

## **Citrato de Ranitidina Bismuto con Claritromicina y Amoxicilina vs Terapia Triple con inhibidores de la Bomba de Protones: Omeprazol o Lansoprazol en el tratamiento de la infección por Helicobacter Pylori**

*JC González<sup>1,2</sup>, C Louis<sup>1,3</sup> y P Salazar<sup>1</sup>.*

1. Médico Gastroenterólogo. Profesor Asistente, Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario de Caracas.
2. Médico Gastroenterólogo. Clínica El Avila. Caracas.
3. Médico Gastroenterólogo. Hospital de Clínicas Caracas.

### **RESUMEN**

El objetivo de nuestro trabajo es investigar la eficacia de 2 semanas de tratamiento triple con Amoxicilina, Claritromicina, y Citrato de Ranitidina Bismuto (CRB) u Omeprazol o Lansoprazol en la erradicación de la infección por Helicobacter pylori (Hp) en pacientes con enfermedad úlcero-péptica. Se incluyeron 152 pacientes consecutivos con enfermedad úlcero-péptica, cuya infección por Hp fue confirmada por histología, fueron distribuidos al azar para recibir CRB 400 mg bid (grupo A) u Omeprazol 20 mg bid (grupo B) o Lansoprazol 30 mg bid (grupo C) en combinación con Claritromicina 500 mg bid y Amoxicilina 500 mg tid por 2 semanas. El Hp fue erradicado en el 50%, 73% y 84% de los pacientes del grupo A, B y C respectivamente. La diferencia fue estadísticamente significativa para una menor erradicación en el grupo A ( $p < 0,01$ ). En el grupo C se produjo el más rápido alivio de los síntomas (6 días) ( $P < 0,05$  contra el grupo B y A). Los efectos adversos fueron vistos en 21, 13 y 19 pacientes de los grupos A, B y C. No se encontró significación estadística en ninguno de los grupos en relación a los efectos adversos. Se concluye, que la erradicación del Hp fue significativamente menor en el esquema de tratamiento CRB+Cl+Am por 14 días comparado con L+Cl+Am. La combinación L+Cl+Am fue más efectiva en el alivio de los síntomas que el esquema CRB+Cl+Am.

**Palabras Claves:** Helicobacter pylori, Triple terapia, Citrato de ranitidina bismuto, Lansoprazol.

### **ABSTRACT**

The purpose of this study is to investigate the efficacy of 2-week triple therapy with amoxicillin, clarithromycin, and ranitidine bismuth citrate (RBC) or omeprazole or lansoprazole in curing Helicobacter pylori (Hp) infection in patients with peptic ulcer disease. The study included 152 consecutive patients with peptic disease, in whom Hp infection was confirmed by histology, were randomly assigned to a 2-week treatment with either 400 mg bid RBC (A group) or 20 mg bid Omeprazole (B group), or 30 mg bid Lansoprazole (C group) in combination with 500 mg bid clarithromycin and 500 mg tid amoxicillin. Eradication of Hp was successful in 50% of the patients in the A group,

and 73% of the patients in the B group, and 84% of the patients in the C group. The difference was significant for a low percentage of eradication in A group ( $p < 0,01$ ). In C group was the fastest relief of the symptoms (6 days) ( $p < 0,05$ ) Adverse effects were seen in 21 patient in A group, 13 patients in B group, and 19 patients in C group. The difference was not significant. We concluded that eradication of Hp was significant in 2-week treatment with CRB+Cl+Am compared with L+Cl+Am. The combination L+Cl+Am were more effective in relief of the symptoms than CRB+Cl+Am.

**Key Words:** Helicobacter pylori, Triple therapy, Ranitidine bismuth citrate, Lanzoprazole.

## INTRODUCCIÓN

La infección por Helicobacter pylori (Hp) es una de las infecciones más difundidas entre la población mundial. Se estima que afecta aproximadamente a un 50% ó más de la población adulta de muchos países<sup>(1)</sup> y que en algunas áreas puede ser mayor del 80%<sup>(2)</sup>.

