



EFICACIA Y FACTORES DETERMINANTES DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CLARITROMICINA, ESOMEPRAZOL Y AMOXACILINA PARA LA INFECCIÓN POR H. PYLORI

EFFICACY AND DETERMINING FACTORS OF THE RESPONSE TO TREATMENT WITH CLARITHROMYCIN, ESOMEPRAZOL AND AMOXACYLIN FOR H. PYLORI INFECTION

Yepes-Barreto Ismael de Jesús¹

Osorio-Marín Claudia²

Múnera-Contreras María Nicol²

Correspondencias: ismayep@yahoo.com

Recibido para evaluación: marzo-23-2016. Aceptado para publicación: octubre-25- 2016.

RESUMEN

Introducción: el *Helicobacter pylori* (H. pylori) es una bacteria gram negativa y es considerado como el principal agente etiológico de diversas patologías gastrointestinales como gastritis, úlceras pépticas, cáncer gástrico y linfoma MALT. Las guías de la Asociación Colombiana de Gastroenterología para el diagnóstico y tratamiento del H. pylori recomiendan el uso de la triple terapia estándar con claritromicina, amoxicilina y un inhibidor de la bomba de protones como la terapia de primera línea cuando la resistencia a la claritromicina es inferior al 15%.

Objetivo: determinar la eficacia del tratamiento con claritromicina, amoxicilina y esomeprazol, durante diez días para el tratamiento de la infección por H. pylori e identificar factores asociados a la respuesta del tratamiento.

Materiales y métodos: se estudiaron pacientes remitidos para esofagogastroduodenoscopia, que consultaron los centros Soluciones Integrales en Gastroenterología/Hepatología y a la Clínica Crecer en Cartagena - Colombia, en el período comprendido entre marzo de 2013 y agosto de 2015. Se ordenó evitar consumo de inhibidores de bomba de protones y antibióticos entre 15-30 días previos a la realización del procedimiento endoscópico; en biopsia gástrica previa se demostró la presencia de H.pylori. Se administró el tratamiento indicado por 10 días, por lo que se realizó un seguimiento diario de los medicamentos y, después de 30 días, se realizó estudio endoscópico de control.

Resultados: 190 pacientes fueron incluidos en el estudio. 67 fueron excluidos por no presentar el diario de medicamentos en la cita de control para confirmar la adherencia al tratamiento, y otros 83 por diversas razones. 50 de ellos fueron estudiados, se observó mejoría en 32 (64%), mientras que 18 pacientes no mostraron mejoría alguna.

1 Médico. Especialista en Gastroenterología y Endoscopia. Docente. Departamento de Investigaciones. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

2 Estudiante. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

Ninguno de los factores valorados fue estadísticamente significativo con respecto al resultado terapéutico.

Conclusión: la eficacia estimada fue 60%; y ninguno de los factores evaluados fue significativamente asociado a la respuesta al tratamiento. **Rev.cienc.biomed. 2016;7(2)258-264.**

PALABRAS CLAVE

Infección por *Helicobacter*; Gastroenterología; Endoscopia del sistema digestivo.

SUMMARY

Introduction: *Helicobacter pylori* is a gram-negative bacteria. It is considered as the main etiological agent of several gastrointestinal pathologies such as gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer and MALT lymphoma. The guidelines of the Colombian Association of Gastroenterology for the diagnosis and treatment of *H. pylori* recommend the use of standard triple therapy with clarithromycin, amoxicillin and a proton pump inhibitor as the first line therapy when resistance to clarithromycin is less than 15 %.

Objective: to determine the efficacy of clarithromycin, amoxicillin and esomeprazole during ten days in the treatment by *H. pylori* infection in order to identify factors associated with treatment response.

Materials and methods: patients who were candidates for an esophagogastroduodenoscopy (Gastropack SAS) and who consulted Comprehensive Solutions in Gastroenterology and Hepatology, and the Clinica Crecer in Cartagena in the period between March 1 2013 and August 30 2015. It was ordered to avoid consumption of proton pump inhibitors and antibiotics between 15-30 days prior to performing the endoscopic procedure; the presence of *H. pylori* was demonstrated in previous gastric biopsy. The indicated treatment was administered for 10 days, so a daily follow-up of the drugs was performed and, after 30 days, an endoscopic control study was carried out.

