

Comparación de la terapia secuencial con la triple terapia estándar en la erradicación de *Helicobacter pylori*

Comparison of sequential therapy for eradication of *Helicobacter pylori* with standard triple therapy

Martín Gómez Zuleta,¹ Christian Melgar Burbano,² William Otero Regino.³

¹ Profesor Asistente de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Gastroenterólogo Hospital El Tunal, Clínica Universitaria Carlos Lleras Restrepo, Bogotá, Colombia.

² Internista, Fellow de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

³ Profesor Asociado de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Gastroenterólogo Clínica Fundadores, Hospital El Tunal, Clínica Universitaria Carlos Lleras Restrepo, Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 25-01-11

Fecha aceptado: 02-08-11

Resumen

Introducción: El *Helicobacter pylori* es un agente involucrado en gran cantidad de patologías; se han establecido terapias de primera línea para lograr altas tasas de erradicación, pero en años recientes han perdido eficacia por lo cual han aparecido nuevas terapias como la secuencial. Este estudio busca comparar las tasas de erradicación y los efectos colaterales de la terapia secuencial (TS) vs. la terapia triple estándar (TTE).

Métodos: Estudio prospectivo, aleatorizado, en pacientes del Hospital El Tunal, realizado entre noviembre del 2008 y septiembre del 2010. Se incluyeron pacientes con dispepsia funcional o úlceras pépticas con edades entre 19 y 70 años que hayan sido remitidos a endoscopia digestiva alta por síntomas dispépticos, que no hayan recibido tratamientos previos de erradicación de *H. pylori* dentro de los tres meses anteriores, como tampoco durante el mes anterior medicamentos antisecretores, bismuto o antibióticos. Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSSrv 10.

Resultados: Al finalizar el estudio se incluyeron 165 pacientes, 85 en el grupo de TTE y 80 en el grupo de TS. En el grupo A (TTE), completaron el tratamiento 60 de 80 (75%) y en estos la infección fue erradicada en 51, dando una eficacia por protocolo de 85% (IC 95%: 73-92) y por intención de tratar de 63,75% (IC 95% 52-74). En el grupo de TS completaron el tratamiento 70 pacientes de 85 (82%) y en estos la infección fue erradicada en 53, dando una eficacia por protocolo de 75% (IC 95% 63-85) y por intención de tratar de 62% (IC 95%: 51-72).

Conclusiones: En el presente estudio, se encontró una baja tasa de éxito tanto con la TTE como con la TS, utilizando medicamentos genéricos, en una población de Bogotá. Consideramos necesario realizar estudios similares usando medicamentos originales e investigar la resistencia a los antimicrobianos en la población de estudio, como se está preconizando en la actualidad.

Palabras clave

Helicobacter pylori, erradicación, terapia secuencial, terapia triple.

Abstract

Introduction: *Helicobacter pylori* are involved in a large number of pathologies. Although first line therapies were developed to achieve high eradication rates, in recent years they have lost effectiveness. This has led to the use of new therapies such as sequential therapy. This study compares eradication rates and collateral effects of sequential therapy (ST) and standard triple therapy (STT).

Methods: This is a prospective randomized study of patients at El Tunal Hospital performed between November 2008 and September 2010. The study included patients with functional dyspepsia or peptic ulcers between 19 and 70 years of age who had undergone high digestive endoscopy for dyspeptic symptoms. Patients had not received *H. Pylori* eradication treatments for at least three months prior to endoscopies nor had they received antisecretory medications, bismuth or antibiotics during the previous month. Statistical calculations were done with SPSS.

Results: At the end of the study 165 patients were included: 85 in the STT group (Group A) and 80 in the ST group (Group B). In group A 60 out of 80 patients (75 %) completed the treatment, but the infection was eradicated in only 51 patients for an 85% efficacy rate according to the protocol (95% CI: 73–92) and 63.75 % according to intention to treat (95% CI: 52–74). In Group B 70 out of 85 patients (82 %) completed the

treatment, but the infection was eradicated in only 53 patients for a 75% efficacy rate according to the protocol (95% CI: 63–85) and 62% according to intention to treat (95% CI: 51-72).

