

Fracaso en la erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia triple estándar empírica en una población de México

RESUMEN

Antecedentes: la infección por *Helicobacter pylori* se reconoce como un problema mundial. Más de 50% de la población mundial está infectada con esta bacteria. La terapia triple estándar empírica no logra una tasa de curación aceptable en algunos países.

Objetivo: determinar la frecuencia de fracaso en la erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia triple estándar empírica en un hospital de especialidades.

Materiales y métodos: estudio de cohorte en empleados públicos con dispepsia orgánica con infección por *Helicobacter pylori* diagnosticada mediante cultivo y tratados con terapia triple estándar por 14 días. La prueba de aliento con carbono 14 confirmó la erradicación o el fracaso en la erradicación de *Helicobacter pylori*. Se utilizaron para el análisis estadístico la t de student y la prueba exacta de Fisher; se consideró estadísticamente significativo un valor de $p = 0.05$.

Resultados: se incluyeron 77 personas con edad promedio de 52.1 (DE 13.4) años. El género se distribuyó en 62 mujeres (80.5%) y 15 hombres (19.5%). La prueba de aliento indicó fracaso de erradicación de *Helicobacter pylori* en 5 sujetos (6.5%) y erradicación en 72 sujetos (93.5%). Los hallazgos endoscópicos más frecuentes fueron: gastritis erosiva en 24 (31.1%), duodenitis en 19 (24.7%) y esofagitis en 19 (24.7%). Los hallazgos histopatológicos más frecuentes fueron: gastritis crónica en 58 (75.3%), mucosa con cambios inflamatorios mínimos en 11 (14.3%).

Conclusiones: el tratamiento con terapia triple estándar se considera un régimen exitoso: la erradicación de *Helicobacter pylori* fracasó solamente en 6.5% de la población estudiada.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, fracaso, erradicación, infección.

Failure in the eradication of *Helicobacter pylori* with empirical standard triple therapy in a population of Mexico

ABSTRACT

Background: *Helicobacter pylori* infection is recognized as a global problem. More than 50% of the world population is infected with this bacterium. Empirical standard triple therapy currently does not achieve acceptable cure rate in some countries. The aim of the study was to

Jaime Alberto Sánchez-Cuén¹
Vicente Adrián Canizales-Román²
Nidia Maribel León-Sicaireos³
Ana Bertha Irineo-Cabrales⁴
Felipe de Jesús Peraza-Garay⁵
Luis Monroy-Carreón⁶
Gregorio Bernal-Magaña⁷

^{1,4,7} Servicio de Gastroenterología del Hospital Regional ISSSTE, Culiacán, Sinaloa, México. Departamento de posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Sinaloa.

^{2,3,6} Laboratorio de Biología Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Sinaloa.

⁵ Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Hospital Civil de Culiacán. Universidad Autónoma de Sinaloa.

Recibido: 8 julio 2014

Aceptado: 8 octubre 2014

Correspondencia: MC Jaime Alberto Sánchez Cuén

Servicio de Gastroenterología del Hospital Regional ISSSTE

Calzada Heroico Colegio Militar 875 Sur

CP 80000, Culiacán, Sinaloa, México.

sanchezcuen_jaime@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Sánchez-Cuén JA, Canizales-Román VA, León-Sicaireos NM, Irineo-Cabrales AB, Peraza-Garay FJ, Monroy-Carreón L, Bernal-Magaña G. Fracaso en la erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia triple estándar empírica en una población de México. Rev Esp Med Quir 2014;19:415-422.

determine the eradication failure frequency of *Helicobacter pylori* infection with empirical standard triple therapy in a speciality hospital.

Methods: One cohort study was conducted on Sinaloa State workers with organic dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter pylori* infection was diagnosed by culture, patients was treated with standard triple therapy for 14 days. ^{14}C -urea breath test confirmed *Helicobacter pylori* eradication or eradication failure. Was used for statistical analysis the t student and Fisher exact test; was considered a significance of 0.05.