Results: 190 patients were included in this study. 67 of them were excluded because they did not present the drug diary at the control appointment to confirm adherence to treatment, and another 83 for various reasons. Also, 50 of them were studied; improvement was observed in 32 (64%), while 18 patient showed no improvement at all.

Conclusion: the estimated efficacy was 60%. None of the factors evaluated was significantly associated with response to treatment. **Rev.cienc.biomed. 2016;7(2):258-264.**

KEYWORDS

Helicobacter infections; Gastroenterology; Endoscopy digestive system.

INTRODUCCIÓN

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una bacteria gram negativa, considerado como el principal agente etiológico de diversas patologías gastrointestinales como gastritis, úlceras pépticas, cáncer gástrico y linfoma MALT. La infección por *H. pylori* tiene prevalencia mundial del 30-40%, sin embargo, en países en vía de desarrollo puede alcanzar hasta 70 - 80% (1). La prevalencia general es alta en los países en vías de desarrollo, y dentro de un mismo país puede haber amplia variación de acuerdo a características poblacionales (2).

En Colombia la prevalencia de la infección por *H. pylori* se estima en un 80%, no obstante, se han observado variaciones

en diferentes regiones geográficas: Tunja 99.1%, Manizales 85.5%, Medellín 77.2%, Pasto 41.7%, Costa Atlántica 65.4%, región Andina 69.5% y Valledupar 83.6% (3,4).

Las guías de la Sociedad Colombiana de Gastroenterología para el diagnóstico y tratamiento del *H. pylori* recomiendan el uso de la triple terapia, claritromicina, amoxicilina y un inhibidor de la bomba de protones como tratamiento de primera línea cuando la resistencia a la claritromicina es inferior al 15% (5). Pese a ello, la adopción de estos lineamientos es difícil en la práctica clínica, puesto que no se dispone de estudios de resistencia antibiótica específica para muchas regiones, incluyendo la ciudad en la que se realizó este estudio. La resistencia en Latinoamérica a la claritromicina se ubica

entre el 2-31%. En Colombia se estima que entre el 7-31% de las cepas son resistentes a dicho antibiótico (6).

Por otra parte, en la efectividad del tratamiento influyen factores como el nivel educativo, la accesibilidad a los medicamentos y la adherencia al mismo (7,8). En ese sentido, se recomienda un tiempo mínimo entre dos y cuatro semanas para la suspensión de antibióticos y de inhibidores de bomba de protones, antes de realizar pruebas diagnósticas de seguimiento y evitar los falsos negativos, pero, esta práctica no se realiza de forma sistemática en Colombia, provocando la sobrestimación de la efectividad del tratamiento triconjugado en la infección activa. El objetivo del estudio fue determinar la eficacia del tratamiento con claritromicina, amoxicilina y esomeprazol durante diez días para el tratamiento de la infección por *H. pylori* e identificar factores asociados en la respuesta al tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se involucraron pacientes remitidos a las instituciones de atención en salud: Soluciones Integrales en Gastroenterología/Hepatology y a la Clínica Crecer en Cartagena - Colombia, en el período comprendido entre marzo de 2013 y agosto de 2015 para realizar una esofagogastroduodenoscopia. A todos los pacientes se les ordenó suspender el uso del inhibidor de bomba de protones y de antibióticos, 15 o 30 días antes de la realización del procedimiento endoscópico. Los que cumplieron dicha anotación y tenían diagnóstico previo y confirmado de infección por *H. pylori* en una biopsia gástrica, se seleccionaron para participar y fueron incluidos en el estudio.

El protocolo fue diseñado siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki y de la Resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado previo a su inclusión.

Los pacientes seleccionados recibieron prescripción combinada de claritromicina (500 mg cada 12 horas), amoxicilina (1000 mg cada 12 horas) y esomeprazol (40 mg

cada 12 horas) durante 10 días. Al momento de la inclusión se entregó un diario de medicamentos donde los pacientes debían registrar fecha y número de dosis recibidas cada día durante el curso del tratamiento, para valorar la adherencia al esquema recomendado. Uno de los investigadores contactó telefónicamente a los participantes para confirmar la correcta realización del tratamiento: diario de medicamentos, asistencia a la endoscopia, test del aliento y biopsia de control posterior a la terapéutica dentro de los plazos establecidos.

