

Terapia cuádruple con furazolidona como tratamiento de rescate para la infección por *Helicobacter pylori*

Oscar Gutiérrez, William Otero, Héctor Cardona, Fabiola Quintero, Carlos Orozco, Lilia Sánchez

Resumen

Con frecuencia se observan fracasos terapéuticos en la infección por *H.pylori* que en diferentes estudios oscilan entre el 10 a 20% de los casos. Los principales factores implicados en la falta de eficacia son la resistencia primaria a los antimicrobianos y el incumplimiento del tratamiento. El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia y tolerabilidad de una formulación cuádruple con furazolidona en pacientes con infección persistente después de uno o varios intentos para erradicar *H.pylori*.

Materiales y métodos. Trabajo prospectivo realizado con pacientes adultos con edades entre 18 y 75 años en quienes persistía la infección por *H.pylori* por lo menos seis semanas después de haber recibido uno o más tratamientos uno o más tratamientos de erradicación, independientemente de la indicación inicial. Todos recibieron tratamiento con oral con el siguiente esquema durante 10 días: omeprazol 20 mg en ayunas y antes de la cena, clorhidrato de tetraciclina 500 mgs cuatro veces al día amoxicilina 500 mgs cuatro veces al día y furazoldona 100 mg cuatro veces al día (OTAF 10). La variable de desenlace era erradicación de *H.pylori*: ausencia de la infección por los tres métodos utilizados: prueba respiratoria de urea, histopatología, prueba de ureasa rápida. Esta variable se analizó sobre la base de "intención de tratar". En el análisis "por protocolo", se incluyeron los pacientes que tomaron por lo menos el 80% de cada medicamento. La tasa de erradicación se expresó como porcentaje con sus respectivos intervalos de confianza del 95%

Resultados. Se enrolaron 90 pacientes, sexo femenino 62%. Edad promedio 44.3 años \pm 12.9 años. *H. pylori* se erradicó por intención de tratar en 81.1% (73/90), IC 95% 71.2 a 83.3% y en 83.9 por protocolo, IC 95% 73.7 a 90%. Efectos adversos se presentaron en el 20% de los pacientes. Sólo tres pacientes se retiraron por estos efectos: cefalea, diarrea y rash respectivamente.

Conclusión: OTAF 10 constituye una buena estrategia como terapia empírica de rescate después de tratamiento(s) fallido(s), por su eficacia del 80%, bajo costo, tolerancia y seguridad.

Summary

Therapeutic failures are often seen in the treatment of *H. Pylori* (HP) infection; different studies show that this can happen in 10 to 20% of cases. The principal factors involved in the lack of success are: primary resistance to antibiotics and the non compliance to treatment. The objective of the present work is to evaluate the efficacy and tolerance of a quadruple formulation with furazolidone in patients with persistent infection after several trials to eradicate HP.

Materials and methods. This is a prospective work done with adult patients aged 18 to 75 years, to whom a persistent HP infection was found at least six weeks after one or several treatments for its eradication.

All of them received oral treatment with the following scheme during 10 days: omeprazole, 20 mg fasting and before supper, tetracycline chlorhydrate 500 mg four times a day, amoxicillin, 500 mg four times a day, and furazolidone, 100 mg four times a day (OTAF 10). The outcome variable was the eradication of HP: absence of the infection proven by the three methods used: urea respiratory test, histopathology and fast urease test. This variable was analysed on an "intention to treat" basis. Patients taking at least 80% of each drug were included in the "per protocol" analysis. The eradication rate was expressed as a percentage with confidence intervals of 95%

Results. Ninety patients were studied, 62% women. Age average was 44,3 \pm 12.9 years. HP was eradicated as treatment intention in 81.1%, CI 95%, 71.2 to 83.3%; and 83.9% by protocol, CI 95%, 73.7 to 90%. Adverse side effects were present in 20% of patients. Only three patients withdrew because of headaches, diarrhea and rash respectively.

Conclusion: OTAF 10 is an acceptable strategy as an empirical rescue treatment after treatment failures for its 80% efficacy, low cost, tolerance and safety.

