



ORIGINAL

Triple terapia 10 días con esomeprazol 40 mg/12 h vs. cuádruple concomitante sin bismuto como tratamiento de primera línea de la infección por *Helicobacter pylori*



Ana Campillo*, Edurne Amorena, Miriam Ostiz, Marcos Kutz y Matilde Lalglesia

Aparato Digestivo, Hospital Reina Sofía, Tudela, Navarra, España

Recibido el 12 de octubre de 2015; aceptado el 7 de marzo de 2016
Disponible en Internet el 12 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Helicobacter pylori;
Triple terapia;
Terapia cuádruple
concomitante

Resumen

Introducción: Recientemente la cuádruple terapia concomitante sin bismuto se ha postulado como tratamiento de primera línea para la infección por *Helicobacter pylori* en España. Se desconoce si la optimización de la triple terapia clásica puede incrementar su efectividad hasta límites aceptables.

Material y métodos: Estudio retrospectivo que compara la eficacia de la triple terapia con la cuádruple concomitante realizando posteriormente un subanálisis cuando ambas se administran durante 10 días empleando esomeprazol 40 mg/12 h.

Resultados: Desde el 1 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2014 recibieron al menos una primera línea de tratamiento 657 pacientes. La cuádruple combinación (n = 371) presentó una eficacia superior a la de la triple terapia clásica (n = 248) tanto «por intención de tratar» (85,9% vs. 65,5%; p < 0,001) como «por protocolo» (88,8% vs. 68,4%; p < 0,001). Cuando ambos tratamientos se administraron durante 10 días empleando esomeprazol 40 mg/12 h la cuádruple terapia (n = 108) también fue más eficaz que la triple terapia clásica «optimizada» (n = 76), tanto «por intención de tratar» (90,7% vs. 73,6%; p = 0,003) como «por protocolo» (92,5% vs. 74,6%; p = 0,002).

Conclusiones: La terapia cuádruple concomitante con dosis altas de IBP durante 10 días consigue tasas de erradicación significativamente superiores a las obtenidos con la triple terapia optimizada y superiores al 90% cuando se utiliza esomeprazol 40 mg/12 h.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: campilloarregui@gmail.com (A. Campillo).

KEYWORDS

Helicobacter pylori;
Triple therapy;
Quadruple
concomitant therapy

10-day triple therapy with esomeprazole 40 mg/12 h vs. quadruple concomitant non-bismuth therapy as first line treatment for *Helicobacter pylori* infection**Abstract**

Introduction: Quadruple concomitant non-bismuth therapy has recently become the most widely prescribed first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in Spain. Whether optimized conventional triple therapy can achieve comparable efficacy rates remains to be seen.

Material and methods: Retrospective study comparing the efficacy of triple and quadruple concomitant therapy, and sub-analysis following administration of both for 10 days with esomeprazole 40 mg/12 h.

Results: A first-line therapy was administered to 657 patients from 1st January 2012 to 31st December 2014. Quadruple therapy (n = 371) showed higher efficacy than triple therapy (n = 248) for both intention-to-treat (85.9% vs. 65.7%; $P < .001$) and per protocol analysis (92.5% vs. 68.4%; $P < .001$). When both therapies included esomeprazole 40 mg/12 h administered for 10 days, quadruple concomitant therapy (n = 108) also had higher efficacy than triple therapy (n = 76) for intention-to-treat (90.7% vs. 73.6%; $P = .003$) and per protocol analysis (92.5% vs. 74.6%; $P = .002$).

Conclusions: Quadruple concomitant therapy with high dose proton pump inhibitor (PPI) for 10 days achieves a significantly higher eradication outcome than optimized triple therapy, with rates of over 90% when the PPI prescribed is esomeprazole 40 mg/12 h.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

