

Adición de subsalicilato de Bismuto a la terapia triple erradicadora de la infección por *Helicobacter pylori*: efectividad y efectos adversos

Addition of Bismuth subsalicylate to triple eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: efficiency and adverse events

Dennis Hinostroza Morales ¹, Javier Díaz Ferrer ²

¹ Médico asistente del Hospital de Huamanga. Ayacucho, Perú.

² Médico asistente del Departamento del Aparato Digestivo. Hospital Edgardo Rebagliati. Lima, Perú.

Recibido: 14-05-2014; Aprobado: 19-11-2014

RESUMEN

Objetivos: Determinar la eficacia y los efectos adversos de la adición del Subsalicilato de bismuto a la terapia triple en la erradicación de la infección del *Helicobacter Pylori*. **Materiales y métodos:** Estudio experimental controlado doble ciego. Se trabajó con 54 pacientes con diagnóstico de *Helicobacter Pylori* atendidos entre febrero-marzo 2012. El grupo experimental tuvo 29 pacientes a los que se les agregó subsalicilato de bismuto, a la terapia triple convencional y 24 pacientes a los que se añadió placebo. **Resultados:** La edad promedio fue $47 \pm 14,9$ años, el 66,7% fueron mujeres. Se realizó test de aliento en ambos grupos para el control post tratamiento, obteniendo un test de aliento negativo en el 89.7% en el grupo de estudio y 80% en el grupo placebo ($p=0,319$). Los efectos adversos de los pacientes que recibieron tanto subsalicilato de Bismuto como aquellos que fueron tratados con Placebo fueron: diarrea en ambos grupos (10,3% primer grupo y 16% en el segundo grupo) $p=0,537$, Heces oscuras 37,9% en el primer grupo mientras que en el segundo grupo no hubo este tipo de consecuencia, ($p=0,001$). El dolor abdominal se presentó en el 20,7% del primer grupo y en el 52% del segundo grupo ($p=0,016$). Las náuseas se presentaron solo en el 3% del grupo placebo. ($p=0,055$). **Conclusiones:** No se encontró diferencias estadísticas con la adición de Bismuto al esquema de la terapia triple para erradicar el *Helicobacter Pylori* Comparado con placebo. ($p=0,319$). Los efectos adversos fueron menores en el grupo que recibió bismuto.

Palabras clave: Bismuto; *Helicobacter pylori*; Tratamiento; Infección (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Objectives: To establish the efficiency and adverse effects of the addition of bismuth subsalicylate to triple eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. **Material and methods:** Double blind controlled experimental trial. The study population consisted of 54 patients with *Helicobacter pylori* infection: 29 were allocated to the experimental group, who received the usual triple plus bismuth subsalicylate therapy, and 24 received the triple therapy plus placebo. **Results:** The average age was 47 ± 14.9 years, 66.7% of the patients were women. Both groups underwent the breath test: it was negative in 89.7% of the patients from the experimental group and 80% of the patients from the placebo group ($p=0.319$). The adverse events of both groups were: diarrhea (10.3% in the experimental group vs 16% in the placebo group; $p=0.537$), dark feces (37.9% in the experimental group vs 0% in the placebo group; $p=0.001$), abdominal pain (20.7% in the experimental group vs 52% in the placebo group; $p=0.016$). Nausea only were present in 3% of the patients of placebo group $p=0.055$). **Conclusions:** The association of bismuth subsalicylate to the triple therapy scheme for the eradication of *Helicobacter pylori* was effective in 89.7% of patients, whereas 80% of efficiency was obtained in the placebo group ($p=0.319$). The adverse events were lesser in the experimental group.

Key words: Bismuth; *Helicobacter pylori*; treatment; infection (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter Pylori* es la más común de las infecciones bacterianas crónicas en el ser humano, es cosmopolita, pero con una prevalencia que varía mucho entre países y en grupos de población dentro del mismo país. La prevalencia entre los adultos de mediana edad es superior al 80% en la mayoría de países en desarrollo, en comparación con el 20 a 50% en los países desarrollados ^(1,2). La prevalencia de la infección está fuertemente correlacionada con las condiciones socioeconómicas, en los países en vías de desarrollo, la infección se adquiere a edades más tempranas comparada con los países desarrollados. Los

mecanismos de transmisión propuestos son: fecal-oral, oral-oral y gastro-oral; siendo la primera la más importante en los países en vías desarrollo y sería condicionado por la ingesta directa o indirecta de aguas contaminadas ⁽³⁻⁵⁾.

