

Esomeprazol en la terapia triple para la erradicación de Helicobacter Pylori en pacientes dispépticos no ulcerosos

R. De los Ríos¹, L. Pinto J¹, A. Zegarra², C. García², E. Refulio³, A. Piscocoya¹, J. Huerta-Mercado¹, A. Bussalleu⁴

RESUMEN

OBJETIVO: El presente trabajo tiene como objetivo principal, evaluar la eficacia de la terapia triple con esomeprazol en la erradicación del Helicobacter pylori (Hp).

METODOLOGÍA: Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo en el Servicio de gastroenterología del Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH), donde se seleccionaron pacientes dispépticos no ulcerosos con infección por Hp (determinada mediante biopsia) entre los meses de junio a agosto del 2008, a los cuales se les dividió en dos grupos: el "grupo control" se trató con amoxicilina 1g VO c/12h, claritromicina 500 mg VO c/12h y omeprazol 20 mg VO c/12h, y el "grupo en estudio" recibió amoxicilina 1g VO c/12h, claritromicina 500 mg VO c/12h y esomeprazol 20 mg VO c/12h, ambos esquemas se dieron por 10 días. A las 4 semanas de completado el tratamiento, a cada grupo se le hizo un control endoscópico con toma de biopsias y test de aliento para determinar la erradicación del Hp.

RESULTADOS: Se incluyó un total de 83 pacientes, de los cuales 42 recibieron terapia triple con omeprazol (grupo control) y 41 recibieron terapia triple con esomeprazol (grupo en estudio). Se perdieron en el seguimiento 5 pacientes del grupo control y 7 pacientes en el grupo en estudio. Por no contar con Test de aliento se excluyeron 3 pacientes en el grupo control y 2 pacientes en el grupo en estudio. De los 34 pacientes del grupo control se erradicó el Hp en 25 (73,5%), mientras que los 32 pacientes del grupo en estudio se erradicó el Hp en 26 (81,2%). Los efectos adversos más importantes incluyeron: diarrea, cefalea, dolor abdominal y estreñimiento.

CONCLUSIONES: El tratamiento con esomeprazol presentó una tasa de erradicación 8% mayor que el esquema con omeprazol y el porcentaje de reacciones adversas fue similar en ambos grupos.

PALABRAS CLAVE : Helicobacter pylori, tratamiento, esomeprazol, omeprazol

Rev. Gastroenterol. Perú; 2009; 29-3: 234-238

ABSTRACT:

OBJECTIVE: To assess the efficacy of esomeprazole-based triple therapy in the eradication of helicobacter pylori (HP).

METHODOLOGY: A descriptive, prospective study was carried out between the months of June and August, 2008, at the Gastroenterology Service of the Cayetano Heredia National Hospital (HNCH) in which patients with non-ulcer dyspepsia infected with HP (diagnosed by a biopsy) were randomized and divided into two groups: the "control group" was treated with Amoxicillin (1g VO e/12h), Clarithromycin (500 mg VO e/12h) and Omeprazole (20 mg VO e/12h) and the "study group" received Amoxicillin (1g VO e/12h), Clarithromycin (500 mg VO e/12h) and Esomeprazole (20 mg VO e/12h); both treatments were administered over a period of ten days. Four weeks after the conclusion of the treatment, each group underwent an endoscopic control, including biopsy tests and breath tests to determine the eradication of the HP infection.

RESULTS: A total of 83 patients were included, out of which 42 received triple therapy with Omeprazole (control group) and 41 received triple therapy with Esomeprazole (study group). Five patients of the control group and 7 of the study group were lost in the follow-up stage and 3 patients of the control group and 2 of the study group were excluded due to the lack of a breath test. Out of the 34 patients of the control group, HP was eradicated in 25 of them (73,5%) while out of the 32 patients of the study group, HP was eradicated in 26 (81,2%). The most important adverse effects included: diarrhea, headaches, abdominal pain and constipation.

CONCLUSIONS: Treatment with Esomeprazole showed an eradication rate of 8% greater than treatment with Omeprazole and the percentage of adverse effects was similar in both groups.