Results: We reviewed 77 subjects; the mean age of the subjects was 52.1 (SD 13.4) years. There were 62 women (80.5%) and 15 man (19.5%). ^{14}C -urea breath test confirmed eradication failure in 5 (6.5 %) patients and eradication in 72 (93.5 %) patients. The most common endoscopic findings were erosive gastritis 24 (31.1 %), duodenitis 19 (24.7 %) and esophagitis in 19 (24.7 %), and the most common histopathological study findings were chronic gastritis 58 (75.3 %) and mucosa with minimal inflammatory changes in 11 (14.3 %).

Conclusion: Treatment with standard triple therapy is considered a successful regimen, provided not only the eradication of *Helicobacter pylori* infection in 6.5% in the study population.

Keywords: *Helicobacter pylori*; failure; eradication; infection.

INTRODUCCIÓN

Marshall y Warren realizaron un estudio, en 1981, en sujetos con úlcera duodenal. Encontraron en los cultivos infección con la bacteria *Helicobacter pylori*. En 1994 la *H. pylori* era generalmente aceptada como la causa de la mayoría de las enfermedades gastroduodenales, incluyendo a la úlcera péptica y al cáncer gástrico.¹ *Helicobacter pylori* es un microorganismo gramnegativo, microaerófilo y de forma espiral su descubrimiento ha revolucionado el campo de la gastroenterología.² La infección por *H. pylori* se reconoce ahora como un problema mundial.³ Aunque más de 50% de la población mundial está infectada con esta bacteria, menos de 2% desarrolla cáncer gástrico,⁴ debido tal vez a la virulencia de la bacteria o al huésped, a factores epidemiológicos como la edad de contagio y la prevalencia de la infección.⁵ En México se reportó una seroprevalencia de la

infección por *H. pylori* de 66%, siendo dicha prevalencia similar en áreas urbanas y rurales.⁶ Después de colonizar la mucosa gástrica humana la *H. pylori* puede permanecer por años e incluso décadas en el humano.⁷

Numerosos estudios han relacionado los factores de virulencia bacteriana y los polimorfismos genéticos a los patrones de la gastritis y el riesgo de la enfermedad péptica, la úlcera gástrica y particularmente el cáncer gástrico.⁸ Se consideran diferentes los factores que pueden contribuir a la inflamación de la mucosa gástrica por la *H. pylori*, como la ureasa, flagelos, adhesinas, superóxido dismutasa, citotoxina vacuolizante (*vacA*) y proteína antigénica (*cagA*).⁹ La expresión de citotoxinas *cagA* y *vacA* se han asociado a la patogenicidad y riesgo del cáncer gástrico.¹⁰ Se ha descrito el genotipo inducido por el contacto con el epitelio (*iceA*) que se expresa

cuando la bacteria toma contacto íntimo con las células epiteliales gástricas.¹¹

La erradicación de la *H. pylori* tiene el potencial de prevenir el cáncer.¹² Con respecto al tratamiento de la infección por *H. pylori* el Consenso de Maastrich IV, en 2012, refiere que en zonas geográficas de baja resistencia a la claritromicina se recomiendan tratamientos que contiene claritromicina, en éste caso la terapia triple estándar con omeprazol, claritromicina y amoxicilina o terapia cuádruple con bismuto como tratamiento empírico. Sin embargo en áreas con alta resistencia a la claritromicina es importante realizar cultivos y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.¹³ Las terapias triples empíricas usadas en la actualidad no logran una tasa de curación $\geq 80\%$ de la infección por *H. pylori* por intención a tratar. Se ha informado que los factores de virulencia de la *H. pylori*, como *cagA*, determinan las tasas de curación. Los individuos infectados con cepas con *cagA* negativas y genotipos *vacAs2* han incrementado de manera significativa el riesgo de fracaso en la erradicación de la infección por la *H. pylori*.¹⁴ Internacionalmente se acepta que un régimen exitoso es el que logra $> 90\%$ de erradicación de la *H. pylori*.¹⁵ El fracaso en la erradicación de la infección por *H. pylori* podría repercutir en un aumento en la frecuencia de la morbilidad y mortalidad de enfermedades del segmento gastroduodenal y en especial el cáncer gástrico por lo que en países con éste problema convendría terapias alternativas al tratamiento empírico con terapia triple estándar. El objetivo de éste estudio fue determinar en nuestro medio la frecuencia del fracaso en la erradicación de infección por *H. pylori* con terapia triple estándar entre servidores públicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se realizó un diseño observacional, longitudinal, descriptivo, prospectivo, una cohorte. El estudio

fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética en investigación del Hospital Regional del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado en Culiacán, ya que no violaba los conceptos de autoría, plagio, conflicto de intereses y el consentimiento informado.

La población estudiada fue un grupo de sujetos con dispepsia orgánica, con enfermedad gastroduodenal e infectados con *H. pylori* confirmada por cultivo, que habían recibido terapia triple estándar empírica con omeprazol (40 mg), claritromicina (500 mg) y amoxicilina (1 g) dos veces al día, vía oral por 14 días en el servicio de gastroenterología de un hospital de especialidades de trabajadores del Estado, en una provincia al Noroeste de México, en el periodo de febrero del 2012 a junio del 2013. A los sujetos se les realizó la prueba de aliento con carbono¹⁴ 6 semanas después del tratamiento para confirmar su erradicación o fracaso de erradicación. Los criterios de inclusión fueron sujetos de ambos géneros, de edades de 18 a 80 años, diagnosticada la infección por *H. pylori* por cultivo bacteriológico de biopsias gástricas, derechohabientes de la Institución, originarios del estado de Sinaloa y firmado el consentimiento informado; los criterios de exclusión fueron sujetos que hayan tenido dos o más tratamientos previos para erradicación de la infección por *H. pylori*; los criterios de eliminación fueron falta de seguimiento de los sujetos para la realización de la prueba de aliento con carbono.¹⁴

Definición operacional de las variables

La variable de interés primario fue el fracaso en la erradicación de la infección por *H. pylori*. Se definió infección por *H. pylori* al cultivo bacteriológico positivo de las biopsias gástricas tomadas en antro (2) por endoscopia digestiva alta.

Se definió falla de erradicación de la infección por *H. pylori* al resultado positivo de la prueba

de aliento con carbono¹⁴ realizada 6 semanas después del tratamiento con omeprazol, claritromicina y amoxicilina sin que el sujeto haya consumido en ese periodo inhibidores de la bomba de protones, antibióticos o sales de bismuto.

Se definió erradicación de la *H. pylori* al resultado negativo de la prueba de aliento con carbono¹⁴ realizada 6 semanas después del tratamiento con omeprazol, claritromicina y amoxicilina sin que el sujeto haya consumido en ese periodo inhibidores de la bomba de protones, antibióticos y sales de bismuto. Así mismo se determinó régimen exitoso a la frecuencia de erradicación $\geq 90\%$ del total de la población estudiada.¹⁵