En la primera conferencia europea de Maastricht sobre el manejo de la infección por *Helicobacter pylori* se determinó que solo las terapias con tasas de erradicación «por intención de tratar» superiores al 80% eran recomendables en la práctica clínica¹. Sin embargo, varios estudios en la última década han mostrado que la primera línea de tratamiento más habitual (amoxicilina 1 gr/12 h + claritromicina 500 mg/12 h + inhibidor de la bomba de protones [IBP] dosis estándar/12 h) fracasa en más del 20% de los casos, y parece ser que dichas tasas son más elevadas en la práctica clínica en nuestro país². En nuestro medio pudimos corroborar esa tendencia en un estudio retrospectivo llevado a cabo en 2011, donde observamos que sobre 325 pacientes tratados con la triple terapia clásica, esta pauta presentaba una eficacia del 61,6% «por intención de tratar» y del 63,6% «por protocolo»³. Sin embargo, hay que señalar que en aquella época se empleaban mayoritariamente pautas de 7 días y con omeprazol a dosis estándar (20 mg/12 h).

Las últimas guías de consenso disponibles, tanto europea⁴ como española⁵, sobre manejo de la infección por *H. pylori*, recomiendan que en las áreas en que la eficacia de la terapia clásica sea aceptable (> 80%), este esquema puede seguirse utilizando, si bien es recomendable hacerlo con pautas largas (10-14 días) y con IBP potentes y a doble dosis, es decir, usando pautas «optimizadas». Por otra parte, en aquellas áreas donde la eficacia de la pauta clásica sea subóptima (inferior al 80%), se recomienda una cuádruple terapia, con o sin bismuto según la accesibilidad de este. Por ese motivo, desde el año 2012 empezó a ser más habitual en nuestro medio el empleo de la triple terapia con IBP optimizado y, sobre todo, de la cuádruple concomitante sin bismuto.

Con la finalidad de determinar si una triple terapia optimizada podría obtener resultados aceptables o si debe ser definitivamente desestimada en nuestro medio, planteamos este estudio con el objetivo de evaluar de forma comparativa la eficacia de la cuádruple terapia concomitante sin bismuto y la triple clásica cuando ambas se administran durante 10 días y con esomeprazol 40 mg/12 h.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo en el que se comparó la eficacia de la pauta cuádruple concomitante sin bismuto y de la triple terapia clásica cuando ambas habían sido administradas durante 10 días y con esomeprazol 40 mg/12 h.

A partir del registro del test de aliento de nuestro centro (donde se llevan a cabo todos los test de aliento de nuestra Área de Salud) se identificó a todos los pacientes que habían realizado esta prueba por primera vez entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2014, ya fuera como diagnóstico inicial de la infección o para comprobar la erradicación tras el tratamiento. Además se llevó a cabo una revisión de los datos de endoscopia de todos los pacientes previamente identificados. De entre estos se seleccionaron aquellos que habían recibido una primera línea de tratamiento para la infección por *H. pylori* y, posteriormente, a aquellos que la habían recibido en alguna de las formas previamente indicadas.

De los pacientes se recogieron datos demográficos (edad y sexo), referentes al test de aliento (servicio que pide el test, y resultado del mismo), la pauta de tratamiento administrada (indicación, fármacos incluidos y duración) y eficacia de la misma comprobada mediante test de aliento al menos 5 semanas después de haberla terminado.