En Venezuela, la infección por Hp se ha detectado en el 95-100% de las úlceras duodenales, y en un 70-80% de las úlceras gástricas en investigaciones realizadas en Caracas<sup>(3)</sup>. Además, en la región andina se reportan altas tasas de mortalidad para cáncer gástrico, el Hp tiene una prevalencia general que oscila entre el 90-96%<sup>(4,6)</sup>.

Se recomienda tratar la infección por Hp asociada a enfermedad úlcero-péptica ya que su erradicación conduce a resolución de la inflamación gástrica, acelera la cicatrización de las úlceras, previene la recurrencia y cambia la historia natural de úlceras complicadas<sup>(7-12)</sup>. Se discute todavía el papel que pueda tener el Hp en la dispepsia no ulcerosa (DNU), pero las observaciones preliminares apuntan a que la erradicación del Hp cambia la historia natural de la DNU asociada al Hp<sup>(13,14)</sup>.

De todo esto, se deduce el interés incrementado, de buscar una terapia altamente efectiva, segura, corta, y con pocos efectos indeseados para el tratamiento de pacientes con problemas gastroduodenales que requieran tratamiento para erradicar el Hp.

El objetivo de nuestro trabajo es investigar la eficacia de 2 semanas de tratamiento triple con Amoxicilina (Am), Claritromicina (Cl), y Citrato de Ranitidina Bismuto (CRB) u Omeprazol (O) o Lansoprazol (L) en la erradicación de la infección por Hp en pacientes con enfermedad úlcero-péptica.

## PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se realizó con pacientes ambulatorios que acudieron a la consulta externa de gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas (HUC), Clínica El Avila (CA) y Hospital de Clínicas Caracas (HCC) desde Enero de 1999 a Octubre de 1999, con previo consentimiento de los mismos una vez informado ante ellos los fines de la investigación, riesgos y beneficios de los procedimientos.

Los criterios de inclusión fueron: 1) Pacientes con síntomas digestivos; 2) Pacientes con diagnóstico endoscópico de enfermedad úlcero-péptica; 3) Pacientes con infección por Hp sin haber recibido nunca terapia para erradicación de Hp.

Los criterios de exclusión fueron: 1) Pacientes sin síntomas digestivos; 2) Pacientes con endoscopia digestiva normal; 3) Pacientes sin presencia de Hp; 4) Pacientes con ingesta previa de antibióticos, sales de bismuto, AINES, inhibidores de la bomba de protones o antihistamínicos ( $H_2$ ) 2 meses antes de ingresar al estudio; 5) Pacientes con cirugía gástrica; 6) Pacientes que hayan recibido en algún momento terapia para erradicación de Hp; 7) Malignidad; 8) Embarazo o lactancia; 9) Insuficiencia hepática, cardíaca o renal; 10) Alergia a medicamentos usados en el estudio; 11) Hallazgo de cáncer gástrico en la endoscopia; 12) Pacientes que tuvieran que ingerir antibióticos por cualquier otra causa antes de la endoscopia control.

Se evaluaron 377 pacientes consecutivos, con sintomatología digestiva que acudieron a la consulta externa de gastroenterología del HUC, CA y HCC desde Enero de 1999 a Octubre de 1999. Se les realizó:

- 1) Historia clínica determinando la presencia de síntomas sugestivos de enfermedad úlcero-péptica tales como, náuseas, vómitos, pirosis, dolor abdominal en epigastrio tipo urente, llenura post-prandial, eructos e hipo.
- 2) Endoscopia digestiva superior con video-endoscopio con el objetivo de diagnosticar la presencia de lesiones gástricas relacionadas con enfermedad péptica: Gastritis, duodenitis, úlcera gástrica o úlcera duodenal. Se tomaron 8 biopsias, de las cuales 4 fueron en antro y 4 en cuerpo gástrico distribuidas en cuadrantes, en el caso de que hubiere úlcera gástrica también se tomaron biopsias de los bordes de la úlcera para investigar malignidad. Las muestras se fijaron en formol y se destinaron para estudio histológico con coloración de hematoxilina eosina, para precisar las características histológicas de la lesión, y la coloración de Giemsa para evidenciar la presencia de infección por *Helicobacter pylori*. El examen de las muestras fue realizado por un médico anatomopatólogo con experiencia en la identificación de la bacteria.

