TRABAJOS ORIGINALES

Erradicación de *H. pylori* y su relación con la resistencia a los antibióticos y el estatus de *CYP2C19*

E. Garza González, E. Giasi González¹, M. A. Martínez Vázquez¹, G. I. Pérez Pérez², G. M. González, H. J. Maldonado Garza¹ y F. J. Bosques Padilla¹

Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Nuevo León. México. ¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Universidad Autónoma de Nuevo León. México. ²Servicio de Medicina y Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Nueva York. EE.UU.

RESUMEN

Objetivo: determinar la eficacia del rabeprazol (RPZ), amoxicilina (Am) y claritromicina (Cla) (7 vs. 14 días) en la erradicación de *H. pylori* y determinar el efecto de la resistencia a los antibióticos y el genotipo de *CYP2C19*.

Material y métodos: inicialmente, se determinó el genotipo de *CYP2C19* a 100 sujetos sanos para determinar el tamaño de muestra del ensayo clínico. Posteriormente, 59 pacientes *H. pylori*+ recibieron al azar RPZ (20 mg diarios), Cla (500 mg cada 12 horas) y Am (1.000 mg cada 12 horas) (7 vs. 14 días). Se determinó la CMI para Am y Cla por el método de dilución en agar. El genotipo *CYP2C19* fue determinado por PCR-RFLP.

Resultados: en el análisis por protocolo (PP), las tasas de erradicación fueron del 89,7 y 72% para los grupos de 7 y 14 días respectivamente ($p = 0,159$). En el análisis de intención de tratamiento (IT), las tasas de erradicación fueron del 86,7 y 62,1% en los grupos de 7 y 14 días respectivamente ($p = 0,06$).

Ninguna cepa presentó resistencia a Am y 4 cepas fueron resistentes a Cla: 3 (11,1%) en el grupo de 14 días y 1 (4%) en el grupo de 7 días. Las tasas de erradicación no fueron afectadas por la resistencia de la cepa o el genotipo de *CYP2C19*.

Conclusiones: las terapias de 7 y 14 días fueron eficaces para la erradicación de *H. pylori*. Al parecer, la resistencia de la cepa y el genotipo de *CYP2C19*, no influenciaron las tasas de erradicación de *H. pylori* en la población estudiada.

Palabras clave: Rabeprozol. Amoxicilina. Resistencia antibiótica. Claritromicina. *CYP2C19*. *H. pylori*. Mexicana.

ABSTRACT

Objective: to assess the efficacy of rabeprazole (RPZ), amoxicillin (Am), and clarithromycin (Cla) (7 vs. 14 days) in the eradication of *H. pylori*, and to determine the effect of strain-specific antibiotic resistance and host *CYP2C19* status.

Material and methods: first, we determined the *CYP2C19* status of 100 healthy subjects to establish a sample size for the clinical trial. Then, 59 *H. pylori*-infected patients were randomized to receive RPZ (20 mg daily) plus Cla (500 mg b.d.) and Am (1,000 mg b.d.) for 7 vs. 14 days. The MIC for Am and Cla were determined using the agar dilution method. The *CYP2C19* genotype was determined by the PCR-RFLP method.

Results: in the per-protocol analysis (PP) eradication rates were 89.7 and 72% for the 7- and 14-day groups ($p = 0.159$). In the intention to-treat analysis (ITT) eradication rates were 86.7 and 62.1% in the 7- and 14-day groups, respectively ($p = 0.06$).

None of the strains was resistant to Am, and 4 strains were resistant to Cla: 3 (11.1%) in the 14-day group and 1 (4%) in the 7-day group. Neither strain-specific antibiotic resistance nor host *CYP2C19* status influenced eradication rates.

Conclusions: both 7- and 14-day therapies were effective for *H. pylori* eradication. Strain resistance and *CYP2C19* status do not seem to influence eradication rates in the studied population.

Key words: Rabeprazole. Amoxicillin. Antibiotic resistance. Clarithromycin. *CYP2C19*. *Helicobacter pylori*.

Garza González E, Giasi González E, Martínez Vázquez MA, Pérez Pérez GI, González GM, Maldonado Garza HJ, Bosques Padilla FJ. Erradicación de *H. pylori* y su relación con la resistencia a los antibióticos y el estatus de *CYP2C19*. Rev Esp Enferm Dig 2007; 99: 71-75.

Recibido: 25-09-06.

Aceptado: 13-11-06.

