

Comparación de dos protocolos de erradicación de *Helicobacter pylori*

Carlos Isaza M.

Facultad Ciencias de la Salud,
Universidad Tecnológica de Pereira.

Julieta Henao B.

Facultad Ciencias de la Salud,
Universidad Tecnológica de Pereira.

Adalucy Álvarez A.

Facultad Ciencias de la Salud,
Universidad Tecnológica de Pereira.

Ignacio Moncayo O.

Facultad Ciencias de la Salud,
Universidad Tecnológica de Pereira.

Jorge Santacruz I.

Facultad Ciencias de la Salud,
Universidad Tecnológica de Pereira.

Emiro Meisel Ch.

Centro de Especialistas de Risaralda.

Fabio Salazar J.

Centro de Especialistas de Risaralda.

Diego Giraldo R.

Facultad Ciencias de la Salud,
Universidad Tecnológica de Pereira.

Resumen

Introducción. *Los principales determinantes del resultado del tratamiento anti-Helicobacter pylori son la susceptibilidad a los antimicrobianos y, en el caso de inhibidores de la bomba de protones, el genotipo CYP2C19 del paciente.*

Objetivos. *Con miras a definir esquemas terapéuticos que tengan en cuenta tales variables nos propusimos comparar seguridad y eficacia de dos regímenes anti-H. pylori.*

Materiales y métodos. *El estudio incluyó 41 pacientes dispépticos con H. pylori positivo (38±14 años, 55,8% mujeres), quienes se trataron durante una semana con 1 g/día de claritromicina y 2 g/día de amoxicilina, más uno de los siguientes antiulcerosos: 800 mg/día de ranitidina bismuto citrato (n=22), ó 40 mg/día de omeprazol (n=19). La erradicación de la infección fue considerada cuando el test de antígenos fecales de H. pylori fue negativo 4-6 semanas después del tratamiento.*

Resultados. *No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto a variables biológicas y tolerabilidad al tratamiento. En el análisis "por intención de tratar" los dos regímenes resultaron similares en sus tasas de erradicación de la bacteria (79% omeprazol vs 91% ranitidina bismuto citrato, P=0,39). Se encontraron las mutaciones bacterianas A2142G y A2143G, asociadas con resistencia del H. pylori a la claritromicina, en tres de los cuatro pacientes en quienes fracasó el tratamiento.*

Conclusiones. *Los esquemas basados en omeprazol o en ranitidina bismuto citrato, son comparables en efectividad y seguridad para el tratamiento de la infección por H. pylori. La resistencia de la bacteria a la claritromicina es la principal causa del fracaso en su erradicación.*

Palabras claves: *amoxicilina, claritromicina, dispepsia, H.pylori, omeprazol, ranitidina-bismuto-citrato, úlcera péptica.*

Comparison of two treatments for *Helicobacter pylori* eradication

Abstract

Introduction. *The main determinants of the outcome for the anti-*Helicobacter pylori* treatment are the bacterial susceptibility to the antimicrobial and, with some inhibitors of the proton pump, the CYP2C19 genotype of the patient.*

Objectives. *In order to define therapeutic schemes considering such variables, we proposed to compare security and effectiveness of two anti-*H. pylori* triconjugated regimens.*

Materials and methods. *The study included 41 dyspeptic patients*

*positive for *H. pylori* (38±14 years, 55,8% women), who were prescribed during one week with 1 g/day of clarithromycin and 2 g/day of amoxicillin, plus one of the following antiulcerous: 800 mg/day of ranitidine bismuth citrate (n=22), or 40 mg/day of omeprazole (n=19). Eradication of the infection was considered when the stool antigen test for *H. pylori* infection diagnosis was negative 4-6 wk after treatment.*

Results. *No significant differences in any of the analyzed biological variables and tolerability were observed between both groups. By intention to treat analysis both regimes were similar with regard to the rates of eradication of the bacterium (79% omeprazole vs 91% ranitidine bismuth citrate, P=0,39). The bacterial mutations A2142G and A2143G, associated with clarithromycin resistance of the *H. pylori*, were found in three of the four nonresponders patients.*

Conclusions. *The therapeutic schemes based on omeprazole or ranitidine bismuth citrate are comparable in their security and effectiveness for the treatment of the infection by *H. pylori*. The clarithromycin resistance is the main cause of failure in its eradication.*

Key words: amoxicillin, clarithromycin, dyspepsia, gastritis, *H.pylori*, omeprazole, ranitidine-bismuth-citrate, peptic ulcer.