Aquellos pacientes que no presentaron el diario de medicamentos para verificar la adherencia al esquema, los que no se realizaron las pruebas diagnósticas para confirmar la efectividad del tratamiento o lo hicieron antes de los treinta días después de finalizar los medicamentos, así como aquellos con resultados ausentes o incompletos, alérgicos a la penicilina, o los no contactados fueron excluidos del estudio.

Los datos se analizaron aplicando medidas de tendencia central. Las variables categóricas con números absolutos y porcentajes. Se aplicó la prueba de Chi² y T-student para la comparación entre grupos de variables categóricas y numéricas, respectivamente. El nivel de significación estadística se fijó con una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Ciento noventa pacientes fueron incluidos en el estudio. De ellos, 67 (35.3%) fueron excluidos por no presentar el diario de medicamentos y otros 73 (38.4%) por diversas razones (Figura N° 1).

Se consideraron para el estudio, 50 (26.3%) pacientes. La muestra estuvo constituida por sujetos de todos los estratos socioeconómicos, régimen de salud y niveles educativos. 54% de estos poseían estudios de nivel tecnológico, universitario o de posgrado. La indicación más frecuente fue dispepsia refractaria al tratamiento habitual, seguida de duodenitis erosiva. 7 (14.0%) pacientes tenían antecedentes familiares de cáncer gástrico. Las características de los pacientes se pueden observar en la Tabla N° 1.

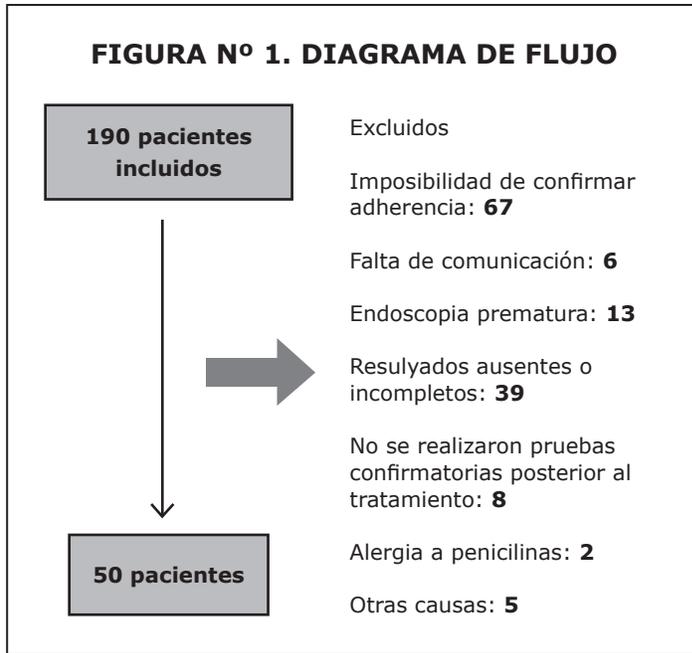


TABLA N° 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES VARIABLES CATEGÓRICAS N (%)

Variable	Respuesta al tratamiento		
	Sí n=32	No n=18	P
Sexo femenino	21 (65.6)	15 (83.3)	0.1
Régimen de salud			
Subsidiado	12 (37.5)	10 (55.6)	0.2
Contributivo	3 (9.4)	3 (16.7)	
Prepagada	17 (53.1)	5 (27.8)	
Nivel educativo			
Ninguno	2 (6.3)	0 (0)	0.7
Primaria	5 (15.6)	2 (11.1)	
Bachillerato	9 (28.1)	5 (27.8)	
Tecnológico	6 (18.8)	4 (22.2)	
Universitario	6 (18.8)	6 (33.3)	
Posgrado	4 (12.5)	1 (5.6)	
Antecedentes familiares de cáncer gástrico	5 (15.6)	2 (11.1)	0.6
Indicación de la erradicación			
Dispepsia	23 (72)	15 (80)	0.3
Gastrodoudenitis erosiva	7 (22)	2 (10)	
Tratamientos previos al H. pylori	5 (16.1)	3 (17.6)	0.8

La respuesta satisfactoria al tratamiento triconjugado durante 10 días fue de 64%. Ninguno de los factores considerados en el estudio se relacionó con la respuesta a la terapéutica (Tabla N° 2).