Identificación de la *Helicobacter pylori*

Prueba de aliento con carbono.¹⁴ Se realizó con el sujeto en ayuno, incluyó la ingesta de una cápsula que contiene 1 mg de urea marcada con $1\mu\text{Ci}$ de carbono¹⁴ ingerida con 20 mL de agua con cuidado de no contactar con las mejillas ni los labios; luego de tres minutos el paciente ingirió 20 mL más de agua. Luego de esperar siete minutos más el paciente sopló con una cañita dentro de un vial con 2.5 mL de líquido colector de aliento, el cual vira del color azul a cristalino al momento que incorpora 2 mmol de CO_2 . Posteriormente se añaden 10 mL de líquido centellador, la mezcla es homogenizada y llevada al contador beta después de una hora. Para la determinación de las desintegraciones por minuto se realizó la cuenta en el contador beta durante cinco minutos de tres viales, uno fue la muestra, otro un patrón y por último un blanco. Se consideró la muestra positiva para infección por *H. pylori* con más de 200 desintegraciones por minuto (dpm), negativa con menos de 50 dpm e indeterminada entre 50 y 200 dpm. La prueba tiene una sensibilidad 96.6% y una especificidad 100%.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra para una proporción fue de 77 sujetos, con una potencia del 80% para detectar una diferencia entre las proporciones hipotética y la alternativa de 0.145 (delta). La proporción de hipótesis nula de 0.345 asumida por la revisión de un estudio en México¹⁶ y bajo la alternativa de 0.20. El estadístico de prueba usado fue la prueba bilateral (dos colas) de Z. La significación estadística de la prueba es 0.05 y la potencia de 0.80. La proporción esperada de pérdidas fue de 10% considerándose una muestra de 85 pacientes. El tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia y por número de sujetos consecutivos.

Diseño estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 16 (SPSS inc., Chicago IL, USA). En estadística descriptiva las variables categóricas se presentaron en porcentajes y las variables cuantitativas con medias y desviación estándar. Se utilizó la t de student para comparación de medias. El estadístico χ^2 y prueba exacta de Fisher para comparar los grupos con respecto a variables categóricas. Los resultados se muestran en cuadros y figuras. Un valor de probabilidad ≤ 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

De 86 sujetos 6 se excluyeron por antecedentes de dos o más tratamientos con omeprazol, claritromicina y amoxicilina para erradicación de la infección por *H. pylori*; así mismo, se eliminaron 3 sujetos por falta de seguimiento y no realizarse prueba de aliento con carbono¹⁴ posterior a la terapia triple estándar (Figura 1). Se revisó a 77 sujetos: 62 (80.5%) mujeres y 15 (19.5%) hombres; la edad promedio fue 52.1 (DE 13.4) años. En la población estudiada tenían antecedentes

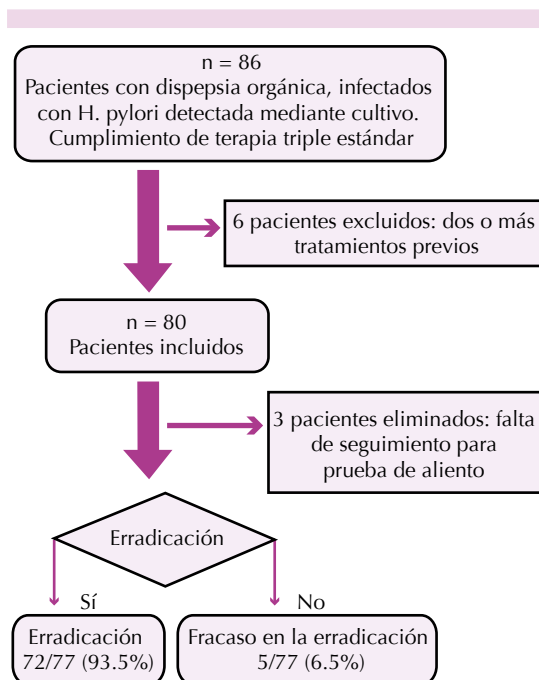


Figura 1. Evaluación de criterios de selección, tratamiento con terapia empírica triple estándar y resultados de erradicación en pacientes con dispepsia orgánica.

de consumir antiinflamatorios no esteroides 16 (20.8%), no consumirlos 61 (79.2%); de fumar 8 (10.3%) y de no fumar 69 (89.7%) sujetos.