KEY WORDS : Helicobacter pylori, treatment, Esomeprazole, Omeprazole

- 1 Gastroenterólogo del Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú.
- 2 Residente de gastroenterología, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú.
- 3 Enfermera del Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima Perú.
- 4 Profesor Principal, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* es una de las más comunes a nivel mundial, especialmente en países en vías de desarrollo. La incidencia y la prevalencia de la infección se ve influenciada por una serie de factores como la edad, etnicidad, status socioeconómico y la geografía. Los estudios de prevalencia muestran que ésta es baja en países desarrollados, como EEUU, donde la prevalencia estimada es de 30 – 40%, y alta en países en vías de desarrollo^(1,2,3). La realidad en Latinoamérica, como es de suponer es contrastante, donde la prevalencia llega alrededor del 60 %, variando desde un 30 a 90 %, dependiendo de las condiciones socioeconómicas de una determinada población⁽²⁾.

La infección por Hp adquiere gran importancia debido a su conocida asociación con el desarrollo de gastritis crónica activa, enfermedad ulcerosa, cáncer gástrico y el linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT)^(1,3). De allí su importancia en procurar la erradicación.

El esquema más frecuentemente usado como tratamiento de primera línea es la terapia triple con un inhibidor de bomba de protones asociado a dos antibióticos por 10- 14 días, obteniendo tasas de erradicación que van desde 80 – 90 % (1-3). En base a estas drogas se han ensayado una serie de combinaciones y comparaciones en un gran número de estudios controlados⁽⁴⁻¹⁵⁾. A pesar de ello el régimen terapéutico óptimo no se ha definido, variando los resultados acorde a las prevalencias de las diferentes regiones del mundo. Además de escoger un esquema efectivo, se deben tener consideraciones en cuanto al costo, tasa de efectos adversos y la facilidad para su administración.^(3,4)

Con el uso indiscriminado de antibióticos en la población general, cada vez se hace mas riesgoso la aparición de cepas resistentes a los antibióticos usados para la erradicación de Hp. Se han ensayado esquemas de rescate en base a pantoprazol con levofloxacina y amoxicilina obteniendo tasas de erradicación del 87 %, sin embargo estos esquemas no han sido aprobados en los Estados Unidos⁽⁵⁾.

En nuestro medio el régimen terapéutico más utilizado es la terapia triple con omeprazol. Se han realizado estudios pilotos utilizando pantoprazol con levofloxacina + amoxicilina y lanzoprazol con tinidazol + claritromicina obteniendo tasas de erradicación de 41.2% y 68.4% respectivamente⁽⁶⁾. Estos esquemas han dado buenos resultados en otras latitudes, pero no en nuestra población. Esto nos obliga a seguir investigando nuevas combinaciones de tratamiento para la erradicación del HP. El esomeprazol, también ampliamente estudiado⁽⁷⁻¹⁵⁾ ha demostrado ser una droga efectiva, pero por lo anteriormente expuesto, es necesario conocer cuál es el comportamiento de los esquemas en base a esomeprazol en nuestra población.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Evaluar la eficacia de la terapia triple con esomeprazol para la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes dispépticos.

Objetivo específicos:

Comparar la eficacia de la terapia triple con esomeprazol vs omeprazol en la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*.

Evaluar la seguridad y la tasa de efectos adversos en ambos esquemas de tratamiento.

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo, observacional, prospectivo.

Población:

Constituida por los pacientes con dispepsia que acudieron a la consulta ambulatoria del Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Cayetano Heredia, quienes requirieron estudio endoscópico alto y en los que se constató la infección por *Helicobacter pylori* (HP) mediante estudio histológico. Los pacientes fueron captados durante los meses de Junio, Julio y Agosto del 2008. Cada paciente contó con un consentimiento informado autorizado por el comité de ética del HNCH.

Criterios de inclusión:

1. Mayores de 18 años.
2. Evidencia de infección por HP, registrada mediante estudio histológico.

Criterios de exclusión:

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

A aquellos pacientes con infección por HP, constata da mediante estudio histológico, se les randomizó en forma simple para recibir los siguientes esquemas de tratamiento:

OAC (Grupo control): Omeprazol 20 mg, Amoxicilina 1 g (2 tabletas de 500 mg) y Claritromicina 500 mg: cada 12 horas vía oral por 10 días.

