen cepas de bacterias habitualmente susceptibles, que se pueden tornar resistentes a un antibiótico determinado. Ésta es la resistencia adquirida, que puede ocurrir por la mutación de genes cromosómicos o por la adquisición de ADN exógeno, fundamentalmente como plasmado.

En el *H. pylori* el mecanismo de resistencia estaría dado por mutaciones. La resistencia adquirida

**Tabla 10.**  
Antimicrobianos ante los cuales el *H. pylori* presenta resistencia natural

Vancomicina
Sulfonamidas
Trimetropima
Quinolonas de primera generación*
B-Lactamicos: Sólo cefsulodina*
Polimixinas
Antifúngicos

\* Algunas cepas pueden ser susceptibles.

en éste puede ser primaria o previa a cualquier tratamiento de erradicación, o secundaria a un esquema de erradicación fallido.

La particularidad de la resistencia adquirida es que ésta concierne a todos los compuestos dentro un grupo de antibióticos; por ejemplo, cuando una cepa es resistente al metronidazol, también lo será al tinidazol y ornidazol. Lo mismo vale también para otros grupos de antibióticos.

Desde el punto de vista farmacológico se puede categorizar a un germen como resistente cuando éste puede tolerar una mayor concentración antibiótica que la lograda en el sitio de la infección. En este caso un germen sensible *in vitro* puede comportarse como resistente *in vivo*.

Clínicamente se puede definir una cepa microbiana como resistente cuando la posibilidad de erradicación por un tratamiento dado es muy baja. Por ende, es importante realizar correlaciones clínico-bacteriológicas para delinear las posibilidades de éxito de un tratamiento de acuerdo con la CIM de una cepa.

En el caso del *H. pylori*, esta visión clínica de la situación es la más adecuada para definir resistencia. Las concentraciones séricas pueden diferir de aquellas en una mucosa gástrica. Algunos antibióticos, como los macrólidos, pueden concentrarse en mucosa, mientras que otros sólo transitan el tejido. El pH, al cual vive el germen es variable de sujeto a sujeto, de una región del estómago a otra y en distintos momentos del día, además de ser influido, lógicamente, por medicación antisecretora.

Ya que la actividad de determinados antibióticos varía en función del pH, será difícil saber cuál es ésta, aun conociendo su concentración tisular. (Tabla 10)

## Resistencia a los macrólidos

El único macrólido habitualmente usado en terapias de erradicación es la claritromicina. La resistencia a los macrólidos varía entre distintas comunidades y parece ser paralela al uso de este grupo de drogas para tratar otras infecciones en el pasado. Como ejemplo, en Francia estos antibióticos han sido usados con frecuencia desde 1982, y la tasa de resistencia es de 10%, en cambio han sido poco utilizados en Alemania, y la prevalencia de resistencia en este país es muy baja.<sup>36</sup>

La evolución de las tasas de resistencia en el tiempo parece también ser distinta en distintos países.<sup>36</sup> Mientras que en Francia las cifras han permanecido estables en los últimos años, éstas aumentaron en Bélgica y España, países en los que recientemente han comenzado a utilizarse los macrólidos.

Es probable que el creciente uso de este grupo de antibióticos, en los tratamientos de erradicación, incremente las tasas de resistencia, por lo cual la vigilancia bacteriológica será mandataria. Hay que destacar que la resistencia adquirida ocurre en hasta los dos tercios de los tratamientos de erradicación fallidos.

La resistencia a los macrólidos es sin duda importante desde el punto de vista clínico. La efectividad de los regímenes conteniendo claritromicina cae marcadamente ante cepas resistentes, y la resistencia *in vitro* a este antibiótico se correlaciona bien con la resistencia *in vivo*. Tytgat analiza las tasas de erradicación ante cepas resistentes a la claritromicina en varios trabajos. El rendimiento de la combinación de un IBP con claritromicina y metronidazol cae de 94 a 22%, en tanto que con un IBP más claritromicina y amoxicilina lo hace de 94 a 50%. El 50% de erradicación que se obtiene con este último esquema podría ser mérito de la acción de la combinación del IBP con la amoxicilina. Debemos consignar que los datos recién citados se basan desafortunadamente en un número muy limitado de casos.<sup>37,38</sup> (Tabla 8)