Correspondencia: Francisco J. Bosques-Padilla. Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Avda. Madero y Gonzalitos, s/n. Colonia Mitras Centro. Monterrey Nuevo León. México. C.P. 64460. Fax: (52+) 81 83 33 36 64. e-mail: fbosques58@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Diversos esquemas de tratamiento se han utilizado para la erradicación *Helicobacter pylori* y uno de los más eficaces es una combinación de un inhibidor de bomba de protones (IBP) con claritromicina (Cla) y amoxicilina. Este tratamiento falla en casi 15% de los pacientes (1-5).

Además de la resistencia del *H. pylori* a los antibióticos, varios factores se han relacionado con este fallo en la erradicación, tales como el cumplimiento del tratamiento por el paciente, el régimen de fármacos seleccionado, la presentación clínica y el genotipo del citocromo P450 2C19 (*CYP2C19*) (6-15), el cual está implicado en el metabolismo de los IBP.

Se han descrito algunas variantes alélicas del gen *CYP2C19*: los alelos *CYP2C19** 2 y *3 se asocian a una menor actividad enzimática comparada con el alelo salvaje (*CYP2C19** 1). Así, diversos genotipos de *CYP2C19* afectan la acción de los IBP y por lo tanto pueden influenciar la erradicación de *H. pylori* (6,11,12,14).

Los individuos portadores de 2 alelos no funcionales *CYP2C19* (2*/2* o 3*/3*), son denominados metabolizadores lentos (ML). Los portadores del tipo salvaje en exones 4 y 5 (*1/*1) son considerados metabolizadores rápidos homocigotos (MR-Hom) y los sujetos con sólo una mutación en exón 4 o exón 5 (*1/*2 o *1/*3), se consideran metabolizadores menos rápidos heterocigotos (MMR-Het).

La frecuencia de estas variantes alélicas es diferente entre diversos grupos raciales. Las frecuencias más bajas de ML se encuentran en individuos caucásicos (1,8-2,8%) y negros (3,8%), y las más altas en asiáticos (14-14,3%), especialmente en poblaciones japonesas (21%) (16).

Varios estudios han demostrado que la eficacia de la erradicación de *H. pylori* es más baja en MRs-Hom comparado con ML o los pacientes MMR-Het (8,9,13).

El objetivo de este trabajo fue conocer la influencia de los genotipos *CYP2C19* y la resistencia bacteriana en la eficacia de la erradicación de *H. pylori*.

MÉTODOS

Determinación del genotipo de *CYP2C19* en la población general

Inicialmente, se determinó el genotipo de la *CYP2C19* en la población general para determinar el tamaño de la muestra para el estudio clínico. Para esto, se incluyeron 100 sujetos sanos (F/M = 57/43, media de edad = 44,9 años) nacidos en el Noreste de México y con ascendencia, de al menos, 2 generaciones de la misma región geográfica. Los sujetos no estaban relacionados entre sí y eran sanos y físicamente normales. A los 100 sujetos se les tomó una muestra de 5 ml de sangre periférica para la extracción de DNA genómico por el método de fenol-cloroformo-alcohol isoamílico y precipitación con etanol.

La genotipificación del alelo salvaje de *CYP2C19* (*1) y los dos alelos mutados, *2 en el exón 5 y *3 en el exón 4, se realizó por el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)-polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), según lo descrito por de Moraes y cols. (20,21). Todas las genotipificaciones se lleva-

ron a cabo al menos dos veces. Con estos resultados, se clasificaron en MR-Hom, MMR-Het, y ML según lo descrito previamente.

Estudio clínico

Selección de la población

Se evaluaron 112 pacientes dispépticos que acudieron al Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, entre mayo de 2003 y abril de 2004. Se invitó a los pacientes con indicación de endoscopia gastrointestinal superior por síntomas dispépticos tales como dolor epigástrico, síntomas relacionados con las comidas, ardor de estómago, náusea o vómito.

Se excluyeron pacientes con reacciones alérgicas documentadas a los medicamentos empleados en este estudio clínico, mujeres embarazadas, así como los pacientes seriamente enfermos, con reflujo gastroesofágico, o enfermedad úlcero-péptica, con síndrome de Zollinger-Ellison o que hubieran ingerido antiinflamatorios no esteroides. También se excluyeron pacientes con enfermedad hepática, renal o cardiovascular conocida, o pacientes tratados con antibióticos, IBP o sales de bismuto en las 4 semanas anteriores al estudio.