Recibido para publicación: 05-10-2007

Aceptado para publicación: 23-11-2007

Introducción

El *Helicobacter pylori* es una bacteria microaerofílica, Gram negativa y en forma de espiral (1), que está involucrada como agente causal en enfermedad úlcero-péptica, gastritis y cáncer gástrico; además, está asociado a linfoma gástrico tipo MALT (2). Este conjunto de entidades presenta alta prevalencia y una significativa mortalidad (3). En Latinoamérica, por ejemplo, la prevalencia de la infección por *H. pylori* está entre 30 y 90%, dependiendo de las condiciones socioeconómicas de la población (4). En un estudio hecho con adultos colombianos se encontró que el 85% de la población es asintomática y el 98% de los pacientes con síntomas digestivos altos eran portadores de la bacteria (5).

Aunque el rol del *H. pylori* en la enfermedad ácido péptica no está plenamente definido, la erradicación de la bacteria constituye el

tratamiento de elección para la cura de la úlcera gástrica, de la úlcera duodenal y de la gastritis crónica (6). Los regímenes de primera línea para la erradicación del *H. pylori* constan de un inhibidor de la bomba de protones (IBP: omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol y rabeprazol) o ranitidina bismuto citrato (RBC), más dos antimicrobianos (claritromicina, amoxicilina, metronidazol, tetraciclina, levofloxacina, entre otros), durante 7-14 días (7-8). Sin embargo, la infección por *H. pylori* no es fácil de curar y aun con los tratamientos óptimos actuales existe un porcentaje importante de fallas que oscila entre 10 y 40% (9), lo que justifica la exploración de las causas del fracaso en la erradicación del *H. pylori*, como condición para desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas y seguras en el tratamiento de la infección.

En la búsqueda de los factores asociados con el éxito o el fracaso en la erradicación del *H. pylori* se han considerado variables como edad, género, tabaquismo, esquemas de tratamiento, áreas geográficas y grupos étnicos, niveles de transmisión y de resistencia microbiana (10). Los estudios concluyen que los principales determinantes del resultado del tratamiento triconjugado con un IBP (en particular el omeprazol) más dos antibióticos son la susceptibilidad bacteriana a los antimicrobianos utilizados y el genotipo CYP2C19 del paciente (11-13).

En efecto, el *H. pylori* fácilmente adquiere resistencia a algunos antimicrobianos, aunque las investigaciones muestran amplia variación en la prevalencia de resistencias entre diferentes regiones geográficas, e inclusive entre subgrupos de una misma población (9, 14). Los reportes de resistencia a tetraciclina y amoxicilina son esporádicos (15-16), pero la resistencia a metronidazol y claritromicina está bien documentada (9, 17). La resistencia a claritromicina ha sido detectada entre 10 y 50% de los aislados clínicos de *H. pylori*, y esta tendencia está en aumento en

todo el mundo, ya que éste es un antimicrobiano utilizado con frecuencia en una gran variedad enfermedades, lo que facilita el incremento de las cepas de *H. pylori* claritromicina-resistentes (18). La resistencia a claritromicina es debida a mutaciones puntuales en la región codificante de la peptidiltransferasa del 23S rRNA. Las dos mutaciones que con mayor frecuencia se asocian con resistencia a claritromicina son A2142G y A2143G, las cuales afectan la unión del fármaco al ribosoma bacteriano (19-22). Por otro lado, la base farmacogenética de la respuesta a los inhibidores de la bomba de protones radica en que estos agentes son metabolizados en el hígado por la vía de la enzima CYP2C19 (23). El gen CYP2C19 es polimórfico y algunos alelos codifican enzimas con actividad catalítica nula o mínima hacia sus sustratos. Dicho polimorfismo divide las poblaciones en tres subgrupos fenotípicos: metabolizadores rápidos (extensive metabolizers, EM), metabolizadores intermedios (intermediate metabolizers, IM) y metabolizadores lentos (poor metabolizers, PM). Los individuos con el fenotipo EM metabolizan los agentes IBP a una velocidad tal que requieren dosis hasta cuatro veces mayores que los individuos con fenotipo PM, para alcanzar efectos similares del fármaco (13, 24-26). Esta es la razón por la cual los individuos PM tienen tasas de respuesta mayores que los EM a los esquemas convencionales que incluyen agentes inhibidores de la bomba de protones para el tratamiento de erradicación del *H. pylori* (27-29). La prevalencia del fenotipo PM es aproximadamente del 23% entre orientales, del 5% entre caucásicos y afroamericanos y del 1% entre mestizos latinoamericanos, incluyendo colombianos (30-34).