Rev Colomb Gastroenterol 2003;18:222-227.

Oscar Gutiérrez, MD. Profesor Titular de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Gastroenterólogo Clínica Reina Sofía. William Otero, MD. Profesor Asistente de Medicina Universidad Nacional de Colombia, Gastroenterólogo Clínica Fundadores, Gastroenterólogo POS Cafesalud. Héctor Cardona, MD. Gastroenterólogo, Hospital Pablo VI, de Bosa. Fabiola Quintero, MD. Patóloga Clínica Fundadores e Instituto de Medicina Legal. Carlos Orozco, MD. Patólogo. Clínica Fundadores. Lilia Sánchez, MD. Patóloga Universidad Nacional. Bogotá, D. C.

Introducción

La presencia de *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) en la Lmucosa gástrica se constituye en la infección bacteriana crónica más común en humanos (1), es la principal causa de gastritis crónica y úlceras gastroduode-

nales (2-4) y además se considera que es un factor iniciador hasta en 70% de los adenocarcinomas (5) y de muchos linfomas gástricos tipo MALT (6-8). Su erradicación generalmente cura la úlcera péptica (UP) previniendo su recurrencia (9), puede producir remisión de los linfomas MALT gástricos (6-8) y se discute la posibilidad de que puede evitar la progresión de lesiones gástricas consideradas premalignas hacia el adenocarcinoma gástrico (10). Desde el descubrimiento de la relación con la úlcera péptica se ha investigado su tratamiento. Sin embargo después de dos décadas de experiencia con los diferentes esquemas de terapia, todavía no se dispone del régimen ideal. Basados en la eficacia y perfil de seguridad de las diferentes combinaciones de antimicrobianos, se han desarrollado varias guías de manejo, todas las cuales coinciden en que la terapia estándar de primera línea es la combinación de un inhibidor de bomba de protones (IBPs) con la amoxicilina (A) y la claritromicina (C) o el metronidazol (M) durante 7-14 días o reemplazando el IBP por una molécula de ranitidina-bismuto citrato (RBC) (11-14). En los países subdesarrollados con alta resistencia al metronidazol, se considera que la furazolidona podría ser utilizada a cambio del M (12). No obstante este acuerdo universal sobre la eficacia de los esquemas mencionados, en 10 a 20% de los pacientes no se logra erradicar la infección y estos siguen con *H.pylori* positivo (15). Los principales factores de fracaso terapéutico son la resistencia primaria a los antimicrobianos y el incumplimiento del tratamiento (16,17). Cuando el primer esquema falla, los expertos recomiendan la denominada terapia cuádruple durante una semana que consiste en administrar un IBP junto con bismuto (B), tetraciclina (T) y M, independientemente de la resistencia primaria a este último (18,19). Sin embargo los resultados con ese esquema son contradictorios (20,21) y en Colombia el grupo de la Universidad Nacional obtuvo una baja tasa de erradicación con esa terapia cuádruple (22,23) que según los autores podría ser secundaria a la alta tasa de resistencia primaria al M, la cual en Colombia es mayor de 80% (24,25). En Europa, dicha resistencia a M varía entre 20 a 40% y la resistencia secundaria llega a 80% cuando el tratamiento no es exitoso (26). En la más reciente conferencia de consenso de Maastricht (12) se concluyó que la combinación preferible es IBP con amoxicilina y claritromicina y no con el metronidazol, por la creciente resistencia primaria y secundaria a este último medicamento.

La elección de un segundo esquema para re-tratamiento en casos de persistencia de la infección, no es fácil y depende de cuál esquema se utilizó la primera vez.

Los expertos recomiendan que no se realice cultivo después de fracasar el primer tratamiento, sino cuando un segundo esquema es ineficaz (12).