EAC (Grupo de estudio): Esomeprazol 20 mg, Amoxicilina 1 g (2 tabletas de 500 mg) y Claritromicina 500 mg: cada 12 horas vía oral por 10 días.

Tanto el omeprazol como el esomeprazol se administraron 30 minutos antes del desayuno y la cena. Los otros fármacos se dieron inmediatamente después del desayuno y la cena. Para la distribución de estos esquemas, se contó con un personal de enfermería, quien fue la única persona que supo el tipo de tratamiento administrado.

Al finalizar el tratamiento, a cada paciente se le solicitó que regrese a la consulta para evaluar y registrar la presencia de efectos adversos y la tolerancia de los esquemas de tratamiento. Además para tener un monitoreo cercano, se mantuvo comunicación cada 3 días por vía telefónica con los pacientes del estudio.

A las 4 semanas de finalizada la terapia, se procedió a evaluar la erradicación de la infección por Hp, mediante estudio endoscópico para la toma de muestras y su posterior estudio histológico con hematoxilina – eosina. El médico patólogo (experto en patología gástrica) no tuvo información sobre el esquema de tratamiento que recibió cada paciente. Además del estudio histológico, a cada paciente se le realizó el test de aliento (urea con C14) por lo menos a las 4 semanas de finalizada la terapia.

Se consideró “erradicación del Hp” si tanto el estudio histológico y el test de aliento resultaron negativos. Se consideró “falla al tratamiento” si el test de aliento y/o la biopsia resultaron positivos e “indeterminado” si tuvo una biopsia negativa sin test de aliento (excluido del análisis).

Los pacientes que luego de terminar el tratamiento persistieron con síntomas importantes de dispepsia, recibieron la siguiente medicación de rescate: Magaldrato 5 cc 1 hora después de las comidas 3 veces al día la cual se dio como máximo hasta 4 días antes de la prueba de aliento y de la endoscopia de control.

El monitoreo y seguimiento de los pacientes se hizo con ayuda de la enfermera del servicio de gastroenterología del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

RESULTADOS

Durante los meses de junio, julio y agosto del 2008 de captaron un total de 83 pacientes, los cuales fueron distribuidos de la siguiente manera: 42 en el grupo control (OAC) y 41 en el grupo de estudio (EAC). Se excluyeron 5 pacientes en el grupo control, (4 pacientes perdidos y 1 presentó hipertensión arterial y náuseas al cuarto día) y 7 del grupo de estudio (6 perdidos y 1 presentó dolor epigástrico al 5to día de tratamiento).

Quedando un total de 37 pacientes en el grupo control con las siguientes características: 12 (32,4%) pacientes varones y 25 (67,5%) mujeres, los rangos de edades oscilaban entre 29 y 84 años con un promedio $47,4 \pm 13,2$ DS.

Mientras que en el grupo en estudio resultaron un total de 34 pacientes con las siguientes características: 15 (44,1%) pacientes varones y 19 (55,8%) pacientes mujeres, las edades de los pacientes oscilaban entre 30 y 72 años con un promedio de $48,5 \pm 13,1$ DS. (ver tabla 1).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

N = 71	OAC	EAC
Número pacientes	37	34
Género M / F %	12 / 25 32,4 / 67,5	15 / 19 44,1 / 55,8
Edad (a) (Prom \pm DS)	$47,4 \pm 13,2$	$48,5 \pm 13,1$
Rango de edades	29 - 84	30 - 72

Los resultados de las biopsias después del tratamiento en el grupo control (OAC) fueron los siguientes: de las 37 biopsias obtenidas, 9 (24,3%) fueron positivas para Hp y 28 (75,6%) resultaron negativas para Hp. Mientras que el test de aliento se realizó en 33 pacientes, 5 (15,5%) resultaron positivos y 28 (84,8%) negativos. (Ver Tabla 2).