Como la prevalencia de resistencia del *H. pylori* varía según las áreas geográficas y las frecuencias fenotípicas CYP2C19 también exhiben grandes diferencias inter-étnicas, los resultados de los tratamientos anti-*H. pylori* no pueden ser extrapolados de un grupo étnico a otro, ni de una región a otra (14). Con miras a explorar el valor terapéutico de esquemas de tratamiento que no utilicen fármacos sustratos de la enzima CYP2C19, para evitar la variabilidad farmacogenética, en este estudio nos propusimos comparar, en mestizos colombianos con síntomas dispépticos, la seguridad y la eficacia anti-*H. pylori* de dos regímenes basados en el omeprazol y en la ranitidina bismuto citrato, este último reportado como equi-efectivo con los IBP en algunas regiones y grupos étnicos distintos al nuestro (8, 28, 35, 36).

Materiales y métodos

Pacientes y su manejo: En este ensayo clínico se comparó la efectividad y seguridad de dos tratamientos de erradicación del *H. pylori* en pacientes con dispepsia. Previa explicación y firma del consentimiento informado, todos los sujetos fueron tratados durante 7 días con 1 g/día de claritromicina (Tecniquímicas S.A.) y 2 g/día de amoxicilina (Tecniquímicas S.A.), pero fueron distribuidos de manera aleatoria para recibir adicionalmente uno de los siguientes antiulcerosos: a) 800 mg/día de RBC (GlaxoSmithKline); b) 40 mg/día de omeprazol (Tecniquímicas S.A.). Todos los medicamentos se dosificaron en dos tomas diarias.

Se enrolaron pacientes de ambos sexos, mayores de edad, fenotipo mestizo, con sintomatología de dispepsia y *H. pylori* positivo, confirmado por cultivo o por concordancia de al menos dos de los siguientes métodos diagnósticos positivos: prueba de la ureasa, histología o PCR-UreC del tejido gástrico tomado por biopsia. Se excluyeron personas embarazadas, con historia de alergia a alguno de los medicamentos del protocolo, que hubieran sido sometidas previamente a tratamiento de erradicación de *H. pylori*, o que en los 15 días previos al estudio hubieran consumido antiulcerosos antiseoretos (IBP, anti-H2, bismuto, RBC), antimicrobianos o antiinflamatorios (esteroideos o no esteroideos).

La evaluación especializada y las endoscopias digestivas las realizaron dos gastroenterólogos del equipo, de acuerdo con los protocolos establecidos. De cada paciente se tomaron 5 biopsias, las cuales se distribuyeron para la detección de *H. pylori* de la siguiente forma: con una biopsia antral se practicó la prueba rápida de ureasa (Serim Pyloritek test kit); la biopsia anterior y una del cuerpo se utilizaron para el examen histológico; una biopsia del antro con una cuarta del cuerpo se utilizaron para el cultivo; la quinta biopsia de la región antral se sometió a pruebas de biología molecular (PCR-UreC y secuenciación) a fin de detectar marcadores de *H. pylori* y de resistencia a claritromicina.