Conclusions: This study found low success rates with both STT and TS using generic medications in a population in Bogota. We consider it necessary to conduct similar studies using original medications and to conduct research about resistance to currently recommended antimicrobials in this population.

Keywords

Helicobacter pylori, eradication, sequential therapy, triple therapy.

A nivel mundial, *Helicobacter pylori* representa una importante causa de morbimortalidad. Es el principal agente etiológico de diversas enfermedades gastrointestinales tales como úlceras pépticas gástricas y duodenales, cáncer gástrico y linfoma MALT gástrico (1-3). Adicionalmente en la actualidad, dos entidades extraintestinales, la anemia ferropénica (4) y la púrpura trombocitopénica inmune (5), se consideran claramente relacionadas con la infección. *H. pylori* infecta a más de la mitad de la población mundial pero su prevalencia es mayor en los países en vías de desarrollo (6), en los cuales afecta más de 80% de los adultos, en contraste con 20 a 50% en países desarrollados (7, 8). Teniendo en cuenta el vínculo de esta infección con las diversas entidades mencionadas, se considera que la erradicación está indicada en los pacientes infectados (1). La terapia más frecuentemente recomendada por expertos y asociaciones científicas para la erradicación de la infección es la “triple terapia estándar” (TTE) (9-12), la cual consiste en la administración simultánea durante siete a diez días, de un inhibidor de bomba de protones (IBP), claritromicina (Cl) y amoxicilina (Amo) o metronidazol cuando hay alergia a la amoxicilina (MTD). Múltiples estudios iniciales a nivel mundial demostraron que la eficacia de esta TTE era del 90% en promedio (9, 13, 14), la cual también fue encontrada en nuestro medio (15-17). Sin embargo, en los últimos 15 años, el éxito con esta terapia ha descendido dramáticamente llegando de 57 a 73% en terapias de siete días y de 67 a 79% con terapias de 10 días (14). El descenso en la eficacia ha sido atribuido fundamentalmente a la resistencia a la claritromicina y al metronidazol (1, 14), que en nuestro medio están por encima del 15% y del 80% respectivamente (18-20). Teniendo en cuenta la magnitud de la pérdida de la eficacia en la TTE, se ha recomendado que sea reemplazada por la terapia secuencial (TS) desarrollada en Italia por Zullo (21) y estudiada posteriormente por otros autores (22-24) que consiste de un IBP durante diez días asociado a Amo 1 gramo dos veces al día durante los primeros cinco días y durante los últimos cinco días a Cl 500 mg dos veces al día y Tinidazol 500 mg dos veces al día. La eficacia lograda con la TS ha sido superior al 90% (22-26). Metanálisis recientes han concluido igualmente que

esta terapia tuvo una eficacia cruda de 93,4% versus 76,9% con la TTE (21) y sigue siendo eficaz incluso cuando hay resistencia a la claritromicina, logrando erradicar la infección en el 90%, en contraste con 28,6% de los que reciben la triple terapia estándar (23). Estudios más recientes con la TS por fuera de Italia han encontrado eficacia del 84% por intención de tratar y 90% por protocolo (España) (27). En Corea, la terapia secuencial fue eficaz en 80,8% (28). Se decidió llevar a cabo el presente trabajo por lo siguiente:

1. En nuestro medio no se han realizado trabajos con la TTE y se desconoce la eficacia actual de la misma, teniendo en cuenta la alta tasa de resistencia a la Cl que supera el 40%, considerado el límite para utilizarla en terapia de primera línea (1).
2. Hasta el momento no se conocen datos sobre el éxito de la TS y deseamos determinar si en un país con alta prevalencia de resistencia al metronidazol, esta terapia es eficaz.
3. Los medicamentos utilizados en el actual sistema de seguridad social de Colombia son fundamentalmente genéricos y por lo tanto sería de interés establecer la eficacia de esquemas terapéuticos que los utilicen para erradicar *H. pylori*. El objetivo del presente trabajo es establecer y comparar la eficacia de un esquema de TTE con la TS utilizando los medicamentos genéricos del actual plan obligatorio de salud de Colombia (POS).

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, aleatorizado, en pacientes del Hospital El Tunal, realizado entre noviembre del 2008 y septiembre del 2010. El informe del presente estudio seguirá las recomendaciones de CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) para la calidad de los ensayos clínicos con grupos en paralelo (29).