Los hallazgos endoscópicos fueron gastritis erosiva en 24 (31.1%), duodenitis en 19 (24.7%), esofagitis en 19 (24.7%), gastritis crónica en 50 (64.9%), hernia hiatal en 12 (15.6%), gastritis crónica atrófica en 6 (7.8%), úlcera duodenal en 5 (6.5%) y úlcera gástrica en 4 (5.2%). Los hallazgos histopatológicos de las mucosas gástricas infectadas por *H. pylori* fueron gastritis crónica 58/77 (75.3%), mucosa con cambios inflamatorios mínimos en 11 (14.3%), gastritis crónica con metaplasia en 4 (5.2%), gastritis crónica atrófica en 3 (3.9%) y la combinación de gastritis crónica atrófica, metaplasia y displasia en 1 (1.3%) (Figura 2).

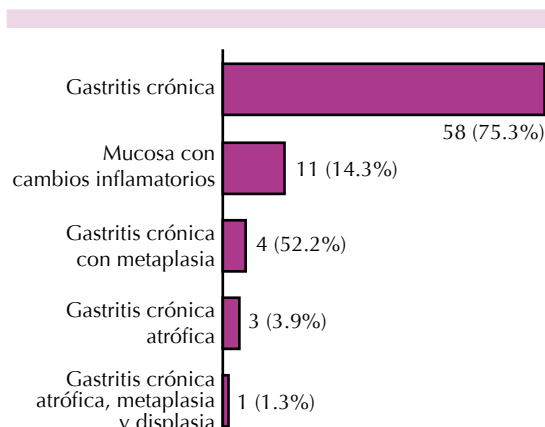


Figura 2. Hallazgos histopatológicos de biopsias gástricas en sujetos con dispepsia orgánica e infección por *H. pylori*.

Después del tratamiento con omeprazol, claritromicina y amoxicilina, la prueba de aliento con carbono¹⁴ resultó positiva (fracaso de la erradicación) en 5 (6.5%) sujetos y negativa (erradicación) en 72 (93.5%) sujetos (Figura 3).

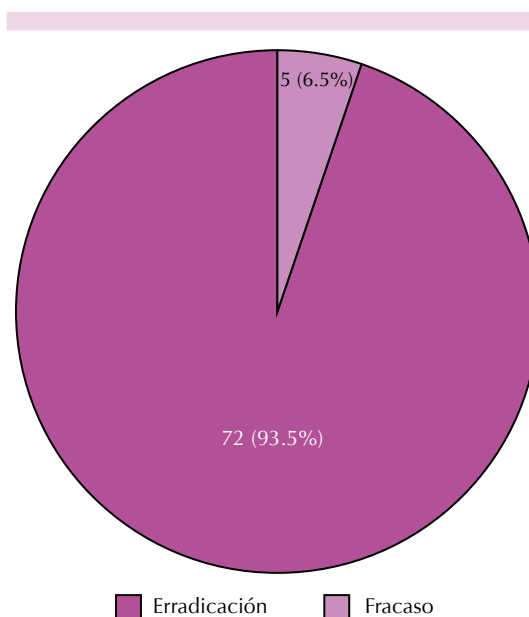


Figura 3. Erradicación de la infección por *H. pylori* con terapia empírica triple estándar.

No hubo diferencia significativa entre el fracaso en la erradicación de la infección por *H. pylori* y la edad, sexo, consumo de antiinflamatorios no esteroides y tabaquismo (Cuadro 1).

DISCUSIÓN

En este estudio el fracaso en la erradicación de la infección por *H. pylori* con tratamiento empírico (terapia triple estándar) fue de 6.5%, lo que demuestra que dicho régimen tuvo una erradicación aceptable en la población estudiada (> 90% de erradicación).