En el Perú en los últimos 20 años se evidencia que la prevalencia en los estratos socioeconómicos medio y alto presenta una disminución sostenida (de 80% a 45%) y en la población de bajo nivel socioeconómico la infección ha permanecido invariable, con una tasa promedio de 80% ^(3,6,7).

Esta infección adquiere gran importancia debido a su conocida asociación con el desarrollo de gastritis crónica

Citar como: Hinostroza Morales D, Díaz Ferrer J. Adición de subsalicilato de Bismuto a la terapia triple erradicadora de la infección por *Helicobacter pylori*: efectividad y efectos adversos. Rev Gastroenterol Peru. 2014;34(4):315-20.

activa, enfermedad ulcerosa, el linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) y sobretodo del cáncer gástrico^(1,3). Como es sabido el cáncer gástrico es la cuarta neoplasia maligna más común en el mundo y la segunda causa de muerte por cáncer anualmente, totalizando más de un millón de defunciones por año. La incidencia del cáncer gástrico varía en los diferentes países y en el mismo país en diferentes regiones. Se considera población de riesgo, aquella en la que la incidencia de cáncer gástrico es mayor de 20 casos por 100 000 habitantes^(8,9-13). En todos estos casos ha quedado demostrado que el fenotipo, genotipo y virulencia de la bacteria es sumamente importante para el posterior desarrollo de cáncer gástrico⁽¹⁴⁻²⁶⁾.

Con el descubrimiento del *Helicobacter pylori*, inicialmente conocido como *Campylobacter pylori*, se observó que esta bacteria era inhibida por las sales de bismuto, generando interés por sus propiedades antibacterianas, ensayándose por ello en esquemas de tratamiento asociado generalmente a otros antibióticos, con tasas de erradicación reportada de hasta 80%⁽¹⁰⁻¹³⁾. Las sales de bismuto se han utilizado para tratar la enfermedad ácido-péptico durante 150 años. En los Estados Unidos se ha comercializado por más de 80 años como pepto-Bismol, que contiene como principio activo el salicilato de bismuto, en la profilaxis y tratamiento de las diarreas bacterianas.

La terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) en una dosis estándar, claritromicina 500 mg y amoxicilina 1 g o metronidazol 500 mg, todos cada 12 h y durante 10 a 14 días, es el tratamiento recomendado para infección por el *Helicobacter Pylori*⁽²⁷⁻³⁰⁾. El segundo esquema de primera línea recomendado es la terapia cuádruple con bismuto, metronidazol, tetraciclina e inhibidor de bomba, con efectividad comparable al esquema triple, pero con la limitación por su complejidad en la administración y la frecuencia de efectos adversos asociados; por tanto menor adherencia en el tratamiento⁽²⁶⁾. En base a estas drogas se han ensayado una serie de combinaciones y comparaciones en un gran número de estudios controlados; a pesar de ello el régimen terapéutico óptimo no se ha definido, variando los resultados de acuerdo a la prevalencia y las diferentes regiones del mundo incluyendo nuestro país donde se observaron diferentes resultados^(3,26,31-35).

Un aspecto a considerar en el tratamiento anti *Helicobacter pylori* es la resistencia a los antibióticos. Según la Organización Mundial de Gastroenterología la resistencia mundial a la claritromicina es de 5-25%; del metronidazol del 50-80% en los países en desarrollo, la tetraciclina de 0-5%, y de la amoxicilina de 0-1%⁽²⁸⁾. Un estudio multicéntrico realizado en EE.UU, con datos recogidos desde 1993 hasta 1999 informó las tasas de resistencia a los antibióticos en cepas de *Helicobacter pylori* del 37% para el metronidazol, el 10% de la