Con el fin de reducir la heterogeneidad de la población en estudio excluimos 225 pacientes. Los criterios de exclusión fueron: Pacientes con endoscopia digestiva superior normal (N=15), pacientes sin presencia de Hp (N=120), pacientes con ingesta previa de antibióticos, sales de bismuto, AINES, inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores ( $H_2$ ), 2 meses antes de ingresar al estudio (N=60); embarazo (N=2); insuficiencia renal (N=8); pacientes con terapia previa de erradicación (N=20). En tal sentido fueron seleccionados 152 pacientes a quienes se les distribuyó aleatoriamente en 3 grupos:

- **GRUPO A:** Recibió Citrato de ranitidina bismuto 400 mg BID, Amoxicilina 500 mg TID y Claritromicina 500 mg BID, VO por 14 días, y luego Ranitidina 150 mg BID hasta completar 1 mes.
- **GRUPO B:** Igual antibioticoterapia y Omeprazol 40 mg diarios por 1 mes.
- **GRUPO C:** Igual antibioticoterapia y Lansoprazol 60 mg diarios por 1 mes.

Un mes después de finalizar el tratamiento antisecretor, se realizó nueva endoscopia digestiva superior con toma de biopsia en antro y cuerpo en 4 cuadrantes con el fin de evaluar curación de enfermedad úlcero-péptica y erradicación de infección por Hp.

Los pacientes que ingresaron al estudio fueron instruidos sobre los conceptos básicos del Hp, se les entregó información escrita de cómo ingerir los medicamentos, se les educó sobre los potenciales efectos secundarios y de la importancia de cumplir el tratamiento en su totalidad<sup>(15)</sup>.

La severidad de los efectos secundarios se evaluó de acuerdo al propio juicio de los pacientes en 2 categorías: leve y severa. Leve, si no causó ningún efecto o tan ligero que no interfirió con las actividades cotidianas. Severo si los efectos produjeron trastornos de la actividad diaria, impedimento para realizarla o abandono del tratamiento.

La erradicación fue definida como la ausencia de Hp en las muestras tomadas para la histología de antro y cuerpo gástrico al finalizar la terapia.

Todos los datos de identificación, demográficos, clínicos, hallazgos endoscópicos, histopatológicos, tipo de tratamiento, cumplimiento del mismo, permanencia o desaparición de la sintomatología post-tratamiento, presencia de efectos adversos tales como: náuseas, vómitos, cefalea, dolor abdominal, sabor amargo en la boca, se registraron en un formulario diseñado al efecto.

Los datos de las variables continuas se analizaron mediante Análisis de Varianza; en caso de significación estadística, se realizó una prueba de "t" de Student para encontrar en quienes era la diferencia. Los datos de las variables discretas se analizaron mediante la prueba de Chi Cuadrado con corrección de Yates.

## **RESULTADOS**

Las características iniciales de la población son detalladas en la [Tabla 1](#). Todos los pacientes completaron el estudio. La sintomatología más frecuente de los 152 pacientes fue: acidez, epigastralgia, pirosis, náuseas, vómitos y llenura post-prandial ([Tabla 2](#)).

La media de días para alivio de los síntomas en el grupo A fue de 12 días, y ello da una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo B (9 días) y del grupo C (6 días) ( $p < 0,05$ ), con diferencia significativa entre el grupo B y C ( $p < 0,05$ ).

En conclusión, en el grupo C se produjo el más rápido alivio de los síntomas ( $p < 0,05$  contra el grupo B y A) y el grupo B fue más rápido que el grupo A ( $p < 0,05$ ).