Teniendo en cuenta que en muchos pacientes es necesario erradicar la infección de manera definitiva y que no existe un protocolo que guíe la elección de un segundo esquema como tratamiento empírico, decidimos llevar a cabo el presente trabajo para evaluar la eficacia y tolerabilidad de una formulación cuádruple con furazolidona en pacientes con infección persistente después de uno o varios intentos para erradicar *H.pylori*. Este trabajo es el primero que se realiza en nuestro país con este propósito.

Materiales y métodos

Población de estudio

La investigación se realizó entre enero de 2000 a marzo de 2003, en Bogotá, en los servicios de gastroenterología de Instituto de diagnóstico médico (IDIME), Clínica Fundadores, Cafesalud y Hospital Pablo VI de Bosa.

Fueron elegibles para ingresar, pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 18 y 75 años, en los cuales se demostrara la infección por *H.pylori*, por lo menos 6 semanas después de haber recibido uno o más tratamientos de erradicación (IBP o RBC mas dos antibióticos), independientemente de la indicación inicial y que aceptaran participar en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron: edad menor de 18 o mayor de 75 años, presencia de embarazo o riesgo de estarlo, lactancia, alergia conocida a alguno de los medicamentos empleados, enfermedad concomitante severa, abuso de alcohol, drogadicción, utilización de anticoagulantes, de antiinflamatorios no esteroides AINE) y de esteroides crónicamente, alteraciones conocidas del perfil hepático, falta de firma del consentimiento informado.

Los pacientes se consideraron que continuaban infectados luego del tratamiento inicial si una prueba de ureasa rápida fue positiva en el examen de control y el *H.pylori* fue demostrado en uno o ambos de los siguientes exámenes: prueba respiratoria con úrea marcada con C13 (27) o por análisis histopatológico en biopsias del estómago.

Para la prueba respiratoria se siguió el siguiente protocolo: luego de una noche de ayuno se tomó una muestra de aire espirado en un recipiente especial para tal fin; posteriormente se administró una solución con 4 g de ácido cítrico (Citral®-Isomed -España) en 100 ml de agua y 10 minutos después el paciente ingirió una tableta de 100 mg de úrea marcada con C13 en 50 ml de agua. Treinta minutos después se tomó una muestra de aire espirado en condiciones similares a la inicial. Las muestras fueron procesadas simultáneamente en un equipo diseñado para la detección de CO₂ marcado C13. Se obtiene un cálculo de la diferencia de valores de CO₂ iniciales y finales. Se consideró como positivo para infección

por *H.pylori* un valor delta $>$ o igual a 2,5 o/oo. La sensibilidad y la especificidad de la prueba es $>$ 95%.

Para el estudio histopatológico se tomaron dos biopsias del antro a dos cm del píloro y de cada curvatura y dos biopsias del cuerpo sobre curvatura mayor. Las muestras para examen histológico fueron fijadas en formol tamponado a 10%, embebidas en parafina y seccionadas. Los cortes fueron inicialmente teñidos con hematoxilina y eosina para evaluar la severidad de la gastritis y determinar el estado de *H.pylori*, pero si este no era identificado, se practicó coloración de Giemsa, para observar la presencia del mismo como bacterias curvas en la superficie gástrica.

Diseño del estudio

El presente estudio fue diseñado como una investigación prospectiva, abierta. Fue realizado de acuerdo a las buenas prácticas clínicas (*Good Clinical Practice GCP*) y la declaración de Helsinki.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de entrar al estudio. El protocolo de investigación y el consentimiento informado fueron aprobados por los respectivos comités de ética e investigación de las instituciones participantes. Todos los pacientes recibieron una terapia oral a base de omeprazol 20 mg dos veces al día, 30 minutos antes del desayuno y antes de la cena, tetraciclina clorhidrato 500 mg cuatro veces al día (OTAF), amoxicilina 500 mg cuatro veces al día y furazolidona 100 mg cuatro veces al día, todas después de cada comida principal y al acostarse.