TABLA 2. CORRELACIÓN ENTRE LA BIOPSIA Y EL TEST DE ALIENTO EN EL GRUPO CONTROL (OAC)

Biopsia	Test de aliento	Resultado	Interpretación
Positivo	Positivo	5	Falla
Negativo	Negativo	25	Erradicación
Positivo	Negativo	3	Falla
Negativo	Positivo	0	_____
Positivo	No	1	Falla
Negativo	No	3	Indeterminado

En el grupo en estudio (EAC) se encontró que de las 34 biopsias, 6 (17,6%) fueron positivas para Hp y 28 (82,3%) negativas. El test de aliento se realizó en 32 pacientes, de los cuales 4 (12,5%) resultaron positivos y 28 (87,5%) negativos. (Ver Tabla 3)

TABLA 3. CORRELACIÓN ENTRE LA BIOPSIA Y EL TEST DE ALIENTO EN EL GRUPO DE ESTUDIO (EAC)

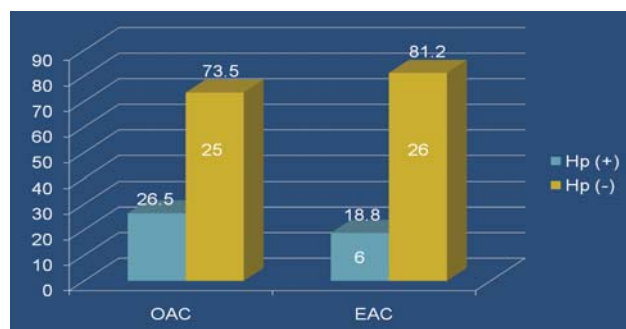
Biopsia	Test de aliento	Resultado	Interpretación
Positivo	Positivo	4	Falla
Negativo	Negativo	26	Erradicación
Positivo	Negativo	2	Falla
Negativo	Positivo	0	_____
Positivo	No	0	_____
Negativo	No	2	Indeterminado

La correlación entre los test de aliento y los resultados de biopsia de ambos grupos se analizan en las tablas 2 y 3.

En el grupo con omeprazol (OAC), se excluyeron del análisis a 3 pacientes por tener un resultado indeterminado. En los 34 restantes, se consideró erradicación del Hp en 25 (73,5 %) y en 9 (26,5 %) hubo falla al tratamiento. En el gru-

po con esomeprazol (EAC), sólo se incluyeron al análisis a 32, excluyéndose a 2 por tener un resultado indeterminado. En este grupo se consideró erradicación del Hp en 26 (81,2%) y solo en 6 (18,8%) hubo falla al tratamiento. (Figura 1).

FIGURA 1. TASA DE ERRADICACIÓN DE HP EN AMBOS GRUPOS.



El número de pacientes que presentaron reacciones adversas durante el tratamiento en ambos grupos fue de 21 (56,7%) y 17 (50%) para el grupo control (OAC) y el grupo en estudio (EAC) respectivamente. Dentro de los efectos adversos más frecuentes encontrados estuvieron: diarrea, cefalea, dolor abdominal, estreñimiento. (Ver Tabla 4).

TABLA 4. REACCIONES ADVERSAS EN AMBOS GRUPOS.

	OAC (N= 37)	EAC (N = 34)	p
Diarrea	6 (16.2 %)	4 (11.7 %)	NS
Cefalea	2 (5.4 %)	2 (5.8 %)	NS
Dolor abdominal	3 (8.1 %)	5 (14.7 %)	NS
Estreñimiento	1 (2.7%)	0	NS
Estomatitis	1 (2.7%)	1 (2.9 %)	NS
Otros *	8 (21.6 %)	5 (14.7 %)	NS
TOTAL	21 / 37 (56.7 %)	17 / 34 (50 %)	NS