## Resistencia a nitroimidazoles

Los dos nitroimidazoles corrientemente utilizados en esquemas de erradicación son el metronidazol y tinidazol, mostrando estos dos compuestos resistencia cruzada. La prevalencia de resistencia a

este grupo de drogas presenta una enorme variación geográfica, siendo mucho más alto en países en vías de desarrollo que en los industrializados, como ejemplo, tasas de 80 a 90% fueron comunicadas en Zaire, mientras que en los países desarrollados éstas varían entre 10 y 50%.<sup>39,40</sup>

La resistencia sería dependiente del uso previo de nitroimidazoles. En los países tropicales, estos económicos antibióticos son aplicados en el tratamiento de amebiasis, mientras que en países industrializados se utilizan fundamentalmente en las infecciones ginecológicas, por lo cual la resistencia es más común en mujeres.

Existe una tendencia al aumento de los porcentajes de resistencia al metronidazol en países desarrollados, que se podría deber a su utilización en tratamiento de erradicación. Un estudio realizado en Hong Kong señaló un aumento de la tasa de resistencia de 22 a 73% en el período de tiempo comprendido entre 1991 y 1995.

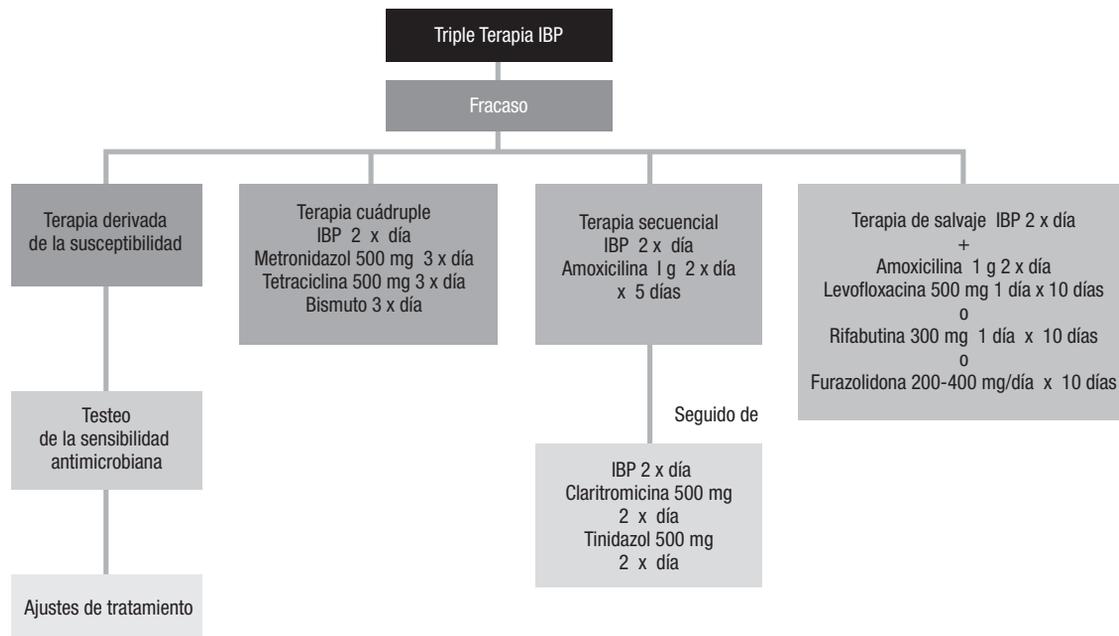
Con respecto a la resistencia secundaria, se observa que la utilización de nitroimidazoles como monodroga genera la aparición de resistencia casi universal, mientras que este fenómeno decrece notablemente cuando se les usa combinado con otros antibióticos por lapsos adecuados.<sup>41-43</sup>

La importancia clínica de la resistencia a los nitroimidazoles es un área muy controvertida, aunque su trascendencia queda clara al evaluar datos de grandes grupos de pacientes. La tasa de erradicación de la triple terapia basada en bismuto disminuye ante cepas resistentes de 90% al 50 a 15.65%. La combinación de un IBP con metronidazol y claritromicina por siete días erradicó el 100% de las cepas rotuladas como resistentes en un trabajo de Moayyedi y col.,<sup>18</sup> aunque Buckley y col. sólo consiguieron un 55% de éxito ante resistencia con igual esquema terapéutico. Del análisis de 15 estudios Tytgat concluye en que la eficacia de este esquema disminuye de 93% a 76% en cepas resistentes al metronidazol. De manera similar, observa que la combinación IBP más amoxicilina y metronidazol decrece su rendimiento de 91 a 61% en datos de 15 estudios.<sup>38,39</sup>

## Resistencia a otros antibióticos

No se ha descrito resistencia bacteriana ante el bismuto. Salvo en un caso reportado de Australia,

## Selección del esquema terapéutico de acuerdo con las tasas de resistencia



Tomado de Vakili N, et al. Gastroenterology 2007;133:985-1001.

en un fallo de triple terapia basada en bismuto, no existe información acerca de resistencia a la tetraciclina.