El cumplimiento de la prescripción y la tolerabilidad a la medicación se evaluaron mediante entrevista médica, una vez concluido el tratamiento. Cuatro a seis semanas después del final del tratamiento se tomó la muestra de mucosa bucal para la genotipificación CYP2C19 y se determinó la eficacia en la erradicación de la bacteria mediante el test ImmunoCard STAT HpSA (Meridian Bioscience, USA) para la detección de antígenos fecales de *H. pylori*. El investigador encargado de evaluar la respuesta clínica, la tolerabilidad y la erradicación del *H. pylori* desconocía el tipo de tratamiento, así como los resultados del genotipo y de los test de sensibilidad antibiótica.

Pruebas de laboratorio: La prueba rápida de la ureasa (Serim Pyloritek test kit) se consideró positiva por el viraje del reactivo a púrpura o azul intenso después de 1, 5, 10, 20, 60 minutos de lectura. En el estudio histológico el tejido procesado (Autotecnicon American Optical, modelo T/p8000) se tiñó con H-E y azul de toluidina modificada, de acuerdo con la técnica histológica estándar.

El cultivo de *H. pylori*, el aislamiento del DNA bacteriano y las pruebas de PCR para la identifi-

cación de la bacteria se realizaron de acuerdo con los procedimientos ya estandarizados en el laboratorio de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Ciencias de la Salud UTP (37).

La detección de las mutaciones bacterianas relacionadas con resistencia a claritromicina se hizo mediante la técnica de PCR-RFLP descrita por Ménard et al (38), con posterior secuenciación del producto amplificado. Para la genotipificación CYP2C19 de los pacientes se empleó la técnica de mini-secuenciación, estandarizada en el laboratorio de Genética Médica UTP y descrita en otra publicación (33).

Análisis estadístico: Las tasas de erradicación de *H. pylori* fueron estimadas siguiendo los protocolos "intención de tratar" y "per-protocolo". El análisis "con intención de tratar" incluyó todos los pacientes que iniciaron tratamiento; el análisis "per-protocolo" se hizo con los pacientes que completaron el tratamiento y asistieron al control 4-6 semanas después de finalizarlo.

Las variables de edad, sexo, genotipo CYP2C19, tipo de patología ácido-péptica, tolerabilidad, abandono del tratamiento y mejoría clínica se compararon entre los dos grupos de tratamiento mediante las pruebas t de Student, Chi cuadrada o ANOVA, según correspondía. Se trabajó con intervalos de confianza del 95%; todos los valores de p fueron de dos colas; un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo. Los cálculos estadísticos se ejecutaron en el software SPSS for Windows.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética Médica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira.

Resultados

Cincuenta y tres pacientes con síndrome dispéptico fueron remitidos a evaluación por los gastroenterólogos participantes en el estudio. A uno de ellos no fue posible practicarle la endoscopia, y con seis más la valoración endoscópica y la prueba del Pyloritek resultaron negativas. Después de la endoscopia digestiva tres personas no pudieron ser incluidas en el estudio porque no reclamaron la medicación, y a dos más no se les pudo reconfirmar el diagnóstico con otras pruebas, por lo que la investigación se realizó con 41 pacientes con síntomas dispépticos y *H. pylori* positivo reconfirmado con PCR-UreC, examen histológico o cultivo. Los sujetos iniciaron en forma aleatoria tratamiento con omeprazol (grupo OME, n=19) o con ranitidina bismuto citrato (grupo RBC, n=22), además de la claritromicina y la amoxicilina.

No se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en relación con las variables demográficas, clínicas y fármaco-terapéuticas analizadas (tabla 1). Respecto a las tasas de erradicación del *H. pylori* encontramos que los dos regímenes terapéuticos son similares, tanto en el análisis "per-protocolo" (OME=89% vs RBC=91%; $p=1,0$), como en el análisis "por intención de tratar" (OME=79% vs RBC=91%; $p=0,39$) (tabla 2 y figura 1).