Claritromicina, el 3,9% para ambos antibióticos, y 1,4% para la amoxicilina. Datos posteriores recogidos desde 1998 hasta 2002 se alcanzaron tasas de resistencia de 25% para el metronidazol, el 13% de la claritromicina, 5% para ambos y 0,9% para la amoxicilina, como se observa la resistencia a la claritromicina se encuentra en aumento mientras que con el metronidazol y la amoxicilina se ha mantenido⁽²⁶⁾. En el Perú la resistencia a la claritromicina fluctúa entre 6,67% a 27%⁽³⁾. Según estudios epidemiológicos en Estados Unidos, la resistencia a la Claritromicina estaría fuertemente asociada al sexo femenino, edad avanzada, y a la presencia de ulcera inactiva^(3,26). La resistencia a la Claritromicina es absoluta y es el principal factor de riesgo de falla al tratamiento. En una revisión sistemática publicada recientemente se reportó una disminución del 53% en la eficacia de erradicación cuando se utiliza esquemas con claritromicina en presencia de resistencia a este antibiótico^(3,26,31).

Los efectos adversos en el tratamiento de la infección por *H. pylori* se reporta en un 5% a 20% de los que recibieron el tratamiento estándar⁽⁸⁾, la mayoría de ellos leves, tales como sabor metálico en la boca, diarrea, náuseas y malestar gástrico. Estos efectos secundarios afectan negativamente la adherencia al tratamiento, generando finalmente un mayor porcentaje de resistencia bacteriana y una disminución en la eficacia del tratamiento⁽²⁶⁾.

En los esquemas en los que se utilizó el esquema triple convencional la tasa de erradicación se reporta entre 75 y 93%. En la literatura Mundial son escasos los trabajos en los que se asoció la terapia triple convencional y el subsalicilato de bismuto, pero es un esquema que frecuentemente se indica en la práctica clínica de diferentes gastroenterólogos^(3,15). Es por estas razones que nos planteamos como objetivo determinar la eficacia y los efectos adversos de la adición del subsalicilato de bismuto a la terapia triple estándar en la erradicación de la infección del *Helicobacter pylori*, en el Hospital entre febrero-marzo 2012.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio experimental tipo ensayo clínico controlado doble ciego.

Población: Pacientes con el diagnóstico de *Helicobacter pylori* que fueron atendidos en consulta externa del Departamento del Aparato Digestivo del Hospital entre febrero-marzo del año 2012.

Tamaño de la muestra: Fueron evaluados 97 pacientes con dispepsia que acudieron a la consulta ambulatoria del Servicio de gastroenterología del HNERM, quienes requirieron estudio endoscópico alto y en los que se constató la infección por *Helicobacter pylori*

(Hp) mediante estudio histológico. Siendo incluidos al final de las evaluaciones 54 pacientes, 25 pacientes no aceptaron y/o no firmaron el consentimiento informado para el estudio y 18 fueron excluidos por falta de cumplimiento del tratamiento o de sus controles. Los 54 pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo a una aleatorización simple, utilizando para ello una tabla de números aleatorios: 29 pacientes que pertenecen al grupo caso a los que se administró subsalicilato de bismuto (Grupo I) y 25 pacientes que pertenecen al grupo control a los que se les adicionó placebo (Grupo II). Se consideró efecto significativo a un nivel de $p < 0,05$.

Criterios de inclusión: Mayores de 18 años con evidencia de infección por *Helicobacter pylori*, registrada mediante estudio histológico.

Criterios de exclusión: (1).-Tratamiento anti Hp previo. (2).-Uso de inhibidores de la bomba de protones, anti H2, antibióticos y compuestos de bismuto en las 4 semanas previas al ingreso al estudio. (3).-Alergia conocida a uno de los fármacos usados en el estudio. (4).-Insuficiencia renal. (5).-Presencia de comorbilidad descompensada: cirrosis, enfermedad coronaria. (6).-Presencia de úlcera gástrica o duodenal. (7).-Presencia de neoplasia gástrica. (8).-Cirugía gástrica previa. (9).-Embarazo, lactancia. Alcoholismo.