Los pacientes que aceptaron participar en este estudio firmaron una forma de consentimiento informado. El comité local de ética aprobó el protocolo del estudio.

Diagnóstico de la infección por *H. pylori* de los pacientes evaluados

La infección por *H. pylori* se determinó en todos los pacientes evaluados (n = 112) por el cultivo, la prueba rápida de ureasa (PRU) e histología. Los pacientes se clasificaron como infectados con *H. pylori* si tuvieron dos o más pruebas diagnósticas positivas.

Durante la endoscopia, una biopsia del antro, una del cuerpo y una de la incisura angular fueron obtenidas para el análisis histológico. Una biopsia del antro y una del cuerpo fueron obtenidas para realizar la PRU por una prueba no-comercial validada (17). Dos biopsias del antro y dos del cuerpo fueron obtenidas para el cultivo, el cual fue realizado por procedimientos estándares (18).

Pacientes incluidos en el estudio clínico y tratamiento

De los 112 pacientes evaluados, 59 estaban infectados con *H. pylori* (F/M = 39/20, media de edad = 38,5), por lo tanto fueron incluidos en el estudio clínico de erradicación de la bacteria. Dentro de este protocolo, no se realizó seguimiento de los 53 pacientes no infectados.

Se aleatorizaron los pacientes en relación 1:1 para recibir RPZ (20 mg diarios), más Cla (500 mg cada 12 horas) y Am (1.000 mg cada doce horas) por 7 ó 14 días. El cumplimiento del tratamiento fue determinado por cuenta de tableta.

La ingesta mínima para considerar a un paciente válido para el análisis fue el consumo, de por lo menos, el 80% del tratamiento.

Genotipos de *CYP2C19* y determinación de la resistencia a Am y Cla

Se determinó el genotipo de *CYP2C19* por el método de PCR-RFLP de la manera descrita para la población general en la primera parte de este estudio (20,21).

Cuando el cultivo fue positivo para *H. pylori*, se determinaron las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) para Am y Cla (19). Los valores del corte usados para definir resistencia fueron $\geq 0,5$ mg/l para Am y ≥ 2 mg/l para Cla.

Detección de la erradicación de *H. pylori*

La erradicación de la bacteria se definió por un resultado negativo de la prueba del antígeno en heces empleando anticuerpos monoclonales (Premier Platinum HpSA Plus; Meridian Diagnostics, Inc., Cincinnati, Ohio) la cual se realizó 4 semanas después de la terminación del tratamiento.

Estadística de la determinación del genotipo de *CYP2C19* en la población general y del estudio clínico

En la población en general, la distribución genotípica de *CYP2C19* fue examinada para evaluar alguna desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg por una prueba de Chi-cuadrado.

En el estudio clínico, para el análisis de la eficacia, se realizaron dos análisis: a) intención de tratamiento (IT), que fue realizado en todos los pacientes que recibieron por lo menos una dosis de los fármacos, incluyendo a los pacientes a los cuales no se les realizó la detección de la erradicación de *H. pylori* debido a la falta de muestra de heces para el análisis; y un análisis b) por-protocolo (PP), que incluyó solamente a pacientes que terminaron el régimen y en los cuales se completó el estudio incluyendo la detección de erradicación de la bacteria.

Las diferencias estadísticas en tasas de la erradicación entre los grupos de estudio se evaluaron usando la prueba de Fischer. Un valor de $p < 0,05$ de dos colas se consideró estadísticamente significativo. Se emplearon los programas estadísticos Prism 3.0 (GraphPad, inc., San Diego, Calif) y SPSS 11.0 (SPSS inc., Chicago, IL).

RESULTADOS

Genotipos *CYP2C19* en la población en general

La población estudiada estaba en equilibrio Hardy-Weinberg para ambos sitios polimórficos (exón 4, Chi-cuadrado H-W = 1,8; exón 5, Chi-cuadrado H-W = 1,42).

El 62% de estos sujetos fueron MR-Hom, el 30% fueron MMR-Het y el 8% fueron ML (Tabla I). De acuerdo a estos resultados, se decidió incluir por lo menos a 29 pacientes por grupo, lo cual permitió detectar diferencias del 31% o mayores en las tasas de la erradicación (el 60% para el grupo de 7 días y el 91% grupo de 14 días, poder estadístico del 80%, y valor alfa del 5%).