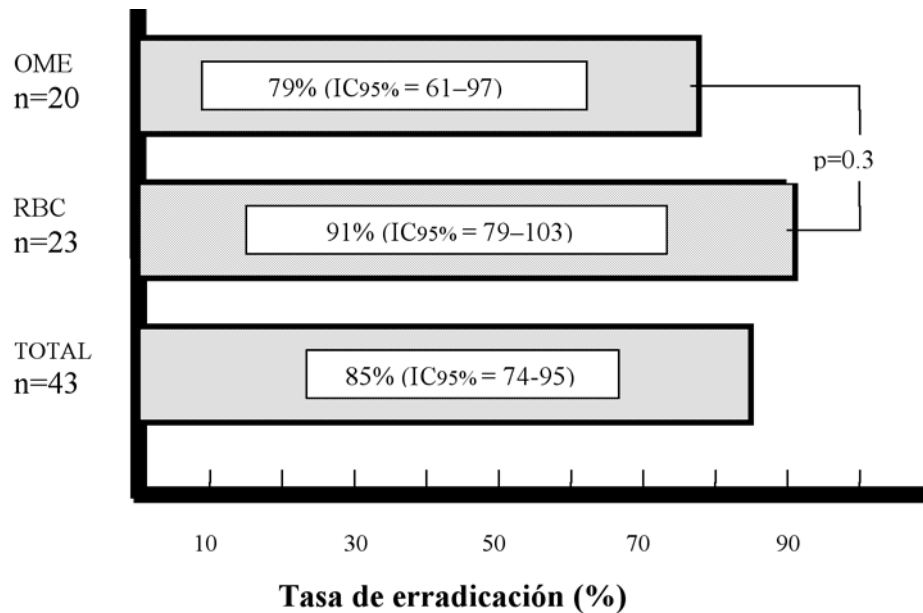
Tabla 1. Características de los pacientes, discriminados según el tipo de tratamiento anti-*H. pylori* (omeprazol vs ranitidina bismuto citrato).

Característica	Omeprazol (n=19)	Ranitidina bismuto citrato (n=22)	P
Género (hombre/mujer)	10/9	13/9	0,76
Edad (años, $\mu \pm DE$)	34 \pm 14	42 \pm 13	0,07
Fenotipo CYP2C19			
EM	13	18	
IM	0	3	
PM	1	0	
No determinado	5	1	0,12
Hallazgos endoscópicos			
Gastritis crónica	17(90)	22(100)	
Úlcera gástrica	2(10)	0	
Úlcera duodenal	0	0	0,5
Tolerabilidad al tratamiento:			
Buena	16(84,2)	19(86,4)	
Regular	1(5,3)	3(13,6)	
Mala (abandono)	2(10,5)	0	0,22
Mejoría sintomática:			
Completa	15(79)	19(86,4)	
Parcial	2(10,5)	3(13,6)	
Ninguna	2(10,5)	0	0,3

Los datos se presentan como n (%) a menos que se indique otra cosa. Abreviaturas: EM: metabolizador extenso, IM: metabolizador intermedio, PM: metabolizador lento.

Tabla 2. Tasas de erradicación del *H. pylori* de los dos protocolos de tratamiento.

ERRADICACIÓN [sí/no (%)]		IC 95%
Intención de tratar:		
OME	15/4 (79)	(61-97)
RBC	20/2 (91)	(79-103)
Per protocolo:		
OME	15/2 (88)	(73-95)
RBC	20/2 (91)	(79-103)

Figura 1. Tasas de erradicación del *H. pylori* conseguidas con dos tratamientos triconjugados por 7 días, basados en el omeprazol (OME) y en la ranitidina bismuto citrato (RBC). Análisis por "intención de tratar".

Tampoco hubo diferencias en la tolerabilidad al tratamiento, la cual fue calificada como "buena" en una alta proporción de los pacientes (OME=84% vs RBC=86%; $p=0,85$), pero dos pacientes del grupo OME (el 10,5%) descontinuaron el tratamiento en forma prematura debido a vómito y diarrea intolerables. La incidencia de eventos adversos leves también fue similar en ambos grupos (47,4% OME vs 50% RBC, $p=0,43$), siendo la náusea y la diarrea las más frecuentes con ambos tratamientos.

Las mutaciones bacterianas A2142G y A2143G (figura 2), consideradas marcadores de resistencia del *H. pylori* a la claritromicina (22), estuvieron presentes en tres de los cuatro aislamientos bacterianos de los pacientes en quienes no hubo erradicación de la infección. En un cuarto paciente no fue posible identificar la causa del fracaso terapéutico.