Criterios de inclusión

Se incluyeron prospectivamente pacientes con dispepsia funcional o úlceras pépticas con edades entre 19 y 70 años que hayan sido remitidos a endoscopia digestiva alta por

síntomas dispépticos, que no hubieran recibido tratamientos previos de erradicación de *H. pylori* dentro de los tres meses anteriores, como tampoco durante el mes anterior medicamentos antiseoretos, bismuto o antibióticos. La dispepsia funcional fue clasificada como molestias postprandiales (B1a) o dolor abdominal (B1b), de acuerdo a los criterios del consenso ROMA III, de 2006 (30).

Criterios de exclusión

Enfermedades concomitantes serias: insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), enfermedad cerebrovascular (ECV), diabetes descompensada, alteraciones de la coagulación, cirrosis, cirugía gástrica previa, mujeres en etapa reproductiva que no estuvieran planificando, embarazadas o que estuvieran lactando, alérgicos a penicilinas o a IBP, adicción a drogas o alcohol, enfermedades psiquiátricas.

Los pacientes que cumplieron los criterios para ser incluidos en el estudio firmaron un consentimiento informado antes de ingresar y después de una explicación completa y detallada sobre el estudio. En un formulario específicamente diseñado, se consignaron las variables demográficas y la demás variables que se incluyeron en el estudio. El protocolo y el consentimiento informado fueron aprobados por el comité de ética de cada institución participante.

La endoscopia digestiva de vías altas (EVDA) fue realizada por dos de nosotros (MG, WO), por la mañana, después de un ayuno mínimo de seis horas, en decúbito lateral izquierdo, sin sedación. En todos los pacientes se utilizaron dos aplicaciones de lidocaína en atomizador (roxicaína, solución tópica, Ropsohn Therapeutics®) (20 mg), para anestesiarse la faringe. El equipo usado para la EVDA fue Olympus Exera CV 145. Durante la endoscopia digestiva alta, se tomaron dos biopsias del antro a dos centímetros del píloro (una de la curvatura mayor y una de la curvatura menor) y dos biopsias del cuerpo a ocho centímetros del cardias, una de la pared anterior y una de la pared posterior y una biopsia de incisura angularis siguiendo el protocolo de toma de biopsias recomendado por expertos (31), el cual ha demostrado que permite identificar *H. pylori* en todos los pacientes infectados. Las biopsias fueron sumergidas en formol tamponado al 10% y enviadas al laboratorio de patología. Estas biopsias fueron coloreadas con hematoxilina y eosina para identificar *H. pylori* y cuando no se identificó con esta coloración, se realizó coloración de Giemsa. El diagnóstico de *H. pylori* se estableció cuando el microorganismo fue identificado en cualquiera de las biopsias. El grupo de patología desconocía las características de los pacientes. Los pacientes incluidos en el estudio se aleatorizaron para recibir la terapia correspondiente, la cual se entregó en un sobre cuyo contenido era desconocido por los investigadores y que era a su vez entregado por

otro médico que no hacía parte del estudio, momento en el cual, se les explicó la forma de tomar los medicamentos y se les informó sobre los potenciales efectos adversos y la necesidad de suspender el tratamiento si estos eran severos (diarrea, vómito, alergias, cefalea etc.). Al finalizar, fueron citados a una entrevista para complementar la información sobre efectos adversos y cumplimiento del tratamiento mediante el conteo de los medicamentos restantes contenidos en la “bolsa”. La verificación de la erradicación se determinó de la misma manera que el diagnóstico, mediante una endoscopia realizada entre seis y ocho semanas después de finalizar el tratamiento.

Durante el tratamiento, al día 5° y al día 11° a los pacientes se les llamó por teléfono y se les preguntó sobre los efectos adversos, que fueron consignados en un formulario.

Los efectos adversos referidos se definieron como síntomas previamente no existentes que los pacientes reportaron luego del inicio del tratamiento.