Los pacientes fueron evaluados antes del tratamiento, durante el mismo (al quinto día por llamado telefónico o personal cuando fue necesario), al final del tratamiento y entre la quinta a sexta semana después de la última dosis. En estas visitas se evaluaron el cumplimiento del tratamiento y los efectos adversos. Estos últimos fueron considerados leves si no interferían las actividades cotidianas del paciente, moderados cuando las interferían y severos si los obligaban a consultar al servicio de urgencias. Todos los pacientes tenían los teléfonos y direcciones de investigadores para consultarles según la necesidad independientemente de que fuera o no el médico tratante. Cuando un investigador se ausentaba de la ciudad, informaba a los otros.

A todos los pacientes se les realizó una endoscopia antes de iniciar el tratamiento y a la quinta a sexta semana después del mismo, para tomar las respectivas biopsias para histología y para la prueba de ureasa rápida. Para el análisis histológico, las biopsias fueron enviadas a un patólogo con experiencia en patología gástrica. El mismo no tenía conocimiento de los resultados de la prueba de ureasa rápida, ni de la prueba respiratoria, ni de las características clínicas de los pacientes, como tampoco que estaban reci-

biendo un tratamiento de erradicación y que pertenecían a un protocolo para evaluar la eficacia de un régimen terapéutico contra *H.pylori*; pero sí sabían que era necesario investigar la infección cuidadosamente.

La prueba respiratoria con urea C13 se realizó pre-tratamiento y a la quinta o sexta semana de seguimiento, antes de la segunda endoscopia. A los pacientes no se les permitió tomar ningún medicamento antiulceroso o drogas ulcerogénicas, bismuto o antibióticos distintos al presente régimen, durante el estudio o después del mismo. El cumplimiento se evaluó contando las tabletas retornadas en cada visita. La seguridad se evaluó monitorizando los efectos adversos y los resultados de las pruebas de laboratorio realizadas antes del tratamiento y al finalizar el mismo, cuadro hemático completo, ALT, AST, creatinina y fosfatasa alcalina.

Evaluación de la eficacia

La variable de desenlace era la erradicación de *H.pylori*, independientemente de la evolución de los síntomas. Se consideró que la infección estaba erradicada si *H.pylori* era negativo en todas las pruebas de detección mencionadas.

Análisis estadístico

Para variables cualitativas se calcularon promedios y desviación estándar. Para variables cuantitativas se calcularon porcentajes e intervalos de confianza con 95%. La principal variable de desenlace fue la erradicación de *H.pylori* y se analizó sobre la base de "intención de tratar" (AIT) y "por protocolo" (APP) (28). En el AIT se incluyeron todos los pacientes que iniciaron el estudio y tomaron por lo menos una dosis del tratamiento aunque no lo terminaran bien por efectos adversos o por voluntad propia. Estos casos se consideraron como fallas del tratamiento ("peor escenario"). En el APP se incluyeron los pacientes que tomaron por lo menos 80% de cada medicamento y retornaron para la evaluación de la erradicación de *H.pylori*. La tasa de curación se expresó como porcentaje con sus respectivos intervalos de confianza de 95%.

Después de diligenciar todos los formularios, se levantó y depuró la base de datos; para el análisis estadístico se empleó el software SPSS versión 10. El desarrollo del plan de análisis se inició con la distribución de frecuencias para variables nominales, cálculo de proporción y sus respectivos intervalos de confianza para evaluar el efecto de tratamiento. Se calcularon las medidas de tendencia central y de dispersión para la variable continua edad.

Declaración de conflictos de intereses: Ninguno

Los costos del estudio fueron asumidos así: a) Por los investigadores: los exámenes endoscópicos,

las pruebas respiratorias con urea C13 y las pruebas de ureasa rápida; b) Los exámenes de laboratorio se solicitaron como exámenes “de rutina” y fueron asumidos por sus respectivas Empresas Promotoras de Salud (EPS) sin conocimiento de que hacían parte de una investigación, lo mismo ocurrió con los exámenes de patología; c) los pacientes asumieron el costo de los medicamentos, los cuales fueron prescritos como productos “originales”. Los pacientes que no tenían seguridad social, costearon los medicamentos, los exámenes de laboratorio y de patología, pero no tuvieron costo para ellos las endoscopias, las pruebas respiratorias y la ureasa rápida.

