

ORIGINAL

Actualización de la eficacia de la terapia triple para la infección por *Helicobacter pylori* y de la resistencia a claritromicina en España (2007-2012)

Javier Molina-Infante^{a,*} y Javier P. Gisbert^b

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^b Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España

Recibido el 12 de enero de 2013; aceptado el 5 de febrero de 2013

Disponible en Internet el 25 de abril de 2013

PALABRAS CLAVE

Helicobacter pylori;
Terapia triple;
Claritromicina;
Resistencia

Resumen

Introducción: La terapia triple, que continúa siendo el estándar en España para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), no se debería emplear cuando su eficacia es inferior al 80% o las tasas de resistencia a claritromicina son superiores al 15-20%.

Objetivo: Evaluar la evidencia disponible en adultos acerca de la eficacia de la terapia triple y las tasas de resistencia a claritromicina en nuestro medio durante los últimos 6 años.

Métodos: Búsqueda bibliográfica (2007-2012) utilizando los términos «*Helicobacter pylori*», «España» y «claritromicina» en Medline y en los resúmenes de diversos congresos nacionales de gastroenterología y microbiología. Fueron incluidos todos los estudios en los que se utilizó un tratamiento de primera línea compuesto por un inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina y claritromicina, así como aquellos en los que se estudió la susceptibilidad in vitro de *H. pylori* a claritromicina en pacientes no tratados previamente.

Resultados: Respecto a la terapia triple, se identificaron 5 artículos y 9 resúmenes (3.147 pacientes), con una tasa media de erradicación del 70,8% (IC 95% = 66-76%). Estratificados por duración del tratamiento, la eficacia media fue 68,8% (60-76%) para 7 días de tratamiento y 71,8% (68-78%) para 10 días. En relación con la tasa de resistencia a claritromicina, se identificaron 4 artículos y 5 resúmenes (1.709 pacientes) con una tasa media de resistencia del 18,3% (13-22%).

Conclusiones: La eficacia de la terapia triple parece subóptima en los estudios españoles más recientes, debido probablemente a tasas de resistencia a claritromicina superiores a las previamente descritas.

© 2013 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xavi.molina@hotmail.com (J. Molina-Infante).

KEYWORDS

Helicobacter pylori;
Triple therapy;
Clarithromycin;
Resistance

Update on the efficacy of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection and clarithromycin resistance rates in Spain (2007-2012)

Abstract

Introduction: Triple therapy, which remains the standard treatment for *Helicobacter pylori* infection, should be discouraged when its efficacy is lower than 80% or when clarithromycin resistance rates are above 15-20%.

Aim: To update the available evidence on the effectiveness of triple therapy and clarithromycin resistance rates in adults in Spain over the last 6 years.

Methods: A literature search (2007-2012) was conducted in Medline and the abstracts books of the annual meetings of several Spanish gastroenterological and microbiological congresses. The search terms were «*Helicobacter pylori*», «Spain» and «clarithromycin». Studies were selected if they included triple therapy consisting of a proton pump inhibitor with clarithromycin and amoxicillin or if they analyzed *H. pylori* clarithromycin susceptibility in treatment-naïve patients.

Results: There were five articles and nine abstracts (3147 patients) on triple therapy, which showed a mean cure rate of 70.8% (95% CI = 66-76%). When stratified by the duration of therapy, the mean cure rates were 68.8% (60-76%) for 7-day regimens and 71.76% (68-78%) for 10-day regimens. For clarithromycin resistance rates, four articles and five abstracts (1709 patients) revealed a mean resistance rate of 18.3% (13-22%).

Conclusions: The efficacy of triple therapy seems to be unacceptable in recent studies conducted in Spain, possibly associated with clarithromycin resistance rates higher than previously reported.

© 2013 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

La terapia triple, constituida por un inhibidor de la bomba de protones (IBP) junto a 2 antibióticos, habitualmente amoxicilina y claritromicina, es el tratamiento de primera línea más utilizado para la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en la actualidad. La pauta terapéutica inicial recomendada en las primeras reuniones de consenso a nivel europeo¹ (1997) y español^{2,3} (1999-2004) era de 7 días, estableciéndose por consenso que la eficacia mínima por intención de tratar (IT) de cualquier tratamiento erradicador de primera línea debería ser al menos del 80%¹.