Grupo de estudio: pacientes quienes recibieron terapia triple convencional (omeprazol 20 mg BID + Amoxicilina 1000 mg BID + claritromicina 500 mg BID) x 10 días, asociado a placebo formulado por el mismo laboratorio farmacéutico del producto original con las mismas características externas que el producto real.

Grupo control: pacientes quienes recibieron terapia triple convencional + subsalicilato de Bismuto 88,5 mg / 5 ml (Bismucar/Refasa-Carrión) (30 ml c / 8 h) x 10 días.

Para la evaluación y comprobación de la erradicación del *Helicobacter pylori* se realizó un examen de test de aliento con C-14, 4 semanas después de finalizado el tratamiento.

La consignación de los efectos adversos fueron consignados en una ficha elaborada ex profeso y que consignaba las principales molestias al inicio y al final del tratamiento.

RESULTADOS

El perfil sociodemográfico describe a 54 pacientes con una edad promedio de $47 \pm 14,9$ años con una mínima de 25 años y una máxima de 74 años, el 66,7% son de sexo femenino y la procedencia es variada de diferentes partes de Lima, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Características Generales de los pacientes con *Helicobacter pylori*.

Características generales	Promedio \pm DS (Mín. - Máx.)	
Edad	47,0 \pm 14,9 (25 - 74)	
Sexo	N	%
Masculino	18	33,3
Femenino	36	66,7
Procedencia		
Otros	14	26,6
Villa el Salvador	13	24,1
San Juan de Miraflores	12	22,2
Breña	3	5,6
Comas	3	5,6
San Martín de Porres	3	5,6
Jesús María	2	3,7
La Molina	2	3,7
Villa María del Triunfo	2	3,7
Total	54	100

En la Tabla 2 se compara el estudio histológico y el grado de infestación del *Helicobacter Pylori* en los diferentes grupos de estudio: no encontrándose diferencias en relación a la frecuencia en ambos grupos de estudio ($p = 0,628$).

Tabla 2. Estudio histológico del *Helicobacter pylori* en población estudiada.

Estudio histológico	Grupo de estudio				p
	Con subsalicilato de bismuto		Con placebo		
	N	%	N	%	
HP + (1-20 x campo)	16	55,2	16	64	0,628
HP ++ (21-100 x campo)	10	34,5	8	32	
HP +++ (> 100 x campo)	3	10,3	1	4	
Total	29	100	25	100	

La efectividad del tratamiento fue valorado mediante test de aliento, encontrando que 89,7% de los pacientes en el grupo con subsalicilato de bismuto y 80% en el grupo con Placebo lograron erradicar el *Helicobacter* (test negativo). Y aunque se puede evidenciar diferencias porcentuales considerables no se evidenció diferencias significativas ($p = 0,319$) (Tabla 3 y Figura 1).

Tabla 3. Efectividad del tratamiento: resultados del test de aliento en los pacientes con *Helicobacter pylori*.

Resultado del test de aliento	Grupo de estudio				p
	Con subsalicilato de bismuto		Con placebo		
	N	%	N	%	
Positivo	3	10,3	5	20	0,319
Negativo	26	89,7	20	80	
Total	29	100	25	100	

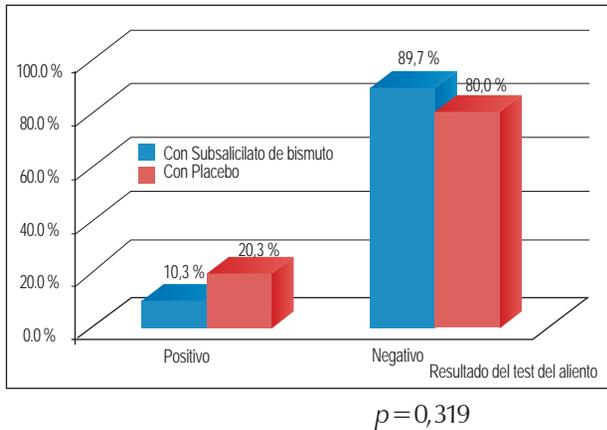


Figura 1. Resultado del test de aliento en los pacientes con *Helicobacter pylori*.