Discusión

Los esquemas triconjugados, basados en la combinación de dos antimicrobianos más un agente antisecretor (en especial un inhibidor de la bomba de protones o ranitidina bismuto citrato), constituyen la primera línea del tratamiento de la infección por *H. pylori*, porque ofrecen la mejor relación de seguridad y eficacia, con tasas de erradicación alrededor del 80% (36, 40). Sin embargo, en los últimos años se ha venido reportando una eficacia decreciente de estos tratamientos, sobretodo en los países desarrollados, paralelamente con el incremento en la resistencia de la bacteria a los antimicrobianos empleados (6). En nuestro estudio la tasa global de erradicación fue del 85% (figura 1), superior a las reportadas en otras poblaciones, con protocolos de tratamiento similares (35, 36, 40), quizás debido a que entre nosotros la resistencia del *H. pylori* a claritromicina es baja (7,3 % en este

estudio), comparada con la de otras regiones geográficas donde puede llegar hasta el 50%. La buena tolerabilidad en el 85,3% de los pacientes y la baja incidencia de eventos adversos severos, ya que sólo el 4,8% (2/41) de los pacientes abandonó el tratamiento por efectos no tolerables, también es un aspecto clínico destacable.

La mejoría sintomática fue completa en el 82,7% de los pacientes, evaluada 4 a 6 semanas después de finalizado el tratamiento. No se encontró asociación alguna entre la mejoría clínica y el tipo de patología ácido-péptica, pero la mejoría sintomática fue parcial en todos los pacientes que padecen RGE, lo cual concuerda con el hecho de que no se ha podido precisar la relación entre *H. pylori* y reflujo gastro esofágico (39).

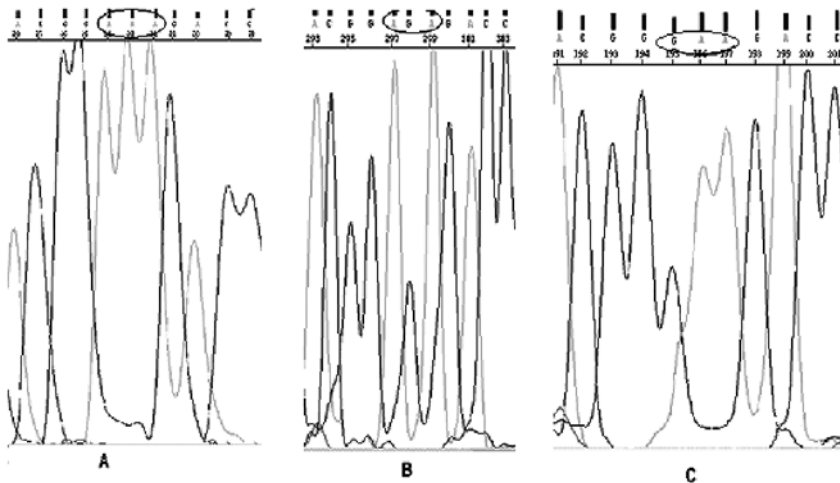
El polimorfismo CYP2C19 influye en la respuesta al tratamiento de la infección por *H. pylori* basado en los medicamentos IBP, pero en nuestro estudio no fue posible determinar el papel de esta variable dado que no hubo diferencias entre los genotipos de los pacientes (tabla 1). La presencia de un solo paciente homocigoto mutado no es sorprendente porque entre mestizos latinoamericanos la prevalencia de individuos "pobres metabolizadores" está alrededor del 1% (33, 34).

El hallazgo de las mutaciones asociadas con resistencia a claritromicina (figura 2) en los aislados bacterianos de tres de los cuatro pacientes en quienes fracasó el tratamiento anti-*H. pylori* confirma que la resistencia bacteriana a los antibióticos es la otra variable decisiva en las tasas de éxito de los tratamientos de erradicación de la bacteria. Debe advertirse, sin embargo, que en la práctica clínica las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos se recomiendan sólo al fallar un segundo intento de erradicación (40).

De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, los esquemas triconjugados, basados en el omeprazol o en la ranitidina bismuto citrato son comparables en su alta efectividad y seguridad para el tratamiento de la infección por *H. pylori*. La resistencia de la bacteria a la claritromicina es la principal razón del fracaso en su erradicación.