TABLA N° 2. ANÁLISIS DE FACTORES ASOCIADOS AL ÉXITO TERAPÉUTICO

Variabes	OR IC 95%	P
Sexo femenino	1.2 (0.9 – 1.7)	0.1
Régimen de salud		
Subsidiado	1.4 (0.8 – 2.7)	0.2
Indicación de la erradicación		
Dispepsia	0.8 (0.4- 1.6)	0.3
Tratamientos previos para el H. pylori	1.0 (0.2 – 4.0)	0.8

DISCUSIÓN

Solamente el 64% de los pacientes respondieron favorablemente al tratamiento triconjugado aplicado durante 10 días en la pequeña muestra de pacientes estudiados. Este nivel de respuesta al tratamiento es considerado subóptimo frente a otros esquemas actualmente recomendados en los que se espera alcanzar respuesta favorable superior al 80% (9-17).

Los regímenes que incluyen un inhibidor de bomba de protones, claritromicina y metronidazol o amoxicilina son los más utilizados como tratamientos de primera línea en la región (5). Sin embargo, estos esquemas han perdido eficacia a medida que han aparecido cepas resistentes a uno o a varios antibióticos (6,18).

La resistencia del H. pylori a la claritromicina reportada en Colombia se señala entre 2-31% (3,4). Aunque no hay datos en la ciudad del estudio sobre la sensibilidad *in vitro* del H. pylori a la claritromicina es posible que actualmente los niveles de

resistencia sean superiores al 15%, lo que se ha asociado con la pérdida de efectividad al tratamiento. Algunas guías desaconsejan la utilización de claritromicina sin pruebas de susceptibilidad antibiótica, cuando la prevalencia de resistencia a claritromicina es superior a este umbral (17). De hecho, una revisión extensa de la literatura sobre la resistencia a la claritromicina en Latinoamérica desaconseja el uso empírico de este antibiótico en Colombia y Perú por la alta resistencia reportada del H. pylori a este antibiótico (6).

La infección por H. pylori está asociada con diferentes patologías serias de carácter benigno y maligno como la dispepsia refractaria al tratamiento, la úlcera péptica, el linfoma y el cáncer gástrico; su erradicación se ha relacionado con una disminución del riesgo para presentarlas (19-21). La pérdida de eficacia de los tratamientos antibióticos se ha convertido en preocupación creciente, sobre todo en Latinoamérica, donde el cáncer gástrico es una de las neoplasias con índices altos de mortalidad (22,23).

La guía de práctica para el diagnóstico y tratamiento del H. pylori de la Asociación Colombiana de Gastroenterología recomienda la terapia triple estándar como tratamiento de primera línea (inhibidor de bomba de protones y amoxicilina combinados con claritromicina o metronidazol) durante 14 días, salvo cuando la resistencia a claritromicina sea $\geq 15\%$, en cuyo caso aconsejan la terapia cuádruple con bismuto o triple con levofloxacino (5). Sin embargo, la aplicación de este lineamiento en la práctica no es sencillo porque no se cuenta con información precisa sobre la susceptibilidad antibiótica del H. pylori en este medio, que permitan adherirse fielmente a estas recomendaciones. En cualquier caso, se aconseja asumir una elevada resistencia a la claritromicina como tratamiento de primera línea, teniendo en cuenta el elevado fallo terapéutico observado en esta investigación, lo cual ha sido también reportado en otros estudios realizados en Colombia y que han utilizado esquemas antibióticos que incluyen este fármaco (6).

La duración recomendada en Colombia de la terapia triple es de 14 días (5). Un

metaanálisis que evaluó la eficacia y seguridad de los esquemas de 7, 10 y 14 días encontró un incremento de la efectividad de entre 10 y 44% cuando los pacientes recibieron tratamientos triconjugados durante dos semanas (24). El esquema utilizado en esta investigación tuvo una duración de 10 días debido a que la inclusión de los pacientes empezó aproximadamente dos años antes de la publicación de las guías colombianas. Pese a ello, las tasas de respuesta a los tratamientos triconjugados durante 10 días también fueron elevadas, cercanas al 80% con buen perfil de seguridad (9-17). Este hecho, en todo caso, ha ocasionado que se haya subestimado la efectividad real del esquema.