Resultados

Se enrolaron 90 pacientes, de sexo femenino 62% (56/90), sexo masculino: 38% (34/90), edad promedio 44.34 años, DE 12.9 años, edad mínima 18 y máxima de 65 años, rango 47. Las indicaciones iniciales de tratamiento de *H.pylori* fueron: dispepsia esencial (DE) 30/90, úlcera duodenal (UD) con sangrado previo 20/90, gastritis crónica del muñón gástrico con antecedente de antrectomía por cáncer gástrico 8/90, úlcera duodenal previa no complicada 16/90, úlcera gástrica previa no complicada 7/90, gastritis crónica con displasia gástrica de bajo grado 5/90, linfomas MALT gástricos de bajo grado de malignidad 4/90. En 72% de los pacientes había una indicación establecida de erradicar *H.pylori*. En todos los casos de linfoma MALT se erradicó la infección. No se pudo eliminar en 5 pacientes con el antecedente de sangrado por úlceras duodenales. Los pacientes habían recibido en promedio 2.3 tratamientos previos con rangos entre 1-3. Los que más recibieron una terapia anterior fueron los pacientes con linfoma MALT (tres tratamientos) y los que tenían el antecedente de sangrados por úlceras pépticas (dos terapias). En el AIT, *H.pylori* se erradicó en 73/90 81,1% (IC 95% 71.2-88.3) y por protocolo en 73/87(83.9 %) (IC95% 73.7 a 90).

Los efectos adversos más frecuentes fueron: náuseas 18%, cefalea 15%, dolor abdominal 14%, flatulencia 12%, diarrea 10%. En la mayoría los efectos adversos fueron leves a moderados, tres pacientes se retiraron del estudio por efectos severos: cefalea, diarrea y rash respectivamente. No se presentaron eventos adversos serios durante el estudio. No hubo alteraciones en las pruebas de laboratorio durante el tratamiento.

Discusión

El tratamiento de la infección refractaria por *H.pylori* constituye un serio problema cuando es necesario eliminar definitivamente la infección. En la práctica clínica existen situaciones en las cuales se debe perseguir este objetivo para evitar consecuencias

serias en el paciente infectado y en este sentido se deben estratificar los sujetos. Si un paciente tiene dispepsia esencial, la erradicación de *H.pylori*, tiene en el mejor de los casos un beneficio marginal a corto plazo (29,30), aunque hay controversia del impacto a largo plazo para prevenir el cáncer gástrico y la menor frecuencia de úlcera péptica (10,31). Sin embargo, no ocurre lo mismo cuando la enfermedad que padece puede amenazar su vida y al respecto hay acuerdo sobre la necesidad de tratarlos, como en los casos de úlceras pépticas sangrantes (32,33) y linfomas MALT gástricos de bajo grado de malignidad (34-36). Así mismo también hay clara indicación de tratar las úlceras pépticas no complicadas para evitar su recurrencia (12-14). Igualmente sucede con los pacientes con gastrectomía parcial por cáncer gástrico previo. En todas estas situaciones, se debe hacer más de un intento para eliminar la infección si es persistente. La conducta recomendada cuando fracasa el esquema recomendado de primera línea, IBP más dos antibióticos, como en el presente trabajo, es la terapia cuádruple con un IBP asociado a la terapia clásica con bismuto, tetraciclina y metronidazol, (Maastricht y otros consensos), pero este esquema no es eficaz cuando hay alta prevalencia de resistencia al metronidazol (22,23,37) y en muchos sitios este esquema no se puede seguir por no existir disponibilidad de las sales de bismuto (12). En países desarrollados, algunos expertos recomiendan realizar cultivos y pruebas de sensibilidad después de un fracaso terapéutico y en su experiencia esta alternativa es muy útil (16). Sin embargo esta conducta no es compartida por todos por el alto costo del cultivo, su demora, la falta de estandarización que dificulta lograr el crecimiento del microorganismo en todos los casos y por lo tanto la susceptibilidad antimicrobiana no se puede lograr en todos los pacientes (38,39). Adicionalmente, aunque se lograra determinar la sensibilidad de *H.pylori* a los diferentes antibióticos, la sensibilidad in vivo del microorganismo no siempre es similar a la encontrada *in vitro* (40). Recientemente también se ha sugerido como alternativa la utilización de regímenes con rifabutina combinada con IBP y amoxicilina (41). Las tasas de erradicación con este esquema de “rescate” oscilan entre 60-79% (15). La rifabutina es un derivado del tuberculostático rifamicina (42) y es costoso, no disponible en todos los países, tiene efectos adversos que incluso pueden ser serios como la mielotoxicidad y además su uso generalizado puede seleccionar cepas resistentes del bacilo tuberculoso (15).