En 2007, se publican simultáneamente las recomendaciones de consenso en Europa⁴ y Estados Unidos⁵; en ambas se alertaba acerca de un descenso progresivo de las tasas de eficacia de la terapia triple, hasta cifras inaceptables (70-85%), en relación con un aumento en las tasas de resistencia de *H. pylori* a claritromicina. En Europa, se mantenía la terapia triple como el tratamiento de elección, con una duración recomendada de 10-14 días, pudiendo utilizarse durante 7 días en aquellas zonas donde se mantiene su eficacia. Igualmente, se establecía un punto de corte en las tasas de resistencia a claritromicina (15-20%), a partir del cual se desaconsejaba el uso de cualquier terapia triple, recomendándose en estos casos una combinación cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) durante 10 a 14 días⁴. En las guías americanas, se sugería una duración de la terapia triple de 10-14 días y se recomendaban como alternativas de primera línea la terapia cuádruple clásica con bismuto durante 10 a 14 días o bien la terapia cuádruple sin bismuto, durante 10 días, administrada de manera secuencial⁵.

En el año 2012, se publican las conclusiones de la tercera reunión de consenso del grupo Europeo para el estudio de *H. pylori*⁶. En ellas, se recomienda abandonar el uso de la terapia triple clásica en áreas geográficas con una tasa de resistencia a claritromicina igual o superior al 15-20% y se propone la terapia cuádruple con bismuto como alternativa en zonas con tasas bajas de resistencia a claritromicina y como terapia de elección en las zonas con resistencias > 15-20%. Un estudio multicéntrico europeo recientemente publicado⁷, que incluyó a 2.204 pacientes adultos, ha evidenciado una tasa media de resistencia a claritromicina en Europa del 17,5%, siendo significativamente superior en los países de Europa del Sur, Central y Occidental (> 20%) comparado con los países del norte de Europa (< 10%).

La situación en España a este respecto entre los años 1997 y 2008 ha sido recientemente revisada⁸. En cuanto a la eficacia de la terapia triple, se confirmó una tasa media de curación por IT del 80%, mantenida a lo largo del tiempo, en 32 estudios que incluyeron a 4.727 pacientes. Respecto a la resistencia a claritromicina, la información disponible hasta 2008 señalaba que las tasas permanecían estables, en torno al 8%. Sin embargo, la tasa de resistencia comunicada por los centros españoles participantes en el reciente estudio multicéntrico europeo mencionado previamente⁷ fue del 14%. Por tanto, existe una tendencia evidente en nuestro país a una relativamente baja eficacia de la terapia triple, y datos emergentes que apuntan a un incremento manifiesto en las tasas locales de resistencia a claritromicina. Por ello, sería interesante actualizar estos datos para determinar si está justificado el cambio de los esquemas terapéuticos de primera línea en España y si este cambio debe ser generalizado o se debe realizar de manera individualizada. Así, el objetivo del presente estudio es evaluar de manera

actualizada (durante los últimos 6 años) la eficacia de la terapia triple y la prevalencia de resistencia a claritromicina en España.

Métodos

Eficacia de la terapia triple

Se realizó una búsqueda sistemática (2007-2012) de artículos publicados en revistas internacionales y nacionales a través de MEDLINE, utilizando los términos de búsqueda «*Helicobacter pylori*/H. pylori» y «Spain». Igualmente, se llevó a cabo una búsqueda minuciosa en los libros de resúmenes de la reunión anual de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología (SEIMC), utilizando el término de búsqueda «*Helicobacter pylori*/H. pylori». Fueron incluidos todos los estudios en los que se utilizaba una terapia triple de primera línea con una duración máxima de 14 días con cualquier IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol o esomeprazol), amoxicilina 1 g/12 h y claritromicina 500 mg/12 h. Los resúmenes que duplicaban información presentada previamente en otros congresos (AEG, SEPD) o publicada posteriormente en formato de artículo fueron excluidos. Los estudios en población pediátrica o aquellos que utilizaban antibióticos como levofloxacino o metronidazol en la terapia triple fueron igualmente excluidos. Las variables analizadas en cada estudio fueron: autor, año de publicación, ciudad, número de pacientes incluidos, tipo de IBP utilizado y dosis.

La variable principal de análisis fue la erradicación de *H. pylori*, documentada mediante histología o test de aliento, tanto por protocolo (PP) (teniendo en cuenta solo a los pacientes que realizaron de manera completa el tratamiento) como por IT (incluyendo a todos los pacientes, independientemente de que completaran o no el tratamiento y asumiendo que los pacientes sin seguimiento suponían un fracaso del tratamiento). La eficacia del tratamiento erradicador no aparece desglosada por PP/IT en la gran mayoría de los resúmenes de congresos; cuando esta información sí estaba disponible por separado, se tuvo en cuenta la eficacia por IT.