Existe mucha variabilidad en la frecuencia de erradicación de *H. pylori* en diversos países. Un estudio reciente en México mostró fracaso en la erradicación de la infección de *H. pylori* de 34.5% con el tratamiento con terapia tri-

ple; sin embargo, se señalan debilidades en el control de las variables por ser un estudio retrospectivo.¹⁶ Un estudio realizado en 7 países de Latinoamérica (incluyendo a México) reportó tasas de erradicación de la infección por *H. pylori* de 82.2% en un análisis de intensidad a tratar y de 87.1% cuando sólo se consideraron los pacientes que se apegaron al tratamiento; para México la erradicación fue de 77.1%.¹⁷

Estudios realizados en países como Pakistán,¹⁸ Turquía¹⁹ y República de la India²⁰ han mostrado fracaso en la erradicación de *H. pylori* con la terapia triple estándar en 33, 64.4 y 21%, respectivamente; sin embargo, en Croacia²¹ se ha reportado fracaso en la erradicación de *H. pylori* de sólo el 1.8% con la terapia triple estándar (Cuadro 2).

Cuadro 1. Asociación entre variables y fracaso de la erradicación de *H. pylori* en pacientes con dispepsia orgánica tratada con terapia empírica triple estándar

	Erradicación	Fracaso	valor de p*
Edad promedio (años)	51.8 (DE 13.7)	46.2 (DE 5.8)	0.369
Sexo			
Mujeres	58 (93.5%)	4 (6.5%)	0.672
Varones	14 (93.3%)	1 (6.7%)	
Antiinflamatorios			
No	58 (95%)	3 (5%)	0.276
Sí	14 (87.5%)	2 (12.5%)	
Tabaquismo			
No	66 (95.7%)	3 (4.3%)	0.081
Sí (> 1 cigarro al mes)	6 (75%)	2 (25%)	

* Estadísticamente significativo ≤ 0.05

Cuadro 2. Resultados de la terapia empírica triple estándar para la erradicación de *H. pylori* en diferentes países

Autor	País	Año	Fracaso		Erradicación	
			n	%	n	%
González Hueso MS ¹⁶	México	2012	77	34.5	146	65.5
Greenberg ER ¹⁷	México	2011	16	22.9	54	77.1
Yacoob J ¹⁸	Pakistán	2010	30	33	61	67
Songür Y ¹⁹	Turquía	2009	67	64.4	37	35.6
Gopal R ²⁰	India	2013	7	21	27	79
Filipec Kanizaj T ²¹	Croacia	2009	1	1.8	56	98.2
Sánchez Cuén JA	México	2013	5	6.5	72	93.5

Se ha señalado, en el Consenso de Maastricht¹² en 2012, la importancia de realizar cultivos y pruebas de susceptibilidad estándar a los agentes antimicrobianos, en regiones o poblaciones de alta resistencia a la claritromicina, antes de la prescripción del tratamiento de primera línea si se está considerando la triple terapia estándar que la contenga; así mismo, se recomienda evitar tratamientos empíricos. Las tendencias en la resistencia a la claritromicina en áreas geográficas como Europa (a excepción del norte de Europa) van en aumento con 17.6% a 2009 y con una prevalencia mayor a 20% en la mayoría de países de América Central, Occidental y del Sur de Europa. Se ha señalado el problema en la resistencia a antibióticos de primera línea para la infección por *H. pylori* en países de América Latina por lo que el tratamiento empírico se considera inapropiado;²² no obstante, estudios realizados en México han demostrado con ésta estrategia una erradicación por arriba de 70%.

En éste estudio, para confirmar la erradicación de la infección por *H. pylori*, se realizó la prueba de aliento con carbono¹⁴ 6 semanas después del tratamiento, considerándose una excelente prueba para el seguimiento posterior a la terapia de erradicación.^{12,23}

Las limitaciones de éste estudio fueron: la falta de medición de diversas variables relacionadas al tratamiento de erradicación de la infección por *H. pylori* como son: resistencia a antibióticos, acidez gástrica alta, alta carga bacteriana, obesidad y nivel cultural, entre otras, que podrían influir en el fracaso del tratamiento para la erradicación de la infección por *H. pylori*, por lo que sería necesario realizar, en nuestro medio, estudios más robustos como ensayos clínicos con realización de cultivos y pruebas de susceptibilidad a los agentes antimicrobianos. En conclusión, el tratamiento con terapia triple estándar se considera un régimen exitoso ya que sólo hubo fracaso en la erradicación de la

infección por *H. pylori* en 6.5% de la población estudiada.