Hasta hace poco no había sido descrito formalmente ningún caso de resistencia a la amoxicilina, si bien en ocasiones se aislaron cepas con CIM mayores a las usuales. Dos trabajos publicados en formas de resúmenes informaron acerca del hallazgo de cepas resistentes.

Grahan y col. las aislaron de cuatro pacientes en Estados Unidos y de 14 pacientes en Cerdeña, representando estos últimos el 45% de los individuos incluidos en un estudio de erradicación; asociándose esta tasa de resistencia con un porcentaje de fracaso del tratamiento. En otro estudio realizado en Canadá el 2% de 147 cepas aisladas habrían demostrado ser resistentes a la amoxicilina.<sup>44-46,48</sup>

### Conducta frente al fallo terapéutico

De los datos disponibles se puede inferir que un esquema no debería repetirse luego de un fracaso. Posteriormente al fallo de un esquema

conteniendo claritromicina, esta droga no debería reutilizarse dado el alto índice de resistencia secundaria que presenta. En forma similar no sería lógico el uso de nitroimidazoles salvo en una cuádruple terapia. Nuestra posición actual al respecto, de acuerdo con los criterios antes dichos, es utilizar una triple terapia con levofloxacin durante 10 días o una cuádruple terapia ante el fallo de una triple conteniendo claritromicina.

Como describimos anteriormente la opción de la terapia secuencial podría transformarse en tratamiento de primera de línea, en lugar de representar una opción frente al fracaso de terapéuticas anteriores, si los resultados obtenidos por autores italianos en los últimos tres años se confirman en otras comunidades.<sup>51-53</sup>

### Conclusiones

El reconocimiento del rol del *H. pylori* en la génesis de diversas patologías del tracto gastrointestinal alto nos ha permitido, entre otras cosas, cambiar la historia natural de la enfermedad ulcerosa

péptica: hoy podemos curar definitivamente los pacientes con úlceras asociadas a este germen.

También se abre un camino, hasta hace poco impensado, en el terreno de la prevención y el tratamiento de la patología maligna gástrica, aunque el momento y la forma de intervención terapéutica aún se debe determinar.

De confirmarse beneficio con la erradicación, al menos en ciertos subgrupos de pacientes funcionales, sin duda muchos se beneficiarán dada la alta prevalencia de estos trastornos en la población general.

Cómo debemos tratar a los pacientes, es una pregunta parcialmente respondida, ya que el tratamiento ideal no ha sido encontrado aún. Ciertas opciones terapéuticas han sido ya descartadas, como es el caso de las monoterapias hasta hoy disponibles y las terapias duales basadas en los inhibidores de la bomba de protones.

Ajustadas a la tasa de prevalencia de resistencia bacteriana en cada comunidad, los regímenes de elección en este momento son las terapias triples de una semana de duración, que combinan un inhibidor de la bomba de protones con dos antibióticos. Como opción ante la multiresistencia se postula a la cuádruple terapia, que suma un inhibidor de la bomba de protones a al triple terapia basada en bismuto.

Administrada por una semana sería muy efectiva, incluso en presencia de cepas resistentes a los nitroimidazoles. Las terapias secuenciales, con excelentes tasas de erradicación en estudios italianos, requieren su confirmación en otras comunidades.

Por último, no debemos olvidar el rol activo que cumple el paciente en su propio tratamiento. Él será, en última instancia, quien decida si cumplirá o no con nuestras indicaciones. A más simple y tolerable el esquema, mejor será su acatamiento, pero ante todo una cuidadosa explicación y aclaración de dudas y una buena relación médico-paciente será siempre un factor de vital importancia en el éxito de éste o cualquier otro tratamiento.