Prevalencia de la resistencia a claritromicina

Se realizó una búsqueda sistemática (2007-2012) de artículos publicados en revistas internacionales y nacionales a través de MEDLINE, utilizando los términos de búsqueda «*Helicobacter pylori*/H. pylori», «clarithromycin» y «Spain». Igualmente, se llevó a cabo una búsqueda minuciosa en los libros de resúmenes de los congresos previamente mencionados, utilizando el término de búsqueda «*Helicobacter pylori*/H. pylori». Fueron excluidos los estudios con resultados duplicados, en población pediátrica y aquellos en los que se evaluaba la resistencia en pacientes que habían recibido previamente tratamiento erradicador. Las variables analizadas en cada estudio fueron: autor principal, año de publicación, ciudad, número de pacientes incluidos, prevalencia de resistencia a claritromicina,

metronidazol y resistencia combinada a ambos antibióticos. En las provincias donde existía más de una tasa de resistencia comunicada, se calculó la media de las mismas.

Resultados

Eficacia de la terapia triple

Se identificaron 5 artículos y 9 resúmenes⁹⁻²², que incluyeron a 3.147 pacientes (tabla 1), con una tasa media de erradicación del 70,8% (IC 95% = 66-76%). Estratificados por duración del tratamiento, la eficacia media fue del 68,8% (60-76%) para esquemas terapéuticos de 7 días y del 71,7% (68-78%) para tratamientos de 10 días. No se identificó ningún estudio que incluyera tratamientos triples de 14 días de duración. En el total de los 14 estudios que evaluaron la eficacia de la terapia triple, todos mostraron una eficacia < 80%, con la excepción de 3 estudios con tasas de curación del 80,7²², 81⁹ y 81,5%¹⁶.

Respecto a artículos publicados en revistas (n = 5), se incluyeron 407 pacientes y todos los tratamientos triples pautados tuvieron una duración de 10 días⁹⁻¹³. La tasa de erradicación media fue del 74,7% (64-85%) en el análisis PP y del 72,5% (60-84%) por IT.

De igual manera, se identificaron 18 resúmenes, de los que 9 fueron excluidos por duplicidad de resultados previamente comunicados en otros congresos o posteriormente publicados en formato de artículo. Por tanto, finalmente se incluyeron en el análisis 9 resúmenes¹⁴⁻²², que incluyeron a 2.740 pacientes. Los tratamientos triples pautados tuvieron una duración variable de 7 o 10 días. La tasa de erradicación media fue del 68,8% (60-76%) para los tratamientos de 7 días y del 73,7% (68-78%) para los de 10 días de duración.

Prevalencia de resistencia a claritromicina

Se identificaron 4 artículos y 5 resúmenes^{12,13,23-29}, que incluyeron a 1.709 pacientes (tabla 2), con una tasa media de resistencia a claritromicina del 18,3% (13-22%), a metronidazol del 40,8% (30-47%) y frente a ambos del 10,1% (8-12%).

Respecto a artículos publicados en revistas (n = 4), se incluyeron 659 pacientes^{12,13,24,25}. La tasa media de resistencia a claritromicina fue del 18,3% (13-22%), a metronidazol del 41% (20-63%) y combinada a claritromicina y metronidazol del 9,4% (2-16%).

Se identificaron 10 resúmenes, de los que 5 fueron excluidos por duplicidad de resultados previamente comunicados en otros congresos o posteriormente publicados en formato de artículo. Por tanto, se incluyeron finalmente 5 resúmenes con 1.050 pacientes²⁵⁻²⁹. La tasa media de resistencia a claritromicina fue del 16% (13-18%), a metronidazol del 42% (23-61%) y combinada a claritromicina y metronidazol del 10,7% (4-18%).

En la figura 1 se exponen las localizaciones geográficas de España donde se han evaluado recientemente las tasas de resistencia a claritromicina, así como su valor numérico.