Tabla I. Distribución de los genotipos de *CYP2C19*

	Genotipo <i>CYP2C19</i>		Población general (n = 100)	Estudio clínico (n = 59)
Fenotipo	Exón 4	Exón 5	%	%
MR-Hom	*1/*1	*1/*1	62	72,9
MMR-Het	*1/*1	*1/*2	23	13,6
	*1/*1	*1/*3	6	1,7
	*1/*1	*3/*3	1	0
ML	*1/*2	*1/*3	0	1,7
	*1/*1	*2/*2	5	8,5
	*1/*3	*1/*2	3	0
	*1/*2	*3/*3	0	1,7

MR-Hom: metabolizadores rápidos homocigotos; MMR-Het: metabolizadores menos rápidos heterocigotos; ML: metabolizadores lentos.

Estudio clínico

Cumplimiento del tratamiento

De los 59 pacientes incluidos en el ensayo clínico, 30 fueron incluidos en el grupo de 7 días y 29 en el grupo de 14 días. En el grupo de 7 días, todos los pacientes tuvieron un cumplimiento del tratamiento del 100%, mientras que en el grupo de 14 días, el cumplimiento del tratamiento fue del 97%.

Erradicación de *H. pylori*

La muestra para la prueba de antígeno en heces se recolectó en 29 de 30 pacientes del grupo de 7 días y para el grupo de 14 días, 25 de 29 pacientes recolectaron la muestra.

En el análisis PP, que incluyó a los pacientes que completaron el estudio y que recolectaron muestra para la detección de la eliminación de *H. pylori*, la tasa de la erradicación fue del 89,7% (IC 95% = 72,7-97,8) para el tratamiento de 7 días y el 72% (IC 95% = 50,6-87,9) para el grupo de 14 días ($p = 0,159$) (Tabla II).

Tabla II. Tasas de erradicación para ambos grupos de estudio

Grupo	Erradicación (intervalo de confianza del 95%)	
	Por protocolo ($p = 0,159$)	Intención de tratamiento ($p = 0,06$)
7 días	89,7 (72,7-97,8) 26/29	86,7 (69,3-96,2) 26/30
14 días	72 (50,6-87,9) 18/25	62,1 (42,3-79,3) 18/29

En el análisis de IT, que incluyó a todos los pacientes que recibieron por lo menos una dosis de los fármacos, incluyendo a los pacientes que no recolectaron muestra para la detección de la erradicación de *H. pylori*, la tasa de la erradicación fue del 86,7% en el grupo de 7 días (IC 95% = 69,3-96,2) y en 14 días el grupo fue del 62,1% (IC 95% = 42,3-79,3) ($p = 0,06$).

Efecto de la resistencia de la cepa en la erradicación de *H. pylori*

Se obtuvo un cultivo positivo en 52 (88,1%) de los 59 pacientes incluidos (25 del grupo de 7 días y 27 en el grupo de 14 días). Ninguna de las cepas presentaron resistencia a Am, mientras que 4 cepas fueron resistentes a Cla: 3 (11,1%) en el grupo de 14 días y 1 (4%) en el grupo de 7 días.

Cuando se realizó el análisis considerando solamente a pacientes infectados con cepas susceptibles y que terminó el estudio, se encontró que la tasa de la erradicación fue del 91,7% (22/24) (IC 95% = 0,73-0,99) para el grupo de 7 días y el 79% (15/19) (IC 95% = 0,56-0,92) para el grupo de 14 días ($p = 0,38$).

Efecto de los genotipos *CYP2C19* en la erradicación de *H. pylori*

En el estudio clínico, 43 (72,9%) pacientes fueron *1/*1 para ambos sitios polimórficos (Tabla I).

En el análisis no hubo diferencias en las terapias de 7 vs. 14 días relacionadas con el estado *CYP2C19* (Tabla III).

DISCUSIÓN

Una mejor comprensión de las bases moleculares que explican las diferencias del metabolismo de diversos fármacos y su relación con los grupos étnicos, podría contribuir para mejorar la individualización de la farmacoterapia. En este estudio se determinó la prevalencia de los genotipos *CYP2C19* en la población general, se estudió la influencia de estos genotipos en las tasas de erradicación de *H. pylori* empleando una terapia triple de RPZ, Am y Cla (7 vs. 14 días), y se correlacionaron estos datos con la resistencia de la cepa.