El factor que más limita el poder concluyente de esta investigación es el pequeño tamaño de la muestra, que no permite hacer correlaciones con el genotipo y no brinda la potencia requerida para confirmar si un esquema es superior a otro en términos de seguridad o eficacia.

Figura 2. Fragmentos de electroferogramas de una secuencia nativa sensible a claritromicina (A) y dos secuencias mutadas en los sitios A2143G (B) A2142G (C) que dan resistencia a claritromicina.



Agradecimiento

Al Servicio de Bienestar Universitario de la UTP, en particular al equipo médico, por su colaboración en el reclutamiento y atención de los pacientes.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores declara conflicto de intereses en esta investigación.

Fuente de financiación

Esta investigación fue financiada por el Centro de Investigaciones y Extensión de la UTP.

Referencias bibliográficas

1. Clyne M, Dolan B, Reeves EP. Bacterial factors that mediate colonization of the stomach and virulence of *Helicobacter pylori*. *FEMS Microbiol Lett.* 2007; 268:135-43.
2. Lee DS, Moss SF. Targeting *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis. *Expert Opin Ther Targets.* 2007; 11(6):757-69.
3. Chow DK, Sung JJ. Is the prevalence of idiopathic ulcers really on the increase? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007; 4(4):176-7.
4. Conferencia de consenso Latino-Americana. Infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 2000; 95:2388-2391.
5. Sierra F, Gutiérrez O, Gómez MC. *Campylobacter pylori* en úlcera duodenal, gastritis crónica y dispepsia no ulcerosa. *Acta Med Col.* 1990; 5:74-83.
6. Francois F, Blaser MJ (editorial). Improving *Helicobacter pylori* eradication regimens. *Ann Intern Med.* 2006; 144(2):140-1.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D *et al.* Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007; 56(6):772-81.
8. Wolle K, Malfertheiner P. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007; 21(2):315-24.
9. Lai CH, Kuo CH, Chen PY, Poon SK, Chang CS, Wang WC. Association of antibiotic resistance and higher internalization activity in resistant *Helicobacter pylori* isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57(3):466-71.
10. Fischbach LA, Goodman KJ, Feldman M, Aragaki C. Sources of variation of *Helicobacter pylori* treatment success in adults worldwide: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2002; 31:128-39.
11. Padol S, Yuan Y, Thabane M, Padol IT, Hunt RH. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(7):1467-75.
12. Van Zanten SV, Thompson K. Should the presence of polymorphisms of CYP2C19 enzymes influence the choice of the proton pump inhibitor for treatment of *Helicobacter pylori* infection? *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(7):1476-8.
13. Klotz U, Treiber G, Schwab M. Determinants of non-response in *Helicobacter pylori* eradication trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 20(9):1471.
14. Kato M, Yamaoka Y, Kim JJ, Reddy R, Osaka M, Kashima K *et al.* Regional differences in metronidazole resistance and increasing clarithromycin resistance among *Helicobacter pylori* isolates from Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44(8):2214-6.
15. Gerrits MM, Berning M, Van Vliet AH, Kuipers EJ, Kusters JG. Effects of 16S rRNA gene mutations on tetracycline resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47(9):2984-6.
16. Kwon DH, Dore MP, Kim JJ, Kato M, Lee M, Wu JY *et al.* High level lactam resistance associated with acquired multidrug resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47(7):2169-78.
17. Maeda S, Yoshida H, Matsunaga H, Ogura K, Kawamata O, Shiratori Y *et al.* Detection of clarithromycin resistant *Helicobacter pylori* strains by a preferential homoduplex formation assay. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(1):210-4.
18. Yılmaz O, Demiray E. Clinical role and importance of fluorescence in situ hybridization method in diagnosis of *H pylori* infection and determination of clarithromycin resistance in *H pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(5):671-5.
19. Oleastro M, Menard A, Santos A, Lamouliatte H, Monteiro L, Barthelemy P *et al.* Real-time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(1):397-402.
20. Aydin A, Onder GF, Akarca US, Tekin F, Tuncyurek M, Musoglu A. The efficacy of two-week therapy with ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and clarithromycin on *Helicobacter pylori* eradication in clarithromycin resistant and sensitive cases. *Turk J Gastroenterol.* 2005; 16(4):203-6.
21. Posteraro P, Branca G, Sanguinetti M, Ranno S, Cammarota G, Rahimi S *et al.* Rapid detection of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* using a PCR-based denaturing HPLC assay. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57(1):71-8.
22. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, Hassan C, Troiani L, Burattini O *et al.* Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med.* 2006; 144(2):94-100.
23. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41(12):913-58.
24. Furuta T, Ohashi K, Kobayashi K, Iida I, Yoshida H, Shirai N *et al.* Effects of clarithromycin on the metabolism of omeprazole in relation to CYP2C19 genotype status in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1999; 66:265-74.