Tabla 1 Estudios que han evaluado la eficacia de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones (IBP), amoxicilina y claritromicina en España desde 2007 a 2012

Autores	Tipo de publicación	Año de publicación	Ciudad	n	Eficacia PP	Eficacia IT	IBP y dosis
Artaza Varasa et al. ⁹	Artículo	2008	Toledo	27	81%	81% ^a	R 20 mg/12 h
Molina Infante et al. ¹⁰	Artículo	2010	Cáceres	115	66%	64% ^a	O 20 mg/12 h
Cuadrado Lavín et al. ¹¹	Artículo	2012	Laredo	128	78%	78% ^a	O 20 mg/12 h
Molina Infante et al. ¹²	Artículo	2012	Cáceres	33	74%	70% ^a	O 20 mg/12 h
Cosme et al. ¹³	Artículo	2013	San Sebastián	104		49% ^a	O 20 mg/12 h
García Fernández et al. ¹⁴	Resumen	2008	Sevilla	248		63,3% ^b	O, ne
						67,7% ^a	
Pérez Pastor et al. ¹⁵	Resumen	2008	Sevilla	333		62,9% ^b	O, ne
						69,9% ^a	
Irisarri Garde et al. ¹⁶	Resumen	2009	Pamplona	521		81,5% ^b	O, ne
						80% ^a	
Guardiola Arévalo et al. ¹⁷	Resumen	2010	Toledo	46		73,9% ^a	R 20 mg/12 h
Irisarri Garde et al. ¹⁸	Resumen	2011	Pamplona	463		72,2% ^b	O, ne
						72,4% ^a	
Guardiola Arévalo et al. ¹⁹	Resumen	2011	Toledo	50		78% ^a	R 20 mg/12 h
Ibáñez et al. ²⁰	Resumen	2011	Oviedo, Avilés	375		69,1%	O, ne
Campillo Arregui et al. ²¹	Resumen	2012	Tudela	353		61,5% ^b	O, ne
						70,7% ^a	
Romero Ordóñez et al. ²²	Resumen	2012	Marbella	351		71,4% ^b	O, ne
						80,7% ^a	

ne: no especificado; O: omeprazol; R: rabeprazol.

^a Terapia triple de 10 días.

^b Terapia triple de 7 días.

Discusión

El manifiesto declive de la eficacia de la terapia triple para el tratamiento de la infección por *H. pylori* es un fenómeno generalizado en todo el mundo, pero que ha sido especialmente acusado en los países de la cuenca mediterránea (España, Italia, Francia, Turquía), donde en general la terapia triple no alcanza tasas de curación superiores al 80%³⁰. Los resultados del presente estudio confirman que las tasas de curación actualizadas en nuestro país son, de manera homogénea, inaceptables. Del mismo modo, queda claro que las tasas actualizadas de resistencia a claritromicina,

e igualmente de manera homogénea a lo largo del país, son notablemente superiores a las comunicadas previamente y justifican este descenso sostenido en la eficacia de la terapia triple durante los últimos años⁸.

El interés científico reciente en España por conocer la eficacia del tratamiento empírico triple (5 artículos publicados en 6 años) y las tasas de resistencia antibióticas (4 artículos publicados en 6 años) es ínfimo si se tiene en cuenta que *H. pylori* infecta aproximadamente al 50% de la población española y que suele realizarse tratamiento erradicador empírico en la inmensa mayoría de los pacientes dispepticos, cuya prevalencia estimada varía entre el 15 y el 45% de la población general³¹. Como consecuencia lógica, no se ha

Tabla 2 Estudios que han evaluado la tasa de resistencia de *Helicobacter pylori* a claritromicina en España desde 2007 a 2012

Autores	Tipo de publicación	Año de publicación	Ciudad	n	CLA-R	MET-R	CLA-R MET-R
Agudo et al. ²³	Artículo	2010	Madrid	57	17,5%	ne	ne
Cuadrado Lavín et al. ²⁴	Artículo	2012	Laredo	76	14,7%	45%	ne
Molina Infante et al. ¹²	Artículo	2012	Cáceres	89	20%	37%	10%
Cosme et al. ¹³	Artículo	2012	San Sebastián	437	21,1%	37,2%	8,9%
Pérez Millán et al. ²⁵	Resumen	2008	Palencia	336	16%	44%	9,5%
Franco et al. ²⁶	Resumen	2009	Riotinto, Huelva	73	18%	41%	12%
López Girona et al. ²⁷	Resumen	2009	Elche, Alicante	28	14,2%	ne	ne
Franco Álvarez de Luna et al. ²⁸	Resumen	2011	Riotinto, Huelva	540	16%	43%	ne
Hernández Humanes et al. ²⁹	Resumen	2012	León	73	16,6%	57%	ne

CLA-R: cepas de *H. pylori* resistentes a claritromicina; CLA-R MET-R: cepas de *H. pylori* resistentes a claritromicina y metronidazol; MET-R: cepas de *H. pylori* resistentes a metronidazol; ne: no especificado.