Los hallazgos endoscópicos pre-tratamiento más frecuentes de los 152 pacientes con enfermedad úlcero-péptica fueron: Gastritis (erosiva y no erosiva), duodenitis, (erosiva y no erosiva), úlcera gástrica, úlcera duodenal.

Cuando se compararon los hallazgos endoscópicos pre y post-tratamiento se encontró mayor curación de la gastritis en el Grupo C ( $p < 0,01$ ) que en el Grupo A y B (40 vs. 51 vs. 44 pre-tratamiento contra 3 vs. 6 vs. 0 post-tratamiento, en el grupo A, B y C, respectivamente) ([Tabla 3](#)).

Se logró la erradicación del Hp en el 50%, 72% y 84%, para los Grupos A, B y C, respectivamente, pero solo tuvo significación estadística para una menor erradicación en el Grupo A ( $p < 0,01$ ) cuando se comparó con grupo C ([Tabla 4](#)).

Los efectos secundarios se encontraron en 21, 13 y 19 pacientes del grupo A, B y C respectivamente. En el grupo A se presentó náuseas, vómitos y sabor metálico, en el grupo B se presentó cefalea y sabor metálico, y en el grupo C apareció exclusivamente sabor metálico. No se encontró significación estadística en ninguno de los grupos. Los efectos secundarios fueron leves.

**Tabla 1: Características de la población estudiada**

<b>Características</b>	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>Grupo C</b>
Número de sujetos	50	52	50
Edad Promedio	36.54	33.35	29.72
Rango etario	14-72	18-63	18-67
Masculino/femenino	17/33	28/24	29/21

**Tabla 2: Sintomatología digestiva pre-tratamiento**

<b>Características</b>	<b>Grupo A%</b>	<b>Grupo B%</b>	<b>Grupo C%</b>
Acidez	70	94	88
Epigastralgia	60	85	62
Pirosis	10	46	54
Náuseas	34	25	28
Vómitos	12	15	14
Llenado postprandial	24	15	34

**Tabla 3: Hallazgos endoscópicos más frecuentes pre y post-tratamiento**

<b>Hallazgo endoscópico</b>	<b>Grupo A</b>		<b>Grupo B</b>		<b>Grupo C</b>	
	<b>A</b>	<b>D</b>	<b>A</b>	<b>D</b>	<b>A</b>	<b>D</b>
Gastritis*	40	3	51	6	44	0
Duodenitis	12	1	6	1	17	1
Úlcera gástrica	4	1	0	0	0	0

Úlcera duodenal	2	0	8	0	6	0
-----------------	---	---	---	---	---	---

\* Mayor curación en grupo C ( $p > 0.01$ ) A: antes D: después

**Tabla 4: Porcentaje de erradicación de Hp**

Grupos	Erradicación
Grupo A*	50 %
Grupo B	73%
Grupo C	84%

\* $p > 0.01$  comparado con grupo C

## DISCUSIÓN

Dada la importancia de erradicar la infección por Hp en pacientes con enfermedad úlcero-péptica, es vital que la infección sea tratada óptimamente con un régimen de combinación que tenga una aceptable tasa de erradicación es decir que tenga una eficacia de más del 80-90% en ensayos clínicos<sup>(16,17)</sup>.

El CRB, fue desarrollado con el propósito de tratar la infección por Hp, In vitro tiene una actividad inhibitoria y bactericida contra Hp, 2 veces mayores que su equivalente por separado, tal vez debido a su gran solubilidad en valores de pH bajos<sup>(18,19)</sup>.

En la literatura el uso de CRB en tratamientos triples y dobles, tiene reportado porcentajes de erradicación del 77-96%<sup>(20,22)</sup> y 82%<sup>(20)</sup> respectivamente en Estados Unidos y de 77-92%<sup>(23-30)</sup> y 94%<sup>(31,32)</sup> en otros países. En este trabajo el porcentaje de erradicación que logró la combinación de CRB + Am + Cl en un lapso de 14 días de tratamiento fue de 50%.