Diseño del estudio, aleatorización y cálculo del tamaño de la muestra

La investigación fue diseñada como un estudio prospectivo abierto, aleatorizado en un Hospital de tercer nivel de Bogotá. Los pacientes fueron aleatorizados utilizando una lista generada por computador para recibir uno de dos tratamientos (A y B) y fueron informados sobre las características de los medicamentos que serían utilizados para tratar su infección por *H. pylori*. El cálculo del tamaño de la muestra fue realizado asumiendo que la terapia comparadora la TTE tenía tasa de erradicación del 85% y la terapia experimental (TS) del 92%, con base en los promedios de erradicación de nuestro medio y de lo publicado en la literatura. El cálculo del tamaño de muestra se realizó con el programa Tamaño de la Muestra 1.0 por el método de aproximación normal por corrección por continuidad bajo los siguientes criterios: Error tipo I: 5%, error tipo II: 10%, proporción de erradicación en grupo control del 85%, proporción del grupo experimental del 92%, tasa de asignación entre grupos de 2.

El tamaño de la muestra, según los cálculos realizados, fue de 75 pacientes por grupo y adicionando un 10% en cada grupo previendo las pérdidas que pudieran producirse. Los grupos de tratamiento se definieron como sigue:

- Esquema A (TTE) (10 días): Omeprazol 20 mg en ayunas y 20 mg antes de la cena + claritromicina 500 mgs después de desayuno y 500 mgs después de cena + amoxicilina 1 gramo después del desayuno y 1 gramo después de la cena.
- Esquema B (TS) (10 días): Omeprazol 20 mg en ayunas y 20 mg antes de la cena durante diez días + amoxicilina 1 gramo después del desayuno y 1 gramo después

de la cena durante los primeros cinco días. Durante los últimos cinco días, la amoxicilina fue reemplazada por tinidazol 500 mg después del desayuno y 500 mg después de la cena + claritromicina 500 mg después del desayuno y 500 mg después de la cena.

Análisis estadístico

Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSSrv 10. La comparación de variables cualitativas se hizo mediante la prueba de la Chi cuadrado o la exacta de Fisher según fuera apropiado; para las medias se utilizó la t de Student y se consideró significativa una $p < 0,05$. El análisis de la eficacia se hizo tanto por intención de tratar (AIT) como por protocolo (PP).

Resultados

Al finalizar el estudio se incluyeron 165 pacientes, 85 en el grupo de TTE y 80 en el grupo de TS. En la tabla 1, se muestran las características de los pacientes y en las figuras 1 y 2, el diagrama de la población de estudio.

Tabla 1. Características de los pacientes e indicación del tratamiento.

Características de los pacientes	Grupo A	Grupo B	p
Número de pacientes	80	85	
Sexo M / F	36/44 (45%-55%)	24/61 (28,2%-71,7%)	
Dispepsia	49 (61,25%)	49 (57,6%)	NS
Úlcera gástrica	11 (13,75%)	9 (10,5%)	NS
Úlcera duodenal	4 (5%)	4 (4,7%)	NS
Anemia	2 (2,5%)	2 (2,3%)	NS
Deseo del paciente	14 (17,5%)	21 (24,7%)	$P < 0,005$

En el grupo A (TTE) completaron el tratamiento 60 de 80 (75%) y en estos la infección fue erradicada en 51, dando una eficacia por protocolo de 85% (IC 95%: 73-92) y por intención de tratar de 63,75 % (IC 95% 52-74). Los pacientes que no completaron el tratamiento se perdieron del estudio y ninguno se retiró por efectos adversos. En el grupo de TS completaron el tratamiento 70 pacientes de 85 (82 %) y en estos la infección fue erradicada en 53 pacientes, dando una eficacia por protocolo de 75% (IC 95% 63-85) y por intención de tratar de 62 % (IC 95%: 51-72). Con respecto a la edad, la tasa de erradicación por protocolo en personas de 18 a 40 años en el grupo A (TTE) fue de 100%, (IC 0,59-1) y en los mayores de 40 años fue de 88,4% (IC 69-97) y en el grupo B (TS), la tasa de erra-

dicación en los mismos grupos etáreos fue de 90,9%, (IC 95% 58-99 y 68%, (IC 46-85) respectivamente (tabla 2).