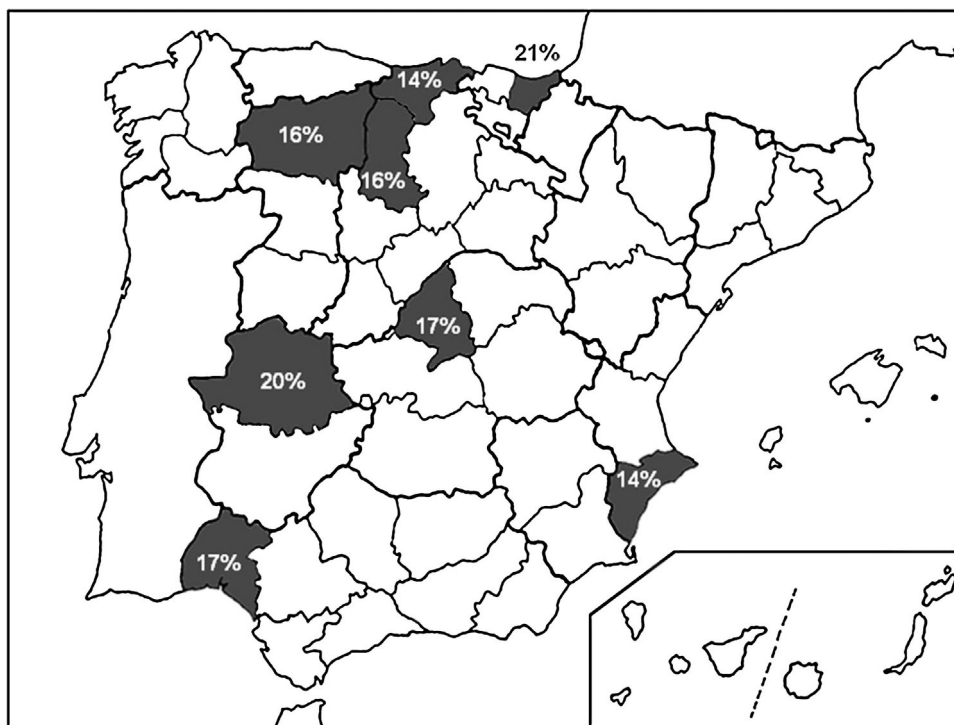


Figura 1 Provincias españolas (sombreadas en gris) en las que se ha evaluado la tasa de resistencia de *H. pylori* a claritromicina (valor numérico) desde 2007 a 2012.

evaluado de una manera crítica la necesidad de cambiar los esquemas terapéuticos de primera línea en nuestro medio. Es probable que, para ello, debamos empezar a considerar el manejo de la infección por *H. pylori* desde el prisma de las enfermedades infecciosas y no meramente como una enfermedad del tracto digestivo³². A la hora de pautar un tratamiento antibiótico para eliminar un microorganismo se deben tener en cuenta las tasas locales de resistencia antimicrobiana y de eficacia de los tratamientos empíricos, siempre con un objetivo de éxito terapéutico mínimo del 90%, como el que esperaríamos para el tratamiento antibiótico de una infección del tracto respiratorio o de las vías urinarias. En el campo de la microbiología, el desarrollo de resistencia a antibióticos se detecta habitualmente con rapidez y esto se traduce en cambios en las estrategias clínicas para mantener los mejores resultados terapéuticos posibles.

Es evidente que esta perspectiva «microbiológica» no se ha aplicado a la infección por *H. pylori* en nuestro país, ya que, a pesar de que no se ha comunicado una eficacia superior al 81% en ningún estudio con terapia triple en los últimos 6 años y a que la tasa de resistencia a claritromicina detectada en la presente revisión (18%) es notablemente superior a la publicada hasta 2008⁸, no se ha evidenciado en los últimos años un cambio en la práctica clínica habitual.

Queda claro, por tanto, que existen regiones en España donde es necesario abordar la infección por *H. pylori* mediante nuevas estrategias terapéuticas. En este sentido, las recomendaciones de consenso europeas actualizadas⁶ han propuesto una actitud dicotómica: en regiones donde las tasas de resistencia sean menores al 15-20%, o con elevada eficacia mantenida de la terapia triple, se puede seguir utilizando esta terapia, aunque se recomienda una duración de 10-14 días y dosis altas de IBP; mientras que en regiones

con tasas de resistencia a claritromicina > 15-20% la terapia clásica con bismuto se considera el tratamiento de primera línea y, en caso de ausencia de disponibilidad de este régimen, se recomienda utilizar una terapia cuádruple sin bismuto, ya sea administrada de manera secuencial o concomitante.