En más de 70% de los pacientes incluidos en el presente estudio, había indicación de erradicar *H.pylori*, lo cual debe alertar sobre la necesidad de verificar la erradicación en los casos que como éstos se encuentra claramente indicado.

La eficacia de alrededor de 80% obtenida con el régimen OTAF 10 en el presente estudio, constituye una buena alternativa y en nuestro medio tiene una especial significación por diversas razones: es económico, resuelve la dificultad de la alta resistencia al metronidazol y los altos costos de la claritromicina, la cual no es autorizada con facilidad en el actual esquema de seguridad social por no estar incluida en el Plan Obligatorio de Salud (POS). Además no se dispone en nuestro medio de la posibilidad de hacer cultivos y pruebas de sensibilidad de *H. pylori*. Desde el punto de vista de intolerancia, los efectos observados con este fármaco no son superiores a los observados con el metronidazol y por el contrario ofrece entre nosotros una ventaja superior al no describirse cepas de *H. pylori* resistentes al mismo. Esta terapia podría ser utilizada no solamente como una alternativa de rescate sino eventualmente como esquema de primera línea por razones de índole económico en nuestros países.

La eficacia de este esquema que incluye furazolidona, es fortalecida por las recomendaciones actuales de los grandes consensos (12), así como por diferentes expertos (4, 43) que la aconsejan para los países en vías de desarrollo con altas tasas de resistencia al metronidazol (12). Los resultados obtenidos en países como Rusia (44), Alemania (45) e Irán (46) entre otros, que tienen la misma preocupación de lograr esquemas de rescate económicos y eficaces, justifican este tipo de investigaciones en nuestro medio. A nivel mundial, cada día se da más importancia a los fracasos terapéuticos contra *H. pylori*, puesto que las opciones de rescate que consistentemente hayan demostrado eficacia en diferentes regiones del mundo son escasas y por el relativo escaso número de medicamentos efectivos contra esta infección.

Hasta el momento no se han realizado en Colombia investigaciones que determinen la eficacia de una terapia de rescate, menos aún que tengan bajo costo y que sus componentes hagan parte del *vademécum* de la actual seguridad social, lo cual puede tener un considerable impacto en nuestro medio, dadas las dificultades económicas de la mayoría de los colombianos, que no podrían costear personalmente los antibióticos como la claritromicina.

Algunos autores consideran que la furazolidona puede ser un buen reemplazo de la claritromicina cuando hay resistencia a ésta (43,47). Si bien existen en nuestro medio trabajos previos utilizando la furazolidona en una triple terapia con bismuto (48,49), este esquema representa un paso adicional que consideramos puede ayudar a resolver un problema en la práctica diaria.

El presente trabajo tiene el inconveniente de no haber incluido pruebas de sensibilidad de *H. pylori*, para los antimicrobianos utilizados, sin embargo

no lo consideramos un problema definitivo ya que rara vez se ha documentado resistencia primaria a los mismos (4,50,51) como tampoco resistencia secundaria (52). Si bien el presente estudio ofrece una opción empírica (“ensayo terapéutico”), es necesario continuar estudiando el problema de los fracasos terapéuticos, ya que como se encontró en el presente estudio, está ocurriendo en muchos pacientes con clara indicación de erradicar *H. pylori*. De igual manera, es necesario implementar en el país la estandarización para el cultivo y antibiograma de *H. pylori*, pues sería deseable esta posibilidad para guiar el tratamiento después de un segundo fracaso terapéutico.