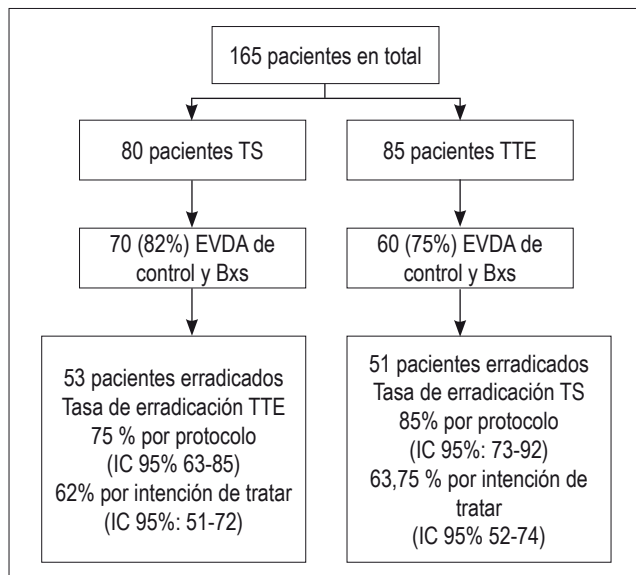


Figura 1. Diagrama de la población del estudio.

Los efectos adversos en los dos grupos de tratamiento se muestran en la tabla 3. En ninguno de los dos grupos hubo pérdida relacionada con efectos adversos.

Tabla 2. Comparación de las tasas de erradicación.

Características de los pacientes	Grupo A	Grupo B	Significancia estadística
Tasa de erradicación por protocolo (%)	51/60 85 %	53/70 75%	NS
Tasa de erradicación por intención de tratar	51/80 63,75 %	53/85 62%	NS

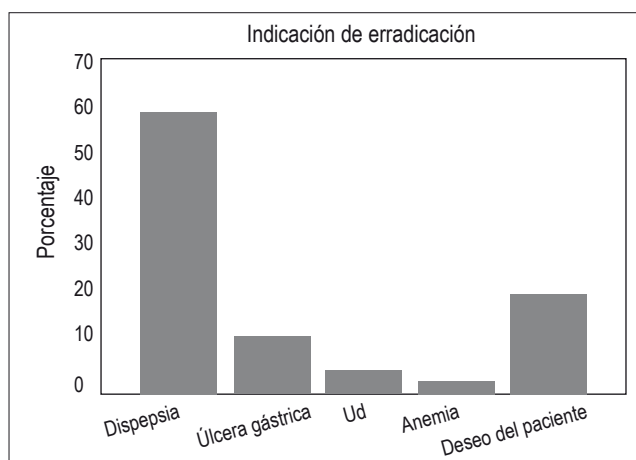


Figura 2. Indicaciones de tratamiento.

Tabla 3. Efectos adversos de tratamientos.

Reacciones adversas	Grupo A	Grupo B	Significancia estadística
Náuseas	8 (10%)	10 (11,7%)	NS
Dolor abdominal	3 (3,75%)	2 (2,3%)	NS
Diarrea	1 (1,25%)	-	NS

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se encontró que la TTE tiene eficacia del 64% por intención de tratar, la cual está muy por debajo del 90% que han sugerido los expertos para considerar una terapia útil cuando se utiliza de primera línea (32), así como también del 80% por intención de tratar recomendada por los últimos consensos de Maastricht (1, 33). Esta tasa de erradicación con la TTE contrasta con los resultados de trabajos similares realizados en nuestro país hace más de una década los cuales oscilaron entre 87% y 92% (15-17) y coincide con las publicaciones internacionales que encuentran tasas de erradicación de 67 a 79% con la misma TTE (14). Con tan baja tasa de éxito esta terapia está en el rango de “inaceptable” de acuerdo a la recomendación recientemente publicada por expertos, por ser inferior al 80% (23); en la terapia secuencial no se registraron inconvenientes en la comprensión de la posología como lo indican alguno autores (23-27). No obstante que nuestros resultados son consistentes con lo que actualmente ocurre a nivel mundial, es importante tener en cuenta que los medicamentos utilizados por nosotros en esta investigación son “genéricos”, excepto la claritromicina (que no está en el POS) y aunque esta denominación a nivel internacional implica similitud con los originales, desconocemos si en nuestro país estos genéricos tienen estudios de bioequivalencia, biodisponibilidad, etc., que los haga comparables a los originales. No obstante de que existe la plausibilidad biológica que podría explicar el descenso de la eficacia de la TTE, como lo es la alta tasa de resistencia a la claritromicina, por encima del 15% (19, 20), consideramos que para tener la certeza de que la TTE ha disminuido en eficacia en nuestro medio, sería necesario utilizar en un estudio, ojalá multicéntrico, medicamentos originales. Recientemente en Pasto, el grupo del doctor Correa demostró una tasa de erradicación con la TTE del 85% por intención de tratar (34), aunque en el trabajo no se menciona si los medicamentos utilizados fueron originales, como tampoco la prevalencia de resistencia a claritromicina y a metronidazol, que lo más probable es que sea baja, ya que con resistencia alta, las tasas de erradicación de la TTE disminuyen notablemente (1, 14). No es de extrañar que en Pasto pudiera existir una baja tasa de resistencia a claritromicina, ya que recientemente Álvarez y col encontraron en el centro-occidente de Colombia una