La terapia triple durante 14 días con dosis altas de IBP no ha sido valorada en nuestro país y puede ser una opción que merezca ser evaluada en el futuro. Dos estudios recientes llevados a cabo en América Latina con terapia triple de 14 días obtuvieron tasas de erradicación bajas, del 82 y 83%, respectivamente^{33,34}. Una desventaja de la terapia cuádruple clásica es que, actualmente, es difícil obtener alguno de sus componentes en España, específicamente la tetraciclina clorhidrato/hidrocloruro. Por su parte, Pylera® (Aptalis Pharma), una formulación galénica novedosa que contiene sales de bismuto, tetraciclina y metronidazol en una sola cápsula y que ha obtenido unos resultados iniciales prometedores³⁵, aún no se encuentra comercializada en España.

Las terapias cuádruples sin bismuto parecen una alternativa terapéutica prometedora para curación de la infección por *H. pylori* (tabla 3). En nuestro medio, la terapia secuencial ha mostrado una eficacia limitada (84%)³⁶ e incluso inaceptable (76%)¹⁰. El tratamiento concomitante (IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol) durante 10 días ha demostrado una eficacia inicial del 86%, en un medio donde la terapia triple y secuencial obtuvieron tasas de curación menores del 80%¹². Un reciente estudio multicéntrico español ha comparado la eficacia y seguridad de las 2 modalidades fundamentales de terapia cuádruple sin bismuto (secuencial y concomitante) durante 10 días³⁷. Los resultados finales demuestran que la erradicación por

Tabla 3 Esquemas terapéuticos cuádruples sin bismuto evaluados hasta la actualidad en nuestro medio

Tratamiento	Descripción
Secuencial 10 días	IBP/12 h durante 10 días Amoxicilina 1 g/12 h durante los 5 primeros días Claritromicina 500 mg/12 h durante los últimos 5 días Metronidazol 500 mg/12 h durante los últimos 5 días
Concomitante 10-14 días	IBP/12 h Amoxicilina 1 g/12 h Claritromicina 500 mg/12 h Metronidazol 500 mg/12 h
Híbrido secuencial-concomitante 14 días	IBP/12 h durante 14 días Amoxicilina 1 g/12 h durante 14 días Claritromicina 500 mg/12 h durante los últimos 7 días Metronidazol 500 mg/12 h durante los últimos 7 días

IBP: inhibidor de la bomba de protones.

IT fue del 89,6% con el tratamiento concomitante y del 86,2% con el tratamiento secuencial, sin que estas diferencias alcanzaran significación estadística. Por último, un estudio reciente realizado en España e Italia y presentado en el último congreso europeo de gastroenterología³⁸ ha comparado la eficacia de las terapias cuádruples de tipo híbrido y concomitante «optimizadas» (esto es, con una duración de 14 días y con dosis altas de IBP). Las tasas de curación por IT fueron del 92% para el tratamiento concomitante y del 90% para el tratamiento híbrido, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos.

El presente estudio posee una serie de limitaciones que deben ser tenidas en cuenta. Cabe la posibilidad de que exista un sesgo de publicación en los estudios analizados, dado que los autores con tasas de curación adecuadas sean menos propensos a publicar sus resultados, al ser de menor interés. De igual manera, la heterogeneidad de los resultados de eficacia de la terapia triple en nuestro país impide hacer una recomendación generalizada de cambio a otros tratamientos para la infección por *H. pylori*. Serían deseables, por tanto, grandes estudios abarcando un espectro más amplio de la geografía española para evaluar la realidad actual de la terapia triple y revisar de manera crítica la necesidad de cambio de tratamiento de primera línea y si este debe ser generalizado. En este sentido, ha sido publicado recientemente un estudio multicéntrico de gran tamaño muestral comparando la terapia triple y secuencial en Taiwán, con una tasas de resistencia a claritromicina bajas (9%)³⁹. Ambos tratamientos fueron utilizados durante 14 días y con dosis altas de IBP (lansoprazol 30 mg/12 h). La eficacia de la terapia secuencial fue significativamente superior (90,7%) a la obtenida con la terapia triple (82,3%). La eficacia subóptima obtenida con la terapia triple de 14 días en una región con baja resistencia a claritromicina documentada nos puede estar indicando la necesidad de replantearnos un cambio en la actitud terapéutica, máxime en áreas con resistencias antimicrobianas crecientes, como es el caso de España. En último lugar, pese

a que los datos iniciales de las terapias cuádruples en nuestro medio son prometedores, necesitamos una experiencia más sólida respecto a su eficacia y aplicabilidad, ya que son más complejas y con un mayor potencial de efectos secundarios y mal cumplimiento terapéutico.