Agradecimiento

Al apoyo financiero recibido por el Programa de Mejoramiento al Profesorado (PROMEP), así como al personal adscrito al laboratorio de Biología molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Sinaloa y al personal de endoscopia del Hospital Regional ISSSTE, Culiacán.

REFERENCIAS

1. Marshall B. *Helicobacter* connections. *Chem Med Chem* 2006; 1(8):783-802.
2. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-1275.
3. Muhammad JS, Zaidi SF, Sugiyama T. Epidemiological ins and outs of *helicobacter pylori*: a review. *J Pak Med Assoc* 2012; 62(9):955-959.
4. Conteduca V, Sansonno D, Lauletta G, et al. *H. pylori* infection and gastric cancer: state of the art (review). *Int J Oncol* 2013;42(1):5-18.
5. Bosques-Padilla FJ. Third Mexican Consensus on *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72(3):320.
6. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, et al. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis* 1998;178(4):1089-1094.
7. Castillo-Rojas G, Mazari-Hiriart M, Lopez-Vidal Y. *Helicobacter pylori*: focus on *cagA* and *vacA* major virulence factors. *Salud Publica Mex* 2004;46(6):538-548.
8. Wroblewski L, Peek R, Wilson K. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev* 2010;4:713-739.
9. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175-1186.
10. Torres J, Pérez-Pérez GI, Leal-Herrera Y, et al. Infection with *CagA* + *Helicobacter pylori* strains as a possible predictor of risk of gastric carcinoma in México. *Int J Cancer* 1998;78:298-300.
11. Peek RM Jr, Thompson SA, Donahue JP, et al. Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a *Helicobacter pylori* gene, *iceA* that is associated with clinical outcome. *Proc Assoc Am Physicians* 1998;110: 531-544.
12. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, et al. *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric

- cancer: a state-of-the-art critique. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2100-2115.
13. Malfertheiner P, Megraud F, O' Morain CA, et al. European-Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61(5):646-664.
14. Sugimoto M, Yamaoka Y. Virulence factor genotypes of Helicobacter pylori affect cure rates of eradication therapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2009;57:45-46.
15. Graham DY, Fischbach DY. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010;59(8):1143-1153.
16. González-Hueso MS, Rojas-Sánchez A, Rosales-Solís AA, et al. Helicobacter pylori eradication frequency with the conventional triple therapy in adult patients at the Centro Médico Issemym. *Rev Gastroenterol Mex* 2012;77(3):114-118.
17. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for Helicobacter pylori infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet* 2011;378(9790):507-14.
18. Yakoob J, Abid S, Abbas Z, et al. Antibiotic susceptibility patterns of Helicobacter pylori and triple therapy in a high-prevalence area. *Br J Biomed Sci* 2010;67(4):197-201.
19. Songür Y, Senol A, Balkarli A, et al. Triple or quadruple tetracycline-based therapies versus standard triple treatment for Helicobacter pylori treatment. *Am J Med Sci* 2009;338(1):50-53.
20. Gopal R, Elamurugan TP, Kate V, et al. Standard triple versus levofloxacin based regimen for eradication of Helicobacter pylori. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2013;6(4(2):23-27.
21. Filipec Kanizaj T, Katitic M, Skurla B, et al. Helicobacter pylori eradication therapy success regarding different treatment period based on clarithromycin or metronidazole triple-therapy regimens. *Helicobacter* 2009;14(1):29-35.
22. Camargo MC, García A, Riquelme A, et al. The problem of Helicobacter pylori resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America. *Am J Gastroenterol* 2014;109(4):485-95.
23. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1001-1017.