Para la calificación del tratamiento recibido: el 93,1% refirió que fue “bueno” en el grupo que recibió subsalicilato de bismuto y el 6,9% se mantuvo “indiferente”, resultados muy similares hubo en el grupo donde fue placebo con 84% que considero “bueno” el Tratamiento y el 16% se mantuvo “indiferente”. Al respecto del abandono del tratamiento solo el 8% en el segundo grupo lo hizo. Por ende analíticamente podemos decir que no hay diferencia significativa para calificación del tratamiento ($p=0,289$) ni discontinuación del tratamiento, las tasas de adherencia al tratamiento fueron de 100% para el grupo que recibió bismuto adicional comparado con 92% del grupo placebo ($p=0,121$) (Tabla 4).

Tabla 4. Comparativo de la calificación del tratamiento y tasas de abandono en los pacientes con *Helicobacter pylori*.

Calificación del tratamiento y tasas de abandono	Grupo de estudio				p
	Con subsalicilato de bismuto		Con placebo		
	N	%	N	%	
Calificación del tratamiento recibido					
Bueno	27	93,1	21	84	0,289
Indiferente	2	6,9	4	16	
Malo	0	0	0	0	
Descontinuó el tratamiento					
Si	0	0	2	8	0,121
No	29	100	23	92	
Total	29	100	25	100	

En la Tabla 5 se distinguen los efectos adversos o colaterales de los pacientes que recibieron tanto subsalicilato de bismuto como aquellos que fueron tratados con placebo, los efectos adversos fueron: diarrea en ambos grupos (10,3% primer grupo y 16% en el segundo grupo) con una frecuencia similar ($p=0,537$),

heces oscuras 37,9% en el primer grupo mientras que en el segundo grupo no hubo este tipo de consecuencia, por lo que existe mayor frecuencia relativa de heces oscuras en el primer grupo ($p=0,001$). En el primer grupo 10% presentó cefalea y en el segundo grupo 16% ($p=0,537$). El dolor abdominal se presentó en el 20,7% del primer grupo y en el 52% del segundo grupo, ($p=0,016$). Las náuseas se presentaron solo en el 3% del grupo placebo. ($p=0,055$). Para otros efectos adversos el 72,4% del primer grupo y el 72% del segundo grupo tuvo amargor en la boca, el sabor metálico se sintió en los grupos con subsalicilato de Bismuto y en el placebo (3,4% y 4% respectivamente). No existe diferencia significativa para otros efectos adversos ($p=0,402$) (Figura 2).

Tabla 5. Efectos adversos durante el tratamiento en los pacientes con *Helicobacter pylori*.

Efectos adversos durante el tratamiento.	Grupo de estudio				p
	Con subsalicilato de bismuto		Con placebo		
	N	%	N	%	
Heces oscuras durante el tratamiento.	11	37,9	0	0,0	0,001
Dolor abdominal durante el tratamiento.	6	20,7	13	52,0	0,016
Amargor de boca	5	17,1	3	8,0	-
Otro efectos adversos	4	3,4	8	28,0	0,402
Diarrea durante el tratamiento.	3	10,3	4	16,0	0,537
Dolor de cabeza con intensidad durante el tratamiento.	3	10,3	4	16,0	0,537

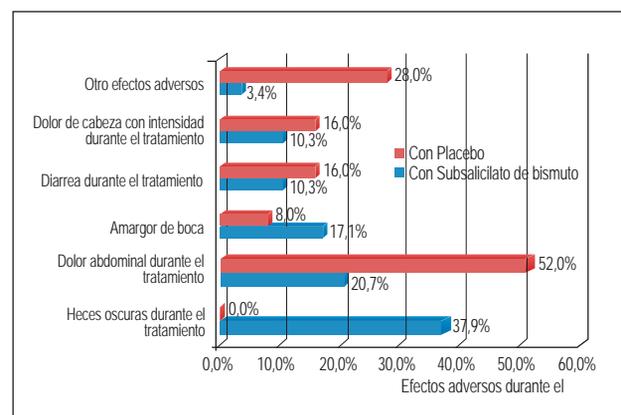


Figura 2. Efectos adversos del tratamiento en los pacientes con *Helicobacter pylori*.