## Abreviaturas

LEV	=	levofloxacina
RAB	=	rabepazol
TIN	=	tinidazol

AMOX	=	amoxicilina
ESO	=	esomeprazol
CLA	=	claritromicina
AZT	=	azitromicina
IBP	=	inhibidor de bomba de protones
FUR	=	furazolidina

## Referencias

- Malfertheiner, P, Megraud F, O'Morain, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection -The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-781.
- Takata A, Rác Z, Boga B, et al. Efficacy of a one day triple therapy with potentialisation of omeprazole for eradication of *Helicobacter pylori* [abstract]. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1399.
- Tillman LA, Drake FM, Dixon JS, Wood JR. Review article: safety of bismuth in the treatment of gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:459-67.
- Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: A Review *Gastroenterology* 1996;110:1244-52.
- Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992;102:493-6.
- Fedorak R, Archambault A, Flamm R, et al. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in Canada to three key antibiotics: metronidazole, clarithromycin and amoxicillin. *Gastroenterology* 1997;112:A115(Abs).
- Améndola R, Luna P, Fariás R, Corti RE. No short-term recurrence of peptic ulcer bleeding after successful eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997;112:A58 (Abs).
- Penston JG. *Helicobacter pylori* eradication: understandable caution but no excuse for inertia. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:369-89.
- Midolo PD, Korman MG, Turnbridge JD, Lambert JR. *Helicobacter pylori* resistance to tetracycline. *Lancet* 1996;347:1194-5.
- Bianchi Porro G, Parente F, Lazzaroni M. Short and long term outcome of *Helicobacter pylori* positive resistant duodenal ulcers treated with colloidal bismuth subcitrate plus antibiotics or sucralfate alone. *Gut* 1993;34:466-9.
- Boyd HK, Zaterka S, Essig JN, et al. *Helicobacter pylori* and refractory duodenal ulcers: cross-over comparison of continual cimetidine with cimetidine and antimicrobials. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1505-8.
- Avsar E, Kalayci C, Tozun N, et al. Refractory duodenal ulcer healing and relapse: comparison of omeprazole vs. *Helicobacter pylori* eradication [abstract]. *Gastroenterology* 1994;106:A42.
- Jaspersen D, Koerner T, Schorr W, et al. *Helicobacter pylori* eradication reduces the rate of rebleeding in ulcer hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1995;41:5-7.
- Graham DY, Hepps KS, Ramírez FC, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:939-42.
- Compton CC. Gastritis: classification and diagnosis. In *Gastroenterology in the centennial year and beyond*. AGA Spring Postgraduate course Syllabus, Washington; 1997:41-7.
- Thijs JC, Van Zwet M, Ocy HB. Efficacy and side effects of a triple drug regimen for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:934-8.
- Tokumura M, Cogut S, Novillo A, Corti, RE. Resistencia primaria a metronidazol, claritromicina, amoxicilina y tetraciclina en aislamientos de *Helicobacter pylori*. En: Libro de resúmenes. I Congreso Internacional de Infectología y Microbiología Clínica, Buenos Aires; 1997.
- Moayyedi P, Axon ATR. Patient factors can predict failure of omeprazole, clarithromycin and tinidazole (OCT) to eradicate *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [abstract] *Gut* 1995;36(Suppl 1):46.
- Cayla R, Zerbib F, Mégraud F, et al. Clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* strains before and after treatment: a key factor of treatment failure [abstract]. *Gastroenterology* 1995;108:68.
- Luna P, Del Castillo G, Fariás R, et al. Efficacy and tolerability of a seven-day triple écheme with pantoprazole, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997;112:A202.
- Graham DY; de Boer WA, Tytgat GNJ. Choosing the best anti-*Helicobacter pylori* therapy: effect of antimicrobial resistance. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1072-6.
- Zagari RM, Bianchi-Porro G, Fiocca R, Gasbarrini G, Roda E, Bazzoli F. Comparison of 1 and 2 weeks of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin treatment for *Helicobacter pylori* eradication: the HYPER study. *Gut* 2007;56(4):475-9.
- Corti RE. *Helicobacter pylori*. Epidemiología, diagnóstico y tratamiento. Buenos Aires: Ed. Cilsa; 2000.
- Corti RE, Schenone L, Escobar A, Améndola R, Doweck J, Bori J, Menéndez G, Giordano Romano, A Barcia T, Pignataro S, Argonz J, Kogan Z, Díaz M, Fluoroquinolonas de tercera generación (Levofloxacina) en esquemas cortos de erradicación del *H. pylori*. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2006;36:S2.
- Kuipers EJ, Uytendaele AM, Peña AS, et al. Long term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995;345:1525-8.
- Corti RE, Améndola R, Doweck J, Schenone L, Cámara MG. *Helicobacter pylori*. Puesta al día. Temas de Infectología Clínica, Ed Interamericana, Colombia 2002.