Son conocidos además, los porcentajes reportados por varios autores de la efectividad de los tratamientos triples con Inhibidores de la Bomba de protones, a saber: con Omeprazol 77-95%<sup>(23,33)</sup> y con Lansoprazol 85-95%<sup>(30,34)</sup>. El presente trabajo obtuvo para la combinación O+Cl+Am (Grupo B) un porcentaje de erradicación de 73%, y la combinación L+Cl+Am (Grupo C) un porcentaje de erradicación de 84%. Cuando comparamos los resultados obtenidos con los 3 esquemas de tratamiento encontramos una diferencia estadísticamente superior para el tratamiento triple con Lansoprazol ( $p < 0,01$ ).

Cuando comparamos los porcentajes de erradicación con los reportados en la literatura encontramos porcentajes menores de erradicación para nuestros regímenes. Si consideramos que en nuestros pacientes, contamos con la seguridad que los tratamientos fueron tomados adecuadamente independientemente de los efectos secundarios de los medicamentos, debemos de considerar, otras posibles causas ya conocidas que pudieron

influir en nuestros resultados, como la resistencia del Hp a la Claritromicina la cual en Estados Unidos presenta un porcentaje de 7-11%<sup>(35)</sup> y en Europa un 10%<sup>(36)</sup> ó resistencia a la Amoxicilina, la cual es poco frecuente<sup>(37)</sup>.

Además, estudios recientes sugieren que diversos factores como género, edad, raza, enfermedad y virulencia se encuentran asociados con la resistencia bacteriana a ciertos antibióticos y pudiera de alguna manera influir en determinar que agentes antimicrobianos deberían ser empleados en la terapia de una población específica<sup>(38-40)</sup>.

Otro dato interesante, fue la desaparición de los síntomas de la enfermedad úlcero-péptica, donde encontramos que la media de días para alivio de los síntomas de los pacientes del grupo A fue de 12 días, grupo B (9 días) y grupo C (6 días). Por lo tanto la combinación L+Cl+Am (grupo C) produjo el más rápido alivio de los síntomas ( $p < 0,05$  contra grupo A y B) y el grupo B fue más rápido que el grupo A ( $p < 0,05$ ).

En relación con los efectos colaterales, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, cabe mencionar que los síntomas más comunes en los 3 esquemas fue el sabor amargo de la boca y que se asocia al uso de la Claritromicina, ya que la misma se elimina por la saliva<sup>(41-44)</sup>.

Se concluye, que la erradicación del Hp fue significativamente menor en el esquema de tratamiento CRB+Cl+Am por 14 días comparado con el esquema de tratamiento L+Cl+Am. La combinación L+Cl+Am fue más efectiva en erradicar el Hp y produjo más rápido alivio de los síntomas que la combinación CRB+Cl+Am.

Es importante la realización futura de estudios clínicos en donde se compruebe la eficacia del tratamiento de erradicación, tomando en cuenta los factores que influyen en el éxito del tratamiento, como la resistencia bacteriana influenciado por género, edad, raza, enfermedad y virulencia; duración y dosis del régimen terapéutico; presencia y severidad de efectos secundarios.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Laboratorios Abbott C.A., y Laboratorios Farma S.A por el suministro de medicamentos a los pacientes del HUC. El CRB dado a los pacientes del HUC fue mediante muestras medicas recolectadas por los autores.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Graham DY, Klein P, Opekun AR, et al. Effect of age on the frequency of active *Campylobacter pylori* infection diagnosed by the 13 C-urea breath test in normal subjects and patients with peptic ulcer disease. *Infect Dis.* 1988; 157: 77-80.
2. Poleo JR. *Helicobacter pylori* ¿A quién tratar?. *GEN.* 1998; 52(1): 70-84.
3. Piñero R. *Helicobacter pylori*. *Gen.* 1991; 45(3): 225-230.
4. Peraza S, Castro D, Cano E, et al. Investigación histológica de *Helicobacter pylori* en 265 biopsias gástricas consecutivas. *Gen.* 1991; 45: 231-235.