DISCUSIÓN

Han pasado más de 20 años de la identificación del *Helicobacter pylori* y podemos decir que la investigación sobre los síntomas que produce esta bacteria ha avanzado notablemente, conforme a los descubrimientos sobre la historia natural del *H. pylori* (*Hp*). Incluso sobre este punto en particular, las opiniones y estudios han ido variando,

pasando por un boom de investigación descriptiva y epidemiológica debido a la alta prevalencia de la infección no siempre asociada a enfermedad gástrica hasta el desarrollo de tratamientos eficaces anti-Hp que han demostrado la validez de su erradicación. Las estrategias terapéuticas para vencer el Hp son diversas pues se utilizan triples terapias que han sido estándares a nivel mundial y que en muchas ocasiones han perdido eficacia utilizando esquemas alternativos, inicialmente se han utilizado dos antibióticos con ranitidina y bismuto citrato para generar una forma más soluble del bismuto, favoreciendo la liberación de este y con ello su contacto y acción sobre el microorganismo. La otra es utilizar un inhibidor de la secreción de ácido con dos antibióticos como amoxicilina con claritromicina o metronidazol. En el Perú se han trabajado con diferentes esquemas de tratamiento para la erradicación de la infección del Hp en dichos esquemas se utilizó el subsalicilato de bismuto, consiguiéndose tasas de erradicación en los esquemas asociados a la furazolidona superiores al 80%, y en otros grupos donde se asoció a otros antibióticos los resultados no fueron auspiciosos.^(3,6,7) En los esquemas en los que se utilizó el esquema triple convencional la tasa de erradicación se reporta entre 75 y 93%⁽³³⁻³⁵⁾. Para nuestro estudio se utilizó el siguiente esquema: 2 tabletas de amoxicilina de 500 mg, 1 tableta de claritromicina de 500 mg, y una capsula de omeprazol de 20 mg. además se suministró 525 mg de subsalicilato de bismuto en solución c/8 horas en el grupo experimental y a los demás solo la triple terapia asociada a placebo

Tal como se menciona en la metodología se comparó a dos grupos homogéneos de pacientes comparando las características generales donde la edad promedio fue $47 \pm 14,9$ años, el 66,7% (36) fueron de sexo femenino y el 33,3% (18) de sexo masculino, ambos grupos fueron similares y su procedencia homogénea, lo que permitió la comparación adecuada de los resultados, si bien es cierto debemos reconocer también que una gran limitante de nuestro estudio es su tamaño muestral.

En nuestro estudio no se logró demostrar una mejoría significativa en la erradicación del Hp aunque si una diferencia porcentual positiva tanto para la erradicación (89,7% vs 80%) como para la tasa de abandono (0% vs 8%), pero si se pudo demostrar otro de los objetivos del estudio, que fue el demostrar la menor incidencia de efectos adversos (en relación a dolor abdominal) y con ello demostrar cierta correlación con la mejor tolerabilidad del este esquema aunque este resultado no pudo verse reflejado en la adherencia al significativa a este esquema. En un estudio DuPont y col. trabajaron con sales de bismuto en 62 pacientes para el tratamiento del Hp en casos de diarrea, el 100% de los pacientes a los que se les trato con bismuto no refirió molestia alguna⁽¹⁸⁾. En la calificación del tratamiento recibido en nuestra investigación el 93,1% refirió que fue bueno, en

el grupo que recibió subsalicilato de bismuto, resultados muy similares al estudio de Dupont y col. al respecto de las tasas de abandono del tratamiento, el 100% del grupo tratado con bismuto toleró adecuadamente el tratamiento y no lo abandonaron. No hay diferencia significativa para calificación del tratamiento ($p=0,289$) y discontinuación del tratamiento ($p=0,121$).