27. Stolte M, Eidt S. Headling of gastric MALT lymphomas by eradicating *H. pylori*? *Lancet* 1993;342: 568.
28. Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:556-63.
29. Vakil N, Megraud F. Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* "Reviews in Basic and Clinical Gastroenterology. Eradication Therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133:985-1001.
30. De Francesco V, Della Valle N, Stoppino V, et al. Effectiveness and pharmaceutical cost of sequential treatment for *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:993-8.
31. Zullo A, Rinaldi V, Winn S, et al. A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:715-18.
32. Zullo A, Vaira D, Vakil N, et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. *Alimen Pharmacol Ther* 2003;17:719-26.
33. Moayyedi P, Sahay P, Tompkins DS, Axon ATR. Efficacy and optimum dose of omeprazole in a new i-week triple regimen to eradicate *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;7:835-84.
34. McNully CA, Dent JC, Ford CA, Wilkinson SP. Inhibitory antimicrobial concentrations against *campylobacter pylori* in gastric mucosa. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:729-38.
35. Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I Study. *Helicobacter* 1996;3:138-44.
36. Goldman RC, Zakula D, Flamm R, et al. Tight binding of clarithromycin its 14-(R)-hydroxy metabolite and erythromycin to *Helicobacter pylori* ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1496-500.
37. Graham KS, Malaty H, El-Zimaity HMT, et al. Variability with omeprazole-amoxicillin combinations for treatment of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1415-18.
38. Tytgat GNJ, Noath LA. *H. pylori* eradication. In *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure. *Kluwer Academic Publishers*. United Kingdom; 1994.
39. Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease- How to diagnose, How to tret. In: *Gastroenterology in the centennial year... and beyond* AGA Spring Postgraduate Course Syllabus, Washington; 1997:23-36.
40. Ellner PD, Neu HC. The inhibitory quotients: a method for interpreting minimum inhibitory concentration data: *J Am Med Assoc* 1981;246:1575-8.
41. Lopez-Brea M, Matínez MJ, Domingo D, et al. Evolution of the resistance to several antibiotics in *H. pylori* over a 4 year period. *Gut* 1995;37(Suppl. 1):A97.
42. De Boer WA, Driessen WMM, Tygat GNJ. Only four days of quadruple therapy can effectively cure *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9: 633-8.
43. Goodwin CS, Blake P, Blincow E. The minimum inhibitory and bactericidal concentrations of antibiotics and antiulcer agents against *Campylobacter pyloridis* *J Antimicrob Chemother* 1986;17:309-14.
44. Gisbert JP, et al. *Helicobacter* 2001;6(2):157-62.
45. Camou C, Anelle J, Lamouliate H, Mégraud F. Evolution of the resistance of *Helicobacter pylori* to macrolides [abstract]. The third international conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins, Lisbon; 1996:50.
46. Dooly CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1986;321: 1562-6.
47. Labenz J, Idstrom JP, Tillenburg B, et al. One-week low-dose triple therapy of *Helicobacter pylori* is sufficient for relief from symptoms and healing of duodenal ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:89-93.
48. Cayla R, Zerbib F, Talbi P, et al. Pre and post treatment clarithromycin resistance of *H. pylori* strains: A key factor of treatment failure [abstract]. *Gut* 1995;37(Suppl 1):A535.
49. Glupczynski Y. European Multicentric Study Group on antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* Results of a multicentric european survey in 1991 of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1992; 11;777-81.
50. De Boer WA. A novel therapeutic approach for *Helicobacter pylori* infection: the bismuth based triple moncapsule. *Expert. Opin. Investig. Drugs* 2001;10(8):1559-66.
51. De Boer WA, Tytgat GNJ. 90% cure: which antihelicobacter therapy can achieve this treatment goal? *Am J Gastroenterol* 1995;90:1381-2.
52. Yamaoka Y, MD PhD Graham DY, MD Lu H. MD PhD. Should triple therapy for *Helicobacter pylori* be abandoned as no longer effective? *Helicobacter pylori* Touch Briefings 2008;65-69.
53. Laine L, Fennerty M., Osato M, et al. Esomeprazol based *Helicobacter pylori* eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: results of three vs. multicenter, double-blind trials *Am J Gastroenterol* 2000;95:3393-98.