Una limitación importante del presente estudio fue el elevado número de pacientes excluidos durante el seguimiento por los estrictos criterios de inclusión. Sesenta y siete pacientes, de los 140 excluidos, no aportaron el diario de medicamentos para confirmar la adherencia al esquema reduciendo la muestra de forma significativa. Aunque la claritromicina se encuentra dentro del plan de beneficios, su dispensación solamente está autorizada para el tratamiento de la neumonía y no para el tratamiento de la infección por H. pylori, no obstante se diligenciaron los formatos para la realización de los comité técnico-científicos para su aprobación por parte del asegurador, es posible que su exclusión con esta indicación en el Plan Obligatorio de Salud haya dificultado el acceso y disminuido el número de pacientes que recibieron finalmente el tratamiento. Sin embargo, el hecho de que los 50 pacientes incluidos recibieran el esquema completo y en las dosis correctas permitió controlar el impacto que la administración inadecuada de los medicamentos hubiera podido provocar sobre los resultados, y evaluar de forma más precisa la respuesta al esquema antibiótico utilizado.

Adicionalmente, 83 pacientes se excluyeron porque no se realizaron la endoscopia de control, por un tiempo entre la finalización del tratamiento y la realización de la prueba confirmatoria demasiado corto o por no encontrarse los resultados de la biopsia o del test del aliento de control dentro de las historias clínicas. Estos resultados reflejan

la dificultad para realizar un seguimiento adecuado de la infección por *H. pylori* y de su susceptibilidad antibiótica por la ausencia de protocolos establecidos al interior de los servicios de gastroenterología y endoscopia que permitan monitorizar correctamente la efectividad de los tratamientos.

Además de la resistencia antibiótica, otros factores pueden afectar una erradicación exitosa del microorganismo como el tabaquismo, la adherencia y algunas variaciones genéticas del huésped. El tabaquismo incrementa dos veces el riesgo de fallo de tratamiento (25) y la adherencia está inversamente relacionada con el éxito terapéutico (7,8). Desafortunadamente, este tipo de diseño no permitió determinar el papel de la adherencia en el fallo terapéutico porque todos los pacientes no cumplieron con las recomendaciones del esquema.

Los portadores de alelos que codifican algunas isoenzimas del citocromo P450 2C19 están asociados con un incremento del metabolismo de los inhibidores de bomba de protones disminuyendo su efecto farmacológico, estos genotipos son frecuentes en Latinoamérica y también pueden haber influido sobre las bajas tasas de respuesta observadas (26, 27).

A lo largo de esta investigación no se encontró una asociación significativa entre el sexo, el nivel educativo, el régimen de salud o el antecedente de tratamientos previos con la erradicación del *H. pylori*.

Indiscutiblemente, el pequeño tamaño de la muestra disminuyó la capacidad de este estudio para encontrar estas asociaciones. También es factible que exista una relación entre el nivel educativo, el régimen de salud y la no adherencia al tratamiento y que gran parte de los pacientes con nivel educativo y régimen subsidiado bajo hayan sido excluidos dificultando encontrar una relación entre estas variables y el éxito terapéutico. Los sistemas de vigilancia de resistencia antibiótica para *H. pylori* han demostrado ser de gran utilidad para los clínicos en la elección del tratamiento antibiótico empírico en otros países (28,29).

La variabilidad de la susceptibilidad de este microorganismo a lo largo de los diferentes países latinoamericanos, e incluso dentro del mismo territorio nacional, apoya la implementación de este tipo de sistemas de información que permiten realizar tratamientos más eficaces y un mejor control de la infección en la población.

CONCLUSIÓN

La eficacia determinada fue del 60% y ninguno de los factores evaluados estuvo significativamente asociado a la respuesta al tratamiento.

CONFLICTO DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: recursos propios de los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van-der-Merwe S, Vaz-Coelho LG, et al. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis.* 2011;20(3):299-304.
2. Martínez JD, Henao S, Lizarazo JI. Resistencia antibiótica del Helicobacter pylori en América Latina y el Caribe. *Rev Col Gastroenterol.* 2014;29(3):217-26.
3. Bravo LE, Cortes A, Carrascal E, Jaramillo R, García LS, Bravo PE. et al. Helicobacter pylori: patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. *Colombia médica.* 2003;34(3):124-31.
4. De-Armas-Daza L. Prevalencia de Helicobacter pylori según el resultado de la prueba de ureasa rápida y su asociación con alteraciones de la mucosa gástrica en pacientes que asistieron a realizarse endoscopia en cuatro consultorios médicos de Valledupar durante el año 2007: Universidad Nacional de Colombia; 2011. <http://www.bdigital.unal.edu.co/7012/1/597673.2011.pdf>
5. Otero W, Otero LP, Vallejo MT, Torres-Amaya M, Pardo R, Sabbagh L. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por Helicobacter pylori en adultos. *Rev Col Gastroenterol.* 2015;30:45-52.