Conclusiones

No se pudo demostrar diferencias significativas en la erradicación de Hp en el grupo con bismuto, comparado con el grupo placebo. Los efectos adversos importantes (dolor abdominal, diarreas y cefalea) fueron menos frecuentes en el grupo que recibió bismuto comparado con el grupo placebo, aunque sólo el dolor abdominal fue menos frecuente significativamente

Si bien es cierto que en nuestro estudio no hemos podido demostrar mejoría significativa en la efectividad del tratamiento, la adición de bismuto podría mejorar la tolerabilidad del tratamiento y disminuir de manera significativa algunos efectos adversos, este estudio además abre las puertas a futuros estudios en los que se puedan modificar algunas variables como, tamaño muestral, dosis de bismuto y mayores días de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kenneth EL, McColl MD. [Helicobacter pylori infection](#). N Engl J Med 2010;362:1597-604
2. Woodward M, Morrison C, McColl K. [An investigation into factors associated with Helicobacter pylori infection](#). J Clin Epidemiol. 2000;53(2):175-81.
3. Ramírez Ramos A, Sánchez Sánchez R. [Helicobacter pylori 25 años después \(1983-2008\): epidemiología, microbiología, patogenia, diagnóstico y tratamiento](#). Rev. Gastroenterol. Peru. 2009;29(2):158-70.
4. Suerbaum S, Michetti P. [Helicobacter pylori infection](#). N Engl J Med. 2002 Oct 10;347(15):1175-86.
5. Ramírez-Ramos A, Gilman R. *Helicobacter pylori* en el Perú. Lima: Editorial Santa Ana S.A.; 2004.
6. Ramírez-Ramos A, Gilman R, Watanabe Yanamoto J, Rosas Aguirre A. [Estudio de la Epidemiología de la infección por el Helicobacter pylori en el Perú: 20 años después](#). Acta Gastroenterol Latinoam. 2004;34:69-79.
7. Ramírez-Ramos A, Watanabe-Yanamoto J, Takano-Moron J, Gilman R, Recavarren S, Arias-Stella J, et al. [Decrease in prevalence of peptic ulcer and gastric adenocarcinoma at the Policlínico Peruano Japonés, Lima, Peru, between the years 1985 and 2002. Analysis of 31,446 patients](#). Acta Gastroenterol Latinoam. 2006 Sep;36(3):139-46.
8. Talley NJ, Fock KM, Moayyedi P. [Gastric Cancer Consensus conference recommends Helicobacter pylori screening and treatment in asymptomatic persons from high-risk populations to prevent gastric cancer](#). Am J Gastroenterol. 2008 Mar;103(3):510-4. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01819.x.
9. Ramírez-Ramos A, Sánchez-Sánchez R. [Helicobacter pylori y cáncer gástrico](#). Rev Gastroenterol Peru. 2008;28(3):258-66.
10. Hoffenberg P, Reyes V, Contreras L, Giglio M, Ossa P, Weitz JC. [\[Comparison of 2 treatment schemes to eradicate Helicobacter pylori\]](#). Rev Med Chil. 1995;123(2):185-91. [Article in Spanish]
11. Megraud F, Marshall BJ. [How to treat Helicobacter pylori. First-line, second-line, and future therapies](#). Gastroenterol Clin North Am. 2000 Dec;29(4):759-73.