* Combinación de reacciones adversas

DISCUSIÓN

El esomeprazol (S-omeprazol) es un isómero del omeprazol, que tiene una menor hidroxilación vía CYP2C19, lo que le confiere una mayor biodisponibilidad, produciendo una mayor inhibición de la secreción de ácido que el omeprazol^(10,16,17). Estudios iniciales han mostrado que el esomeprazol alcanza un mayor y más sostenido control del ácido que el omeprazol, con una similar tolerancia y seguridad⁽¹⁸⁾. Estas características permitirían cumplir un rol muy importante en la eficacia de un tratamiento para erradicar la infección por Hp. Existen varios estudios en los cuales se demuestra la eficacia de este fármaco en la erradicación del Hp en pacientes con enfermedad úlcera péptica^(19,20) y en pacientes dispépticos. Un estudio griego

compara por 7 días, omeprazol vs esomeprazol a dosis de 40 y 80 mg/d. Se observó una mayor tasa de erradicación con esomeprazol (81 %, 96 %), pero con una mayor tasa de efectos adversos a dosis más altas⁽¹²⁾. Otro estudio taiwanés, lo compara con pantoprazol por 7 días logrando 97% de erradicación vs 86 % con pantoprazol (p< 0.05)⁽⁸⁾. Un estudio canadiense compara esquemas similares al de nuestro estudio, pero por 7 días llegando a tener una tasa de 90 % de erradicación, pero sin obtener diferencias estadísticamente significativas⁽¹¹⁾. Un meta-análisis demuestra la alta tasa de efectividad del esomeprazol en la erradicación del Helicobacter pylori⁽²¹⁾. Todos estos estudios reflejan las bondades de este fármaco en diferentes escenarios. La serie de combinaciones y comparaciones de las diferentes drogas nos ponen de manifiesto la falta de un régimen óptimo para combatir esta bacteria.

Dentro de nuestros resultados se evidenció que el grupo que recibió el esquema con esomeprazol tuvo una tasa de erradicación por encima del 80 %, tasa mínima de eficacia recomendada en el último consenso Maastricht III para las terapias de primera línea contra la infección por Hp⁽²²⁾, lo cual no se logró alcanzar con el esquema en base a omeprazol. Estas tasas son menores a las reportadas previamente en estudios nacionales en los años noventa usando terapia triple con IBP mas amoxicilina y claritromicina, que llegaban a superar el 90%,⁽²³⁾. Esto podría deberse en gran parte a la resistencia de ésta bacteria a los antibióticos, que esta en aumento a nivel mundial, sobretodo a los macrólidos. En nuestro medio no contamos hasta el momento con estudios de resistencia bacteriana por lo que no se conoce las tasas de resistencia a los diferentes fármacos.

Con respecto a los efectos adversos se encontró que alrededor del 50% de la población en estudio los presentaba (en ambos grupos), en general fueron reacciones adversas menores de poca severidad, lo cual permitió que el estudio tuviera una alta tasa de adherencia al tratamiento (por encima de 90%). Estos resultados coinciden con la literatura en donde se demuestra la buena adherencia que tiene la terapia triple de primera línea⁽¹⁸⁾.

Por todo lo expuesto podemos concluir que el esquema de terapia triple contra la infección por Hp que incluye como inhibidor de bomba de protones al esomeprazol tiene una eficacia en la erradicación 8% mayor que el esquema con omeprazol y además constituye un esquema terapéutico seguro, con pocas reacciones adversas medicamentosas y con un buen nivel de adherencia del paciente.

Agradecimientos:

A la Corporación MEDCO SAC por proporcionar farmacos (NEOPAC®, OMEPAC® y ACI BASIC®) para la realización de este trabajo de investigación