5. Vivas J, Contreras M, Coombs M, et al. Uso del test Urea Carbono 14 en el aliento como método diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*. GEN. 1993; 47(3): 150-156.
6. Buiatti E, Muñoz N, Vivas J, et al. Difficulty in eradication *Helicobacter pylori* in a population at high risk for stomach cancer in Venezuela. *Cáncer Causes and Control. Gen.* 1994; 5: 249-254.
7. Tygat GN, Lee A, Graham DY, et al. The role of infectious agents in peptic ulcer disease. *Gastroenterol Int.* 1993; 6: 76-89.
8. Graham DY, Lew GM, Evans DG, et al. Effect of triple therapy (antibiotics plus bismuth) on duodenal ulcer healing. *Ann Int Med.* 1991; 115: 226-269.
9. Smoot DT, Scott VF. The role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of acid-peptic disease. *J Assoc Acad Minor Phys.* 1992; 3: 46-49.
10. Rauws EA, Tytgat GN. Cure of duodenal ulcers associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet.* 1990; 335: 1233-1235.
11. Marshall BJ, Goowin CS, Warren JR, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campilobacter pylori*. *Lancet.* 1988; 2: 1439-1442.
12. Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgis A, et al. Eradication of *Helicobacter Pylori* reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc.* 1995; 41: 1-4.
13. Bytzer P. Diagnosing Dyspepsia: Any Controversies Left? *Gastroenterology.* 1996; 110: 302-306.
14. Bonilla Y, Pandolfo R y Piñero R. Dispepsia no ulcerosa y *Helicobacter pylori*. GEN. 1998;52(1):54-56.
15. Go M, Vakil N. *Helicobacter pylori* infection. *Clin Perspect Gastroenterol.* 1999; 2: 141-53.
16. Smoot DT, Hinds T, Ashktorab H, et al. Effectiveness of ranitidine bismuth citrate, clarithromycin, and metronidazole therapy for treating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 955-958.
17. Fennerty B, Krause R, Pruitt R, et al. 10 vs 14 day triple therapy with lansoprazole (Prevacid), amoxicillin, and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 1653 (abstract).
18. McColm A, McLaren A, Klinkert G, et al. Ranitidine bismuth citrate: A novel anti-ulcer agent with different physicochemical characteristics and improved biological activity to a bismuth citrate-ranitidine admixture. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996; 10: 241-50.

19. Wyeth JW, Pounder RE, Duggan AE, et al. The safety and efficacy of ranitidine bismuth citrate in combination with antibiotics for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996; 10: 623-630.
20. Peterson WL, Ciociola A, Sykes DL, et al. Ranitidine Bismuth Citrate plus clarithromycin is effective for healing duodenal ulcers, eradicating *H. Pylori* and reducing ulcer recurrence. RBC *H. Pylori* Study group *Aliment Pharmacol Ther.* 1996; 10: 251-261.
21. Laine L, Estrada R, Trujillo M, et al. Randomized comparison of ranitidine bismuth citrate-based triple therapies for *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 2213-2215.
22. Laine L, Estrada R, Trujillo M, et al. Randomized comparison of differing periods of twice-a-day triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996; 10: 1029-1033.
23. Spinzi Gc, Boni F, Bortoli A, et al. Seven-day triple therapy with ranitidine bismuth citrate or omeprazole and two antibiotics for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer: a multicentre, randomized, single-blind study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14: 325-330.
24. Mao HV, Lak BV, Long T, et al. Omeprazole or ranitidine bismuth citrate triple therapy to treat *Helicobacter pylori* infection: a randomized, controlled trial in Vietnamese patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14(1): 97-101.
25. Cammarota G, Cannizzaro O, Cianci R, et al. Six-day or seven-day regimens with ranitidine bismuth citrate plus high-dose clarithromycin and tinidazole are both effective against *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci.* 1999; 44(12): 2386-9.
26. Sung JJ, Leung WK, Ling TK, et al. One-week use of ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and clarithromycin for the treatment of *Helicobacter pylori*-related duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998; 12(8): 725-30.
27. Pare P, Farley A, Romaozinho JM, et al. Comparison of ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin with omeprazole plus clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13(8): 1071-8.
28. Catalano F, Catanzaro R, Bentivegna C, et al. Ranitidine bismuth citrate versus omeprazole triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* and healing of duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998; 12(1): 59-62.
29. Van der Wouden EJ, Thijs JC, van Zwet AA, et al. One-week triple therapy with ranitidine bismuth citrate, clarithromycin and metronidazole versus two-week dual therapy with ranitidine bismuth citrate and clarithromycin for *Helicobacter pylori* infection: a randomized, clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93(8): 1228-1231.