En la población general, se encontró que el 62% de sujetos era MR-Hom, el 30% eran MMR-Het y el 8% ML. El valor para ML fue más pequeño que el reportado para la población china (13,8%), pero superior que el reportado en negros (3,8%) y caucásicos (2,1%) (16). Lo que sugiere la presencia de un componente asiático presente en la población primordialmente mestiza de México.

Con respecto al ensayo clínico, la terapia de 7 días fue tan eficaz como la terapia de 14 días para la erradicación de *H. pylori*, tanto en el análisis PP, como el análisis de IT. Contrario a lo esperado, se observó una tasa de erradicación más baja en el grupo de 14 días (72%) que en la terapia de 7 días (89,7%), y estas diferencias casi alcanzaron la significación estadística en el análisis del IT ($p = 0,06$). Se debe notar que en el grupo de 14 días, se observó una frecuencia más alta de la resistencia de *H. pylori* que en el grupo de 7 días (11 vs. 3,7%), y este hecho podría explicar esta diferencia no significativa.

El polimorfismo de *CYP2C19* es la causa principal para la variabilidad interindividual en la farmacocinética de los IBP. Varios ensayos demostraron que las tasas de erradicación de *H. pylori* son afectados por el genotipo de *CYP2C19* (8,9,13). En este trabajo no se confirmaron estos resultados. Al parecer, en la población estudiada este hecho no es un factor decisivo para el éxito de la erradicación, por lo menos con las combinaciones de los fármacos y de las dosis usadas en este ensayo.

Se ha descrito que en los ML y MMR-Het; la exposición al fármaco es cerca de 5 y 3 veces más alto que en los MR-Hom. La inhibición de la secreción ácida se relaciona claramente con la exposición del fármaco y la eficacia clínica depende del grado y la duración del aumen-

Tabla III. Tasas de erradicación de acuerdo al fenotipo de *CYP2C19* para el análisis por protocolo

Grupo de estudio	MR-Hom		MMR-Het		ML	
	n (%)	Erradicación (%) ($p = 1$)	n (%)	Erradicación (%) ($p = 0,08$)	n (%)	Erradicación (%) ($p = 1$)
7-días (n = 29)	21 (72,4)	90,5 (19/21)	4 (13,7)	100 (4/4)	4 (13,7)	75 (3/4)
14-días (n = 25)	17 (68)	88,2 (15/17)	6 (24)	33,3 (2/6)	2 (8)	50 (1/2)

MR-Hom: metabolizadores rápidos homocigotos; MMR-Het: metabolizadores menos rápidos heterocigotos; ML: metabolizadores lentos.

to en el pH intragástrico, así, resultado terapéutico se asocia al genotipo individual (fenotipo) de *CYP2C19* (6,11,12,14). Sin embargo, este no es el único hecho que afecta la erradicación, otros factores, tales como el cumplimiento del tratamiento, podrían modificar la respuesta a la terapia. En este estudio, el cumplimiento del tratamiento fue documentado solamente por la cuenta de tableta, el cual es simple, pero no está exento de errores no intencionales.

Este estudio no encontró evidencia de que los genotipos *CYP2C19* o la resistencia de *H. pylori* a los antibióticos afecten las tasas de la erradicación en esta población particular. Una explicación posible para la falta de correlación encontrada en este estudio es que el predominio de cepas resistentes fue bajo (7,7%); sólo un poco más bajo que lo observado previamente para la misma población (12,9%) (22) y este hecho podría contribuir al bajo impacto de la resistencia bacteriana en las tasas de la erradicación.

Este estudio demostró la eficacia del tratamiento con RPZ, Am y Cla tanto 7 vs. 14 días, aun empleando dosis bajas de RPZ (20 mg diarios).

En este protocolo se llevaron a cabo dos tipos de análisis de la eficacia: el análisis IT, que fue realizado considerando a todos los pacientes que recibieron por lo menos una dosis de los fármacos del estudio, incluyendo a los pacientes que no recolectaron muestra para la detección de la erradicación de *H. pylori*; y un análisis PP, que incluyó solamente a pacientes que terminaron el régimen y que sí recolectaron muestra para la detección de la erradicación de la bacteria. De acuerdo con lo anterior, la información obtenida en el análisis PP es al parecer la más exacta, ya que en el análisis IT es probable que en los pacientes que terminaron el tratamiento y que no recolectaron la muestra para la detección de la erradicación de *H. pylori* se haya erradicado la bacteria, lo cual muy probablemente habría cambiado los porcentajes de erradicación obtenidos.