12. Hsu PI, Lai KH, Hsu PN, Lo GH, Yu HC, Chen WC, et al. [Helicobacter pylori infection and the risk of gastric malignancy](#). Am J Gastroenterol. 2007;102(4):725-30.
13. Bierer DW. [Bismuth subsalicylate: history, chemistry, and safety](#). Rev Infect Dis. 1990 Jan-Feb;12 Suppl 1:S3-8.
14. Proença-Modena J, Olszanski Acrani G, Brocchi M. [Helicobacter pylori: phenotypes, genotypes and virulence genes](#). Microbiology. 2009;4(2):223-240. doi: 10.2217/17460913.4.2.223.
15. Ozçay F, Koçak N, Temizel IN, Demir H, Ozen H, Yüce A, et al. [Helicobacter pylori infection in Turkish children: comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication](#). Helicobacter. 2004 Jun; 9(3):242-8.
16. Gillen D, el-Omar EM, Wirz AA, Ardill JES, McColl KEL. [The acid response to gastrin distinguishes duodenal ulcer patients from Helicobacter pylori-infected healthy subjects](#). Gastroenterology. 1998;114(1):50-7.
17. Hansen S, Melby KK, Aase S, Jellum E, Vollset SE. [Helicobacter pylori infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer: a nested case-control study](#). Scand J Gastroenterol. 1999;34(4):353-60.
18. DuPont HL, Ericsson CD, Johnson PC, de la Cabada FJ. [Use of bismuth subsalicylate for the prevention of travelers' diarrhea](#). Rev Infect Dis. 1990 Jan-Feb;12 Suppl 1:S64-7.
19. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. [Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer](#). N Engl J Med. 2001 Sep 13;345(11):784-9.
20. Leung WK1, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, et al. [Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomized trial on Helicobacter pylori eradication](#). Gut. 2004 Sep;53(9):1244-9.
21. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, Moayyedi P, Mégraud F, Xiao SD, et al. [Helicobacter pylori eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique](#). Am J Gastroenterol. 2005 Sep;100(9):2100-15.
22. Parsonnet J1, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. [Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma](#). N Engl J Med. 1994 May 5;330(18):1267-71.
23. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. [Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue \(MALT\) following exclusive Helicobacter pylori eradication therapy: experience from a large prospective series](#). Gut. 2004 Jan;53(1):34-7.
24. Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. [Therapy for Helicobacter pylori in patients with non ulcer dyspepsia: a meta-analysis of randomized, controlled trials](#). Ann Intern Med. 2001 Mar 6;134(5):361-9.
25. De Martel C, Llosa AE, Farr SM, Friedman GD, Vogelmann JH, Orentreich N, et al. [Helicobacter pylori infection and the risk of development of esophageal adenocarcinoma](#). J Infect Dis. 2005;191(5):761-7.
26. Chey WD, Wong BC; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. [American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection](#). Am J Gastroenterol. 2007 Aug;102(8):1808-25.
27. 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 Jun;56(6):772-81.
28. WGO Practice Guideline on Helicobacter pylori. Gastroenterol latinoam. 2010;21(2):165-81.
29. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. [Meta-analysis: duration of first-line proton pump inhibitor based triple therapy for Helicobacter Pylori eradication](#). Ann Intern Med. 2007;147(8):553-6.
30. Gisbert JP, Domínguez-Muñoz A, Domínguez-Martín A, Gisbert JL, Marcos S. [Esomeprazole-based therapy in Helicobacter pylori eradication: any effect by increasing the dose of esomeprazole or prolonging the treatment?](#) Am J Gastroenterol. 2005 Sep;100(9):1935-40.
31. 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 Jul;101(7):1467-75.
32. Katelaris PH, Forbes GM, Talley NJ, Crotty B. [A randomized comparison of quadruple and triple therapies for Helicobacter pylori eradication: The QUADRATE study](#). Gastroenterology. 2002 Dec;123(6):1763-9.
33. De Idiáquez D, Bussalleu A, Rodrigo I, Cabello J, Caviedes G, Cok J, et al. [Erradicación de la infección por helicobacter pylori utilizando tetraciclina, furazolidona y bismuto en pacientes dispépticos con y sin úlcera péptica](#). Rev Gastroenterol Peru. 1999 Jul-Sep;19(3):179-194
34. Rodríguez W, Pareja A, Cruz A, Yushimito L, Ramírez-Ramos A, Gilman R, Watanabe, et al. [Tratamiento del Helicobacter pylori con omeprazol, amoxicilina y claritromicina en esquemas de 7 y 10 días](#). Rev Gastroenterol Peru. 2003 Jul-Sep;23(3):177-83.
35. Zegarra A, Bravo Paredes E, Prochazka R, Piscocoya A, De los Ríos Senmache, Pinto J, Huerta-Mercado T. Estudio Piloto: Terapia Secuencial en la Erradicación del Helicobacter Pylori en el Hospital Cayetano Heredia. Rev Gastroenterol Peru. 2011;31(1):21-5.

Correspondencia:

Javier Díaz Ferrer

E-mail: jodf13@hotmail.com