30. Spadaccini A, De Fanis C, Sciampa G, et al. Triple regimens using lansoprazole or ranitidine bismuth citrate for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998; 12(10): 997-1001.
31. Bardhan KD, Dallaire C, Eisold H, et al. Ranitidine bismuth citrate with clarithromycin for the treatment of duodenal ulcer. *Gut.* 1997; 41: 181-186.
32. Axon AT, Ireland A, Smith MJ, et al. Ranitidine bismuth citrate and clarithromycin twice daily in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997; 11: 81-87.
33. Laurent J, Megraud F, Flejou J, et al. Comparison of 4 triple therapies combining omeprazole and 2 antibiotics for the eradication of *Helicobacter pylori*. Interest of bacampicillin and azithromycin. *Gastroenterology.* 1999; 116: 5-18.
34. De korwing JD, Joubert M, Bazin N, et al. Lansoprazole vs Lansoprazole plus antibiotics in treatment of *Helicobacter pylori*. *Gastric infection.* (Abstract) *Gastroenterology.* 1993; 104: A67.
35. Weissfeld AS, Simmons DE, Vance PH, et al. In vitro susceptibility of pre-treatment isolates of *Helicobacter pylori* from two multicenter United States clinical trials. *Gastroenterology.* 1996; 110: A295 (abstract).
36. Megraud F. What is the relevance of resistance of *Helicobacter pylori* to antimicrobial agents? In: *Helicobacter pylori: Basic mechanisms to clinical cure*, 1996. Hunt RH, Tytgat GNJ, eds. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, Boston, London. 1996; 348-356.
37. Dore MP, Realdi G, Mura I, et al. Amoxicillin resistant strains of *Hp* undergo reversible loss resistance after storage. *Gut.* 1997; 41(suppl.1): A8.
38. Kato C, Sato K, Terui T, et al. Proton pump inhibitor-resistant ulcers. *Gastroenterology.* 1999; 116: 8-99.
39. Laine L, Malone T, Bochenek W, et al. Current US rates of *H. Pylori* antibiotic resistance and factors predicting resistance: results from ongoing trials at 77 sites. *Gastroenterology.* 1999; 116: 9-94.
40. Queiroz D, Barbosa D, Rocha G. Evaluation of factors associated with *H. Pylori* resistance to drugs. *Gastroenterology.* 1999; 116: 12-61.
41. Lerang F, Moum B, Ragnhildstveit E, et al. A comparison between omeprazole-based triple therapy and bismuth-based triple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: A prospective randomized 1-yr follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 653-658.
42. Lazzaroni M, Bargiggia S, Porro GB. Triple therapy with ranitidine or lansoprazole in the treatment of *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 649-652.

43. Labenz J, Tillenburg B, Weismuller J, et al. Efficacy and tolerability of a one-week triple therapy consisting of pantoprazole, clarithromycin and amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997; 11: 95-100.

44. León V, Moreno B, Parra C, et al. Claritromicina más lansoprazol vs triple terapia en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *GEN.* 1997; 51(3): 219-225.