tasa de resistencia a claritromicina del 3,8% (35). Una de las debilidades de nuestro estudio, además de la alta proporción de pacientes que no volvieron, fue que no se investigó la resistencia a los antibióticos y por lo tanto tenemos la incertidumbre de si la baja tasa de erradicación se debe a que los medicamentos son genéricos o a la resistencia a claritromicina, aunque la aceptable tasa de erradicación del 85% por protocolo podría sugerir que en la población estudiada la resistencia a la claritromicina sea baja o que al no utilizar un método de verificación de erradicación más confiable como el test respiratorio de urea o los antígenos fecales (1), pudiera existir la posibilidad de sobreestimación de la erradicación al utilizar solamente la histología. Con los resultados de la presente investigación, podríamos concluir que por lo menos la TTE con los medicamentos utilizados en el POS, no es eficaz. De igual manera, la TS en el presente trabajo tuvo una eficacia inferior a la encontrada a nivel internacional cuyos datos agrupados de 22 ensayos clínicos con 2.388 pacientes dieron tasas de erradicación por intención de tratar de 91,3% (IC 95% 90,2-92,5) y por protocolo de 93,7% (IC 95% 92,7-94,7%), versus 62% (IC 95% 51-72%) y 75% (IC 95% 63-85%) respectivamente, e igualmente por debajo de lo encontrado en España (26) que por intención de tratar el éxito fue de 84% y por protocolo de 90%. Al igual que lo comentado con la TTE, dado que los medicamentos utilizados en el TS son “genéricos”, sería necesario utilizar medicamentos originales para evaluar el comportamiento de estas terapias, además de tener en cuenta los crecientes niveles de resistencia a claritromicina y metronidazol en nuestro medio (20). Ambas terapias, TTE y TS, en nuestro estudio dieron resultados similares en el análisis por intención de tratar. Con los resultados del presente estudio, la comunidad científica nacional que trata pacientes con infección por *H. pylori*, así como las autoridades sanitarias, deberían considerar esta infección como prioridad e iniciar investigaciones más amplias sobre terapias de erradicación, ya que en “el escenario de la vida real”, (utilizando los medicamentos del POS y los resultados por intención de tratar), no disponemos de terapias eficaces de primera línea, por lo cual sería necesario iniciar terapias concomitantes o triples terapias con levofloxacina, que en otros países han mostrado eficacias superiores a las encontradas en el presente estudio (14, 36). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en los efectos adversos.

En conclusión, en el presente estudio, se encontró una baja tasa de éxito tanto con la TTE como con la TS, utilizando medicamentos genéricos, en una población de Bogotá. Consideramos necesario realizar estudios similares utilizando medicamentos originales e investigar la resistencia a los antimicrobianos en la población de estudio, como se está preconizando en la actualidad (20).

Conflicto de interés

Ninguno.