25. Furuta T, Shirai N, Xiao F, Ohashi K, Ishizaki T. Effect of high-dose lansoprazole on intragastric pH in subjects who are homozygous extensive metabolizers of cytochrome P450C19. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70(5):484-92.
26. Kita T, Sakaeda T, Aoyama N, Sakai T, Kawahara Y, Kasuga M *et al.* Optimal dose of omeprazole for CYP2C19 extensive metabolizers in anti-*Helicobacter pylori* therapy: pharmacokinetic considerations. *Biol Pharm Bull.* 2002; 25(7):923-7.
27. Sapone A, Vaira D, Trespidi S, Perna F, Gatta L, Tampieri A *et al.* The clinical role of cytochrome p450 genotypes in *Helicobacter pylori* management. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98(5):1010-5.
28. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Ohashi K, Ishizaki T. Pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics.* 2004; 5(2):181-202.
29. Inaba T, Mizuno M, Kawai K, Yokota K, Oguma K, Miyoshi M *et al.* Randomized open trial for comparison of proton pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in relation to CYP2C19 genotype. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17:748-53.
30. Garcia-Barceló M, Chow LY, Chiu HFK, Wing YK, Lee DTS, Lam KL *et al.* Frequencies of defective CYP2C19 alleles in a Hong Kong Chinese population: detection of the rare allele CYP2C19*4. *Clin Chem.* 1999; 45(12):2273-4.
31. Xie HG, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR, Wood AJ. Genetic polymorphism of (S)-mephenytoin 4'-hydroxylation in populations of African descent. *Br J Clin Pharmacol.* 1999; 48(3):402-8.
32. Blaisdell J, Mohrenweiser H, Jackson J, Ferguson S, Coulter S, Chanas B *et al.* Identification and functional characterization of new potentially defective alleles of human CYP2C19. *Pharmacogenetics.* 2002; 12(9):703-11.
33. Isaza C, Henao J, Isaza J, Sepúlveda J, Beltrán L. Phenotype-genotype analysis of CYP2C19 in Colombian mestizo individuals. *BMC Clin Pharmacol.* 2007;7:6
34. Bravo-Villalta HV, Yamamoto K, Nakamura K, Bayá A, Okada Y, Horiuchi R. Genetic polymorphism of CYP2C9 and CYP2C19 in a Bolivian population: an investigative and comparative study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005; 61:179-84.
35. Mesquita MA, Lorena SL, Almeida JR, Montes CG, Guerrazzi F, Campos LT *et al.* One-week dual therapy with ranitidine bismuth citrate and clarithromycin for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in Brazilian patients with peptic ulcer. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(23):3566-9.
36. Buzas GM, Jozan J. First-line eradication of *H pylori* infection in Europe: a meta-analysis based on congress abstracts, 1997-2004. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(33):5311-9.
37. Moncayo OI, Santacruz IJ, Montes BM, Franco OB, López BM, Meisel CHE *et al.* Utilización de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en pacientes con enfermedad úlcero-péptica. *Rev Med Risaralda.* 2002; 8(1):4-10.
38. Menard A, Santos A, Megraud F, Oleastro M. PCR-restriction fragment length polymorphism can also detect point mutation A2142C in the 23S rRNA gene, associated with *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46(4):1156-7.
39. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet.* 2006; 367(9528):2086-2100.
40. Morgner A, Labenz J, Miehlke S. Effective regimens for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Expert Opin Investig Drugs.* 2006; 15(9):995-1016.