La conclusión de este estudio es que OTAF 10, constituye una buena estrategia como terapia empírica de rescate, después de tratamiento(s) previo(s) fallidos por su eficacia (mayor de 80%), tolerancia, seguridad y bajo costo.

Referencias

1. **Cave DR.** Chronic gastritis and Helicobacter pylori. *Sem Gastrointest Dis* 2001;12:196-202 .
2. NIH Consensus development panel on Helicobacter pylori ulcer disease. Helicobacter pylori in peptic disease. NIH Consensus conference. *J Am Med Assoc* 1994;272:65-9.
3. **Ge ZZ, Zhang DZ, Xiao SD, et al.** Does eradication of Helicobacter pylori alone heal duodenal ulcers?. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:53-8.
4. **Megraud F, Lamouliatte H.** Review article: the treatment of refractory Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1333-43.
5. **Mc Loughlin RM, Sebastián SS, O'Connor HJ, et al.** *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17 (Suppl 2):82-8.
6. **Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, et al.** Regression of primary low grade B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of H. Pylori . *Lancet* 1993;342: 575-7
7. **Morgne A, Bayerdörffer E, Neubauer A, et al.** Remission of primary gastric low grade MALT lymphoma after cure of Helicobacter pylori infection. -German MALT lymphoma trial . *Gastroenterology* 1997; 110 A.
8. **Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez I, et al.** Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *New Engl J Med* 1994; 330: 1267-70.
9. **Hunt RH, Sumanac K, Huang JQ.** Review article: should we kill or should we save Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15 (Suppl 1):51-9.
10. **Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al.** Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784-9.
11. **Wowden C, Hunt RH.** Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2330-8.
12. **Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al.** Current concepts in the management of Helicobacter pylori -The Maastricht 2-2000 Consensus report. *Alim Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
13. **Rubin GP, Meineche-Schmidt V, Roberts AP, et al.** The management of Helicobacter pylori infection in primary care. *Eur J Gen Pract* 1999; 5:98-104.
14. **Coelho LG, Leon Barua R, Quigley EM.** Latin-American Consensus Conference on Helicobacter pylori infection. Latin American National Gastroenterological Societies affiliated with the Inter-American Association of Gastroenterology (AIGE). *Am J gastroenterol* 2000;95:2688-91.
15. **Gisbert JB, Pajares JM.** Review article: Helicobacter pylori 'rescue' regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1047-57.
16. **Miehke S, Bayerdorffer E, Graham D.** Treatment of Helicobacter pylori infection. *Sem Gastroenterol Dis* 2001;3:167-9.
17. **Houben MH, Van Der Beek D, Hensen FE, et al.** A systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy II the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1047-55.
18. **De Boer WA, Tytgat GNJ.** Treatment of Helicobacter pylori infection. *Br Med J* 2000;320:31-4.