En conclusión, en general, la eficacia de la terapia triple parece subóptima en la evidencia más reciente comunicada en España, debido muy probablemente a un incremento de la resistencia de *H. pylori* a claritromicina. Son necesarios, por tanto, nuevos tratamientos para obviar las resistencias antibióticas, si bien desconocemos en la actualidad si la terapia triple debe ser abandonada de manera generalizada. Actualmente, una alternativa a la triple terapia la constituyen las terapias cuádruples sin bismuto, destacando entre ellas la denominada terapia «concomitante», con la que se han alcanzado en nuestro medio cifras de erradicación $\geq 90\%$, por lo que ha sido recientemente recomendada en regiones con tasas de erradicación menores del 80% o con una resistencia a claritromicina $> 15\text{--}20\%$ por la *Guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con dispepsia*, elaborada por la Asociación Española de Gastroenterología y la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria³¹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bell D, Bianchi Porro G, Deltenre M, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht consensus report. The European *Helicobacter pylori* study group (EHPG). *Gut*. 1997;41:8-13.
2. Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Sainz R. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la Conferencia Española de Consenso. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:185-95.
3. Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Monés J. Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. Eradication treatment of *Helicobacter pylori*. Recommendations of the II Spanish Consensus Conference. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:301-16.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56:772-81.
5. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology Guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1808-25.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61:646-64.
7. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013;62:34-42.
8. Gisbert JP, Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:1255-68.
9. de Artaza Varasa T, Valle Muñoz J, Pérez-Gruoso MJ, García Vela A, Martín Escobedo R, Rodríguez Merlo R, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on patients with functional dyspepsia. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008;100:532-9.