REFERENCIAS

1. 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: 772-81.
2. McNamara D, El-Omar E. *Helicobacter pylori* infection and the pathogenesis of gastric cancer: A paradigm for host-bacterial interactions. *Dig Liv Dis* 2008; 40: 504-9.
3. Otero W, Gómez M, Castro D. Carcinogénesis gástrica. *Rev Col Gastroenterol* 2009; 24: 314-329.
4. Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008; 13: 323-40.
5. Stasi R, Satparwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009; 113: 1231-40.
6. Zhang YY, Xia HHX, Zhuang ZH, Zhong J. Review article: "true" reinfection of *Helicobacter pylori* after successful eradication-worldwide annual rates, risk factors and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 29: 145-160.
7. Huang JQ, Hunt RH. The evolving epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Can J Gastroenterol* 2003; 17 Suppl B: 18B-20B.
8. Suebaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-86.
9. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori*. Ad Hoc Committee on practice parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2330-8.
10. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 1-12.
11. Bytzer P, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2005; 10 (Suppl 1): 40-46.
12. Wolle K, Malfertheiner P. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 315-24.
13. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1808-25.
14. Otero W, Trespalacios AA, Otero E. Tratamiento de *Helicobacter pylori*. Un importante reto en gastroenterología. *Rev Col Gastroenterol* 2009; 24: 279-292.
15. Gutiérrez O, Otero W, Páez O, Roldán L, Lima E, Reyes R y col. Terapia triple con lansoprazol, amoxicilina y claritromicina durante 10 días (LAC-10) erradica *Helicobacter pylori*. *Rev Colomb Gastroenterol* 2001; 16: 132-135.
16. Otero W, Gutiérrez O, Quintero F, Orozco C, Ibáñez M. Eficacia de pantoprazol con claritromicina y amoxicilina para la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal o dispepsia no ulcerosa. *Rev Col gastroenterol* 2000; 15: 247-51.
17. Sierra F, Otero W, Gutiérrez O, Molano B. One week Full-dose Triple Therapy: New Standard for *H. pylori* Treatment in Latin America. *Gastroenterology* 1996; 110: A258.
18. Henao S, Otero W, Martínez J, Ángel LA. Resistencia primaria de *Helicobacter pylori* a metronidazol en Colombia. *Rev Col Gastroenterol* 2009; 24: 10-15.
19. Henao SC, Quiroga A, Martínez JD, Otero W. Resistencia primaria a claritromicina en aislamientos de *Helicobacter pylori*. *Rev Col Gastroenterol* 2009; 24: 110-115.
20. Trespalacios AA, Otero W, Mercado Marcela. Resistencia de *Helicobacter pylori* a claritromicina, amoxicilina y metronidazol en pacientes colombianos. *Rev Col Gastroenterol* 2010; 25: 31-8.
21. 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: 715-8.
22. Jafri NS, Hornung CA, Howden CA. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naïve to treatment. *Ann Intern Med* 2008; 148: 1-10.
23. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 2007; 12: 275-8.
24. Vaira D, Zulo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, et al. Sequential therapy versus standard triple drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007; 146: 556-63.
25. Zullo A, Vaira D, Vakil N, High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 719-26.
26. De Francesco V, Zullo A, Margiotta M, Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 407-14.
27. Sanchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, Gisbert J, Titó L, Castro M, Ten Day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Am J gastroenterol* 2008; 103: 1-4.
28. Park S, Chun HJ, Kim ES, Patk SC, Jung ES, Lee SD, et al. The 19-day sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea: Less effective than expected. *AGA 2009, Gastroenterology Suppl 1: Abstract M1053.*
29. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Lancet* 2001; 357: 1191-4.
30. Jack J, Talley NJ, Camillero M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2005; 130:1466-79.
31. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-81.
32. Hopkins RJ. In search to the Holy Grail of *Helicobacter pylori* remedies. *Helicobacter* 2001; 6: 81-3.
33. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus

- Report. European *Helicobacter pylori* Study Group. *Gut* 1997; 41: 8-13.
34. Fischbach LA, Bravo LE, Zarama GR, Bravo JC, Ojha PR, Priest EL, et al. A randomized clinical trial to determine the efficacy of regimens containing clarithromycin, Metronidazole, and Amoxicillin among histological subgroups for *Helicobacter pylori* eradication in a developing country. *Helicobacter* 2009; 14: 100-8.
 35. Álvarez A, Moncayo JL, Santacruz JL, Santacoloma M, Corredor LF, Reinoso E. Antimicrobial susceptibility and mutations involved in clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* isolates from patients in the western central region of Colombia. *Antimicrob Ag Chemoter* 2009; 53: 4022-4.
 36. Gisbert JP. "Rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5385-5402.