19. **Go MF.** Treatment and management of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4:471-77.
20. **Laheij R, VanRossum L, Jansen J, et al.** Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection-a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:857-64.
21. **Houben M, VandeBeek D, Hensen E, et al.** A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy-the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1047-55.
22. **Otero W, Gutiérrez O, Angel LA.** A quadruple therapy for *Helicobacter pylori* in a region with high metronidazole resistance. *Gastroenterology* 1998;14:G1029.
23. **Gutiérrez O, Cardona H, Otero W, et al.** Furazolidone based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2000;118:A1288(A5687).
24. **Gutiérrez O, Otero W.** Resistencia del *Helicobacter pylori* al metronidazol en Colombia. *Rev Col Gastroenterol* 1998;12:31-5.
25. **Reddy R, Osato M, Gutierrez O, et al.** Metronidazole resistance is high in Korea and Colombia and appears to be rapidly increasing in the US. *Gastroenterology* 1996;110 (Suppl):A238.
26. **Treiber G.** Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Praxis* 2000; 89:958-62.
27. **Pajares JM.** Métodos diagnósticos: aspectos generales y prueba de aliento con urea marcada. En: *Infección por Helicobacter pylori en lesiones gastroduodenales. La segunda década.* Eds: JM Pajares, P Correa, M GI Pérez-Pérez. Prous Science Barcelona 1998: 83-98.
28. Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. Statistical annex: statistical aspects of clinical trials in *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;41 (Suppl 2):S19-S23.
29. **Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al.** Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori*. Eradication treatment for non ulcer dyspepsia. *Br Med J* 2000;32:1659-64
30. **Talley NJ.** Update on role of drug therapy in non-ulcer dyspepsia. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3:25-30.
31. **Asghar RJ, Parsonnet J.** *Helicobacter pylori* and risk for gastric cancer. *Sem Gastroenterol Dis* 2001;3:203-8
32. **Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC, et al.** Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:939-42.
33. **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.
34. **Ruskoné-Fourmestreaux A, Lavergne A, et al.** Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut* 2001;48:297-303.
35. **Wotherspoon AC, Doglioni C, de Boni M, et al.** Antibiotic treatment for low-grade gastric MALT lymphoma. *Lancet* 1994;11:1503
36. **Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al.** Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995;345:1591-4.
37. **Treiber G, Ammon S, Malfertheiner P, et al.** Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* after previous treatment failures. *Helicobacter* 2002;7:225-31.
38. **Gisbert JP, Calvet X, Bujanda L, et al.** Rescue therapy with rifabutin after multiple *Helicobacter pylori* treatments failures. *Helicobacter* 2003;8:90-4.
39. Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. Technical annex. Tests used to assess *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;41:S10-S18.
40. **Gomollon F, Sicilia B, Ducons JA, et al.** Third line treatment for *Helicobacter pylori*: a prospective, culture-guided study in peptic ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1335-8.
41. **Gisbert JP, Calvet X, Bujanda L, et al.** 'Rescue' therapy with rifabutin after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures. *Helicobacter* 2003;8:9094.
42. **Akada JK, Shirai M, Fujii K, et al.** In vitro anti *Helicobacter pylori* activities of new rifamycin derivatives, KRM-164 and KRM-1657. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1072-6.
43. **Fakheri H, Malekzadeh R, Merat S, et al.** Clarithromycin vs. furazolidone in quadruple therapy regimens for the treatment of *Helicobacter pylori* in a population with a high metronidazole resistance rate. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:411-16.
44. **Isakov V, Domareva I, Koudryavtseva L, et al.** Furazolidone-based triple 'rescue' therapy vs quadruple 'rescue' therapy for eradication of *Helicobacter pylori* resistant to metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1277-82.
45. **Treiber G, Ammon S, Malfertheiner P, et al.** Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* after previous treatment failures. *Helicobacter* 2002;4:225-31.
46. **Roghani H, Massarrat S, Shirekoda M, et al.** Effect of different doses of furazolidone with amoxicillin and omeprazole on eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:778-82.
47. **Fennerty M, Lieberman D, Margret N.** Effectiveness of *Helicobacter pylori* treatments regimens in clinical practice: a community based outcomes study ((Fennerty M, Lieberman D, Margret N. Effectiveness of *Helicobacter pylori* treatments regimens in clinical practice: a community based outcomes study (Abstract). *Gastroenterology* 1997;112:A14, Abstract). *Gastroenterology* 1997;112:A14.
48. **Segura AM, Gutierrez O, Otero W, et al.** Furazolidone, amoxicilline, bismuth triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:1647-52.
49. **Otero W, Gutierrez O, Sierra F.** Erradicación del H pylori con Terapia Triple: Bismuto, Furazolidona, Tetraciclina. *Acta Med Col.* 1996;21:218, (Res).
50. **Graham DY, Saedd MA, Hoffman J, et al.** Nitrofurantoin quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection: effect of metronidazole resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:513-8.
51. **Hass CE, Nix DE, Schentag JJ, et al.** In vitro selection of resistant *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1637-41.