10. Molina-Infante J, Perez-Gallardo B, Fernandez-Bermejo M, Hernandez-Alonso M, Vinagre G, Dueñas C, et al. Clinical trial: clarithromycin vs. levofloxacin in first-line triple and sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:1077–84.
11. Cuadrado-Lavín A, Salcines-Caviedes JR, Carrascosa MF, Dierssen-Sotos T, Cobo M, Campos MR, et al. Levofloxacin versus clarithromycin in a 10 day triple therapy regimen for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a single-blind randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:2254–9.
12. Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Vinagre-Rodríguez G, Perez-Gallardo B, Dueñas-Sadornil C, Hernandez-Alonso M, et al. Nonbismuth quadruple (concomitant) therapy: empirical and tailored efficacy versus standard triple therapy for clarithromycin-susceptible *pylori* and versus sequential therapy for clarithromycin-resistant strains. *Helicobacter.* 2012;17:269–76.
13. Cosme A, Montes M, Martos M, Gil I, Mendarte U, Salicio Y, et al. Usefulness of antimicrobial susceptibility in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:379–83.
14. Garcia Fernandez FJ, Alcazar Guijo FJ, Torres Dominguez Y, Infantes Hernandez JM, Mendoza Olivares FJ, Pinar Moreno AL. Eficacia actual del tratamiento erradicador (OCA) y de rescate (OBMT) de la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) en el Área Hospitalaria del Aljarafe de Sevilla. *Rev Esp Enf Dig.* 2008;100 Supl 1:39–40.
15. Pérez-Pastor A, Lamas E, Larraona JL, Pabón M, Jover M, Romero-Gómez M, et al. Eficacia actual del tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* con omeprazol, claritromicina y amoxicilina. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:152–3.
16. Irisarri Garde R, Bolado Concejo F, Nantes Castillejo O, Vila Costas JJ, Vicuña Arregui M, Borda Celaya F. Eficacia de las diferentes pautas de tratamiento erradicador del *Helicobacter pylori* en 521 pacientes. *Rev Esp Enf Dig.* 2009;101 Supl 1:50.
17. Guardiola Arevalo A, García Vela A, Valle Muñoz J, Artaza Varasa T, Alcántara Torres M, Carroble Jimenez JM. Cambios en la tasa de erradicación de *Helicobacter pylori* con OCA 10 en el área sanitaria de Toledo durante los últimos 6 años. *Rev Esp Enf Dig.* 2010;102 Supl 1:84.
18. Irisarri Garde R, Bolado Concejo F, González de la Higuera Carnicer B, Basterra Ederra M, Ciauriz Munuce A, Kutz Leoz M. ¿Debemos seguir utilizando OCA como primera línea de erradicación? *Rev Esp Enf Dig.* 2011;103 Supl 1:184.
19. Guardiola Arévalo A, García Vela A, Valle Muñoz J, Blanco González J, Alcántara Torres M, Carroble Jimenez JM. Tasas de erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia triple en nuestro área sanitaria. *Rev Esp Enf Dig.* 2011;103 Supl 1:46–7.
20. Ibáñez M, Armesto E, de Francisco R, Duque JM, Pérez-Martínez I, Riestra S. Variabilidad en la práctica clínica en el manejo de la infección por *Helicobacter pylori* y resultados del tratamiento erradicador: experiencia en 2 centros de Asturias. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34:238–9.
21. Campillo Arregui A, Amorena Muro E, Armendáriz Lezaun R, Laiglesia Izquierdo M, Cornago Sánchez A. Eficacia de las pautas más habituales para erradicar *Helicobacter pylori* en el área de Tudela (Navarra). *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:203–4.
22. Romero Ordóñez MA, González Bárcenas M, López Vega M, Rivera Irigoín R, Fernández Moreno N, Moreno García A, et al. Evolución en los últimos 10 años de la eficacia del tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter* con pautas OCA de primera línea. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:203.
23. Agudo S, Pérez-Pérez G, Alarcón T, López-Brea M. High prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol.* 2010;48:3703–7.
24. Cuadrado-Lavín A, Salcines-Caviedes JR, Carrascosa MF, Mellado P, Monteagudo I, Llorca J, et al. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* to six antibiotics currently used in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:170–3.
25. Pérez Millán A, Núñez H, Barcenilla J, Madrigal RE, del Moral A, García A, et al. Estudio sistemático de resistencia antibiótica de *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enf Dig.* 2008;100 Supl 1:2.
26. Franco F, Saenz R, García JH, Duque A. Fracaso terapéutico en la erradicación de *Helicobacter pylori*, en aislamientos con resistencia primaria a claritromicina y metronidazol. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2009;29(Esp Cong 1):112–3.
27. Lopez-Girona E, Belda S, Ruiz M, Sola-Vera J, Saez J, Rodriguez JC, et al. Royo. Resistencia a claritromicina en *Helicobacter pylori*. Detección mediante secuenciación del gen 23S rRNA. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(Esp Cong 1):111–2.
28. Franco-Álvarez de Luna F, Santos Rosa C, García Vela JH, Duque Calero A. Resistencia antimicrobiana primaria de *Helicobacter pylori* y sensibilidad frente a otras alternativas terapéuticas. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(Esp Cong 1):226.
29. Hernández Humanes MB, Marrodán Córdia T, Fernández-Natal M, del Pozo Maroto E, Vivas Alegre S, Hernando Martín M, et al. Diagnóstico microbiológico y anatomopatológico de la infección por *Helicobacter pylori* y análisis de resistencias antibióticas en el Área de Salud de León. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(Esp Cong 1):268–9.
30. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut.* 2010;59:1143–53.
31. Gisbert JP, Calvet X, Ferrándiz J, Mascort J, Alonso-Coello P, Marzo M. Clinical practice guideline on the management of patients with dyspepsia. Update 2012. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:725e.
32. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008;5:321–31.
33. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet.* 2011;378:507–14.
34. Herrero R, Salazar-Martínez E, Sexton R, Morgan DR, Domínguez R, Torres J, et al. Predictors of success of *Helicobacter pylori* eradication treatment in a multicentric randomized clinical trial (SWOG S0701) in Latin America. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S183–4.
35. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377:905–13.
36. Sánchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, Gisbert JP, Titó L, Castro M. Ten-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2220–3.
37. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, Castro-Fernandez M, Barrio J, Ducons J, et al. Phase IV, prospective, randomized and comparative study between sequential and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. En prensa.
38. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, Federico A, Gravina AG, Pozzati L, et al. 14-day, high-dose acid suppression, non-bismuth quadruple therapies («hybrid» vs. «concomitant») for *Helicobacter pylori* infection: a randomised trial. *Gut.* 2012; Suppl 1:S42.
39. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, Chen CC, Chang CY, Fang YJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet.* 2013;381:205–13.