REFERENCIAS

1. WGO PRACTICE GUIDELINE. HELICOBACTER PYLORI in developing countries. November 2006. Review Team. www.omge.org
2. COELHO LG, LEÓN BARÚA R, QUIGLEY E, and representatives of the Latin-American National Gastroenterological Societies affiliated with the Inter-American Association of Gastroenterology (AIGE) Latin-American Consensus Conference on Helicobacter pylori Infection. *The American Journal of Gastroenterology* Vol. 95, No. 10, 2000.
3. CHEY WD, WONG B, and the 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;102:1-18
4. UpToDate 15.2 Diagnostic tests for Helicobacter pylori infection Treatment regimens for Helicobacter pylori. www.Uptodate.com.
5. BILARDI C, DULBECCO P, ZENTILIN P, REGLIONI S, IIRITANO E, PARODI A, et al. A 10-day levofloxacin-based therapy in patients with resistant Helicobacter pylori infection: a controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 Nov;2(11):997-1002.
6. BUSSALLEU A, PINTO JL, HUERTA-MERCADO J, CEDRÓN H, DE LOS RÍOS R, PISCOYA A, et al. Evaluación de dos nuevos esquemas de terapia triple para el tratamiento de la infección por Helicobacter pylori en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Libro de Resúmenes del XX Congreso Peruano de Enfermedades Digestivas, XV Congreso Peruano de Endoscopia Digestiva VI Congreso Peruano de Hepatología. Noviembre del 2006 Lima Perú.
7. SHEU BS, KAO AW, CHENG H, HUNAG SF, CHEN TW, LU CC, WU JJ. Esomeprazole 40 mg twice daily in triple therapy and the efficacy of Helicobacter pylori eradication related to CYP2C19 metabolism. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 283-288.
8. HSU PI, LAI KH, LIN CHK, CHEN WCH, YU HCH, CHENG JS, et al. A Prospective Randomized Trial of Esomeprazole- versus Pantoprazole-Based Triple Therapy for Helicobacter pylori Eradication. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1-6
9. VELDHUYZEN VAN ZANTEN S, MACHADO S, AND LEE J. One-week triple therapy with esomeprazole, clarithromycin and metronidazole provides effective eradication of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1381-1387.
10. LAINE L. Review article: esomeprazole in the treatment of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (Suppl. 4): 115-118.
11. VELDHUYZEN VAN ZANTEN S, LAURITSEN K, DELCHIER JC, LABENZ J, DE ARGILA CM, et al. One-week triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1605-1611.
12. ANAGNOSTOPOULOS GK, TSIAKOS S, MARGANTINIS G, KOSTOPOULOS P, ARVANITIDIS D. Esomeprazole versus Omeprazole for the Eradication of Helicobacter pylori Infection. Results of a Randomized Controlled Study. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:503-506.
13. VERGARA M, VALLVE M, GISBERT JP, & CALVET X. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 647-654.
14. KLOK RM, POSTMA MJ, VAN HOUT BA, & BROUWERS JRB. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1237-1245.
15. GISBERT JP, DOMINGUEZ-MUÑOZ A, DOMINGUEZ-MARTINA, GISBERT JL AND 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;100:1935-1940.
16. HASSAN-ALIN M, ANDERSSON T, BREDBERG E, et al. Pharmacokinetics of esomeprazole after oral and intravenous administration of single and repeated doses to healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:665-70.
17. DENT J. Pharmacology of esomeprazole and comparisons with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(suppl 1);1-4.
18. SCOTT LJ, DUNN CJ, MALLARKEY G, et al. Esomeprazole: A review of its use in the management of acid-related disorders. *Drugs* 2002;62:1504-38.
19. TULASSAY Z, KRYSZEWSKI A, DITE P, KLECZKOWSKI D, RUDZINSKI J, et al. One week of treatment of esomeprazole based triple therapy eradicates Helicobacter pylori and heals patients with duodenal ulcer disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2001, 13(12): 1457-1465.
20. IYAD M, SUBEI H, CARDONA J, BACHELET E, USECHE E, ARIGBABU A, et al. One week of Esomeprazole triple therapy vs. 1 week of Omeprazole Triple therapy plus 3 weeks of omeprazole for duodenal ulcer healing in Helicobacter pylori- positive patients. *Dig Dis Sci* (2007) 52; 1505-1512.
21. GISBERT JP, PAJARES JM. Esomeprazole-based therapy in Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Digestive and Liver Disease* 36 (2004) 253-259.
22. MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 72 - 18
23. RAMÍREZ RAMOS A, Y SÁNCHEZ R. Helicobacter pylori: epidemiología, microbiología, diagnóstico y tratamiento. *Avances en Gastroenterología y Hepatología*. pag 359. 1ra edición Lima Noviembre 2008.