En conclusión, las terapias de RPZ-Cla-Am (7 y 14 días) fueron eficaces para la erradicación de *H. pylori*. No se encontró diferencia en la relación de la resistencia de la cepa y el estado *CYP2C19* con el régimen usado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. European Helicobacter pylori Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection-The Maastricht 2-2000 Consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-80.
2. McLoughlin R, Racz I, Buckley M, O'Connor HJ, O'Morain C. Therapy of Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2004; 9 (Supl. 1): 42-8.
3. Bytzer P, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2005; 10 (Supl. 1): 40-6.
4. Savarino V, Neri M, Vigneri S. PPI-based triple therapy in the eradication of *H. pylori* infection. *Gastroenterology* 1999; 117: 746-7.
5. Sung JY, Leung WK, Ling TK, Yung MY, Chan FK, Lee YT, et al. One week use of ranitidine bismuth citrate, amoxicilina and claritromicina for the treatment of Helicobacter pylori related duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 723-30.
6. Furuta T, Sagehashi Y, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Kodaira M, et al. Influence of *CYP2C19* polymorphism and Helicobacter pylori genotype determined from gastric tissue samples on response to triple therapy for *H. pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 564-73.
7. González HM, Romero EM, Peregrina AA, de J Chávez T, Escobar-Islas E, Lozano F, et al. *CYP2C19*- and *CYP3A4*-dependent omeprazole metabolism in West Mexicans. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 1211-5.
8. Inaba T, Mizuno M, Kawai K, Yokota K, Oguma K, Miyoshi M, et al. Randomized open trial for comparison of proton pump inhibitors in triple therapy for Helicobacter pylori infection in relation to *CYP2C19* genotype. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 748-53.
9. Kawabata H, Habu Y, Tomioka H, Kutsumi H, Kobayashi M, Oyasu K, et al. Effect of different proton pump inhibitors, differences in *CYP2C19* genotype and antibiotic resistance on the eradication rate of Helicobacter pylori infection by a 1-week regimen of proton pump inhibitor, amoxicilina and claritromicina. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 259-64.
10. Ieiri I, Kubota T, Urae A, Kimura M, Wada Y, Mamiya K, et al. Pharmacokinetics of omeprazole (a substrate of *CYP2C19*) and comparison with two mutant alleles, C gamma P2C19m1 in exon 5 and C gamma P2C19m2 in exon 4, in Japanese subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 647-53.
11. Saitoh T, Fukushima Y, Otsuka H, Hirakawa J, Mori H, Asano T, et al. Effects of rabeprazole, lansoprazole and omeprazole on intragastric pH in *CYP2C19* extensive metabolizers. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1811-7.
12. Shirai N, Furuta T, Mmoriyama Y, Okochi H. Effects of *CYP2C19* genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1929-37.
13. Inaba T, Mizuno M, Kawai K, Yokota K, Oguma K, Miyoshi M, et al. Randomized open trial for comparison of proton pump inhibitors in triple therapy for Helicobacter pylori infection in relation to *CYP2C19* genotype. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 748-53.
14. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Hishida A, Ishizaki T. Influence of *CYP2C19* pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005; 20: 153-67.
15. Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S, Mentis A, Spiliadi C, Artakis V, et al. Factors that may affect treatment outcome of triple Helicobacter pylori eradication therapy with omeprazole, amoxicilina, and claritromicina. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 63-7.
16. Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 815-50.
17. Flores-Orta D, Bosques-Padilla F, Gómez-Leija, Frederick F. Comparative study of rapid urease test (Hazzell test) vs. CLO-test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Gut* 1997; 41 (Supl. 3): A160.
18. Pérez-Pérez GI. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. Culture, including transport. *Gastroenterology Clinics of North America* 2000; 29: 879-84.
19. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing and approved standard M7-A5. Informational supplement M100-S10.22. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa. 2000.
20. de Morais SMF, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol* 1994; 46: 594-8.
21. de Morais SMF, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin in humans. *J Biol Chem* 1994; 269: 15419-22.
22. Garza-González E, Pérez-Pérez GI, Alanís-Aguilar O, Tijerina-Menchaca R, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. Antibiotic susceptibility patterns of Helicobacter pylori strains isolated from northeastern Mexico. *J Chemother* 2002; 14: 342-5.