6. Camargo MC, Garcia A, Riquelme A, Otero W, Camargo CA, Hernández-García T, Candia R, et al. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(4):485-95.
7. Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, McConnell JB. Management of *Helicobacter pylori* eradication--the influence of structured counselling and follow-up. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53(2):163-71.
8. Zullo A, De-Francesco V, Hassan C. Predicting *Helicobacter pylori* eradication: how to teach an old dog new tricks. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(4):259-61.
9. Harb AH, Chalhoub JM, Abou Mrad R, Sharara AI. Systematic review and meta-analysis: full- vs. half-dose anti-microbials in clarithromycin-based regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(2):131-41.
10. Bago J, Galovic A, Belosic Halle Z, Bilic A, Bevanda M, Bago P. Comparison of the efficacy of 250 mg and 500 mg clarithromycin used with lansoprazole and amoxicillin in eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Wien Klin Wochenschr*. 2004;116(14):495-99.
11. Asaka M, Sugiyama T, Kato M, Satoh K, Kuwayama H, Fukuda Y, Fujioka T, et al. A multicenter, double-blind study on triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese peptic ulcer patients. *Helicobacter*. 2001;6(3):254-61.
12. Bigard MA, Delchier JC, Riachi G, Thibault P, Barthelemy P. One-week triple therapy using omeprazole, amoxicillin and clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia: influence of dosage of omeprazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(4):383-8.
13. Hassan C, De Francesco V, Zullo A, Scaccianoce G, Piglionica D, Ierardi E, Panella C, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: improving the cost of pharmacotherapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(6):641-6.
14. Ellenrieder V, Fensterer H, Waurick M, Adler G, Glasbrenner B. Influence of clarithromycin dosage on pantoprazole combined triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(7):613-8.
15. Choi IJ, Jung HC, Choi KW, Kim JH, Ahn DS, Yang US, Rew JS, et al. Efficacy of low-dose clarithromycin triple therapy and tinidazole-containing triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(1):145-51.
16. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1808-25.
17. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646-64.
18. Wang B, Lv ZF, Wang YH, Wang H, Liu XQ, Xie Y, Zhou XJ. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14973-85.
19. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;18(4):CD003840.
20. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, Andriani A, De Francesco V, Ierardi E, Tomao S, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(2):105-10.
21. Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, Pan KF, Liu WD, et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(6):488-92.
22. Bravo LE, Garcia LS, Collazos PA. Cancer survival in Cali, Colombia: A population-based study, 1995-2004. *Colomb Med*. 2014;45(3):110-16.
23. Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Malvezzi M, Levi F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from major cancers in the Americas: 1980-2010. *Ann Oncol*. 2014;25(9):1843-53.
24. Gong Y, Li Y, Sun Q. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori*: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):6530-43.
25. Suzuki T, Matsuo K, Ito H, Sawaki A, Hirose K, Wakai K, Sato S, et al. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Med*. 2006;119(3):217-24.
26. Isaza C, Henao J, Martínez JH, Sepulveda Arias JC, Beltrán L. Phenotype-genotype analysis of CYP2C19 in Colombian mestizo individuals. *BMC Clin Pharmacol*. 2007;7:6.
27. Bravo-Villalta HV, Yamamoto K, Nakamura K, Baya A, Okada Y, Horiuchi R. Genetic polymorphism of CYP2C9 and CYP2C19 in a Bolivian population: an investigative and comparative study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(3):179-84.
28. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, López-Brea M, Hirschl AM, Andersen LP, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013;62(1):34-42.
29. Tveit AH, Bruce MG, Bruden DL, Morris J, Reasonover A, Hurlburt DA, Hennessy TW, et al. Alaska sentinel surveillance study of *Helicobacter pylori* isolates from Alaska Native persons from 2000 to 2008. *J Clin Microbiol*. 2011;49(10):3638-43.