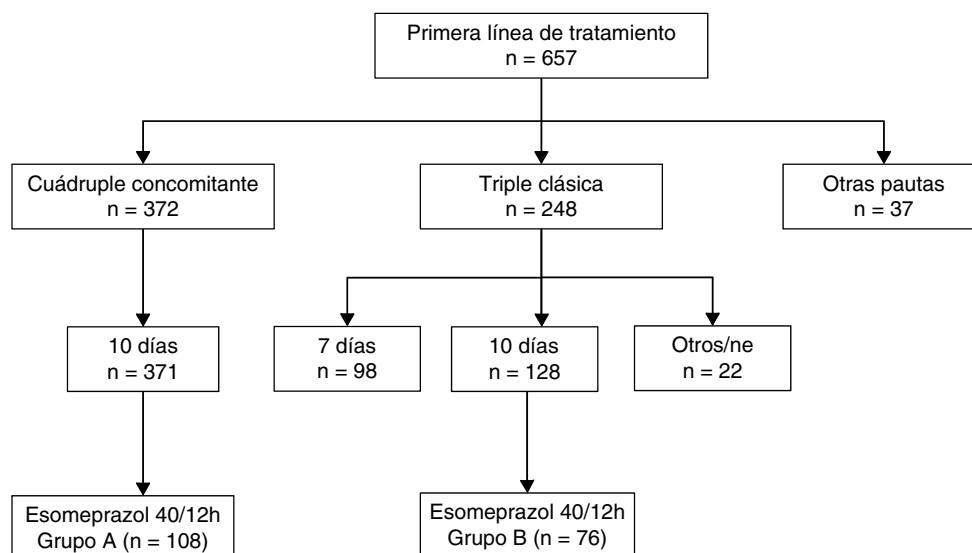


Figura 1 Pautas administradas como primera línea de tratamiento.

Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva; las frecuencias se expresaron en forma de porcentaje para las variables categóricas. La frecuencia y dispersión en el caso de variables cuantitativas se expresó como media y desviación estándar (DE). La significación estadística de las diferencias cualitativas se calculó mediante la prueba de la χ^2 . Se empleó el paquete estadístico SPSS versión 19.0. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Desde el 1 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2014 se llevaron a cabo test de aliento en nuestro medio a 1.123 nuevos pacientes, de los cuales 657 recibieron al menos una primera línea de tratamiento (fig. 1). La cuádruple terapia concomitante sin bismuto fue la pauta más empleada (se administró a 371 pacientes, el 56,6% de los tratados) seguida de la triple terapia clásica ($n = 248$, 37,7% de los tratados). Entre los pacientes tratados con triple terapia, a 98 (39,5%) se les había administrado un tratamiento de 7 días y a 128 (51,6%) de 10 días de duración.

Entre los 371 pacientes tratados con la cuádruple terapia concomitante sin bismuto (todos durante 10 días), a 108 se les prescribió como IBP esomeprazol 40 mg/12 h (grupo A). Por otra parte, 76 pacientes fueron tratados con la pauta clásica «optimizada», también de 10 días y con esomeprazol 40 mg/12 h (grupo B). Los 2 grupos de pacientes presentaron características similares en cuanto a distribución de sexos, servicio donde les seguían, pruebas diagnósticas que les habían realizado e indicación de la erradicación (tabla 1). En lo único en que se diferenciaron ambos grupos fue en la edad de los pacientes, de media 5 años inferior en el grupo A.

La cuádruple combinación presentó una eficacia superior a la de la triple terapia clásica tanto «por intención de tratar» (85,9% vs. 65,7%; $p < 0,001$) como «por protocolo» (87,4% vs. 68,4%; $p < 0,001$). Cuando ambos tratamientos se administraron durante 10 días empleando esomeprazol 40 mg/12 h, la cuádruple terapia también fue más eficaz que

la triple terapia clásica «optimizada», tanto «por intención de tratar» (90,7% vs. 73,6%; $p = 0,003$) como «por protocolo» (92,5% vs. 74,6%; $p = 0,002$) (tabla 2).

Discusión

La combinación de un IBP junto con amoxicilina y claritromicina ha sido la pauta más empleada en España como primer abordaje para la erradicación de la infección por *H. pylori*. Sin embargo, en los últimos años se ha constatado un descenso en su eficacia, por lo que cada vez se emplean con más frecuencia las pautas cuádruples sin bismuto (secuencial, y sobre todo, la concomitante). Nuestro centro no ha sido una excepción, y tras constatar una eficacia subóptima de la triple terapia³, en los últimos años la cuádruple terapia concomitante sin bismuto (IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol, todos ellos administrados cada 12 h durante 10 días) ha pasado a ser el tratamiento más pautado en primera línea, con una eficacia al 85% por «intención de tratar».

Sin embargo, tal y como se mostró en un estudio multicéntrico español en 2011⁶, las tasas de resistencia a la claritromicina en este país rondan el 12%, por lo que teóricamente esta pauta podría seguir siendo útil. Además, es necesario destacar que en nuestro medio, cuando evaluamos la eficacia de la triple terapia en 2011, esta se administraba mayoritariamente durante 7 días y empleando omeprazol a dosis simples (20 mg/12 h). Tras la publicación de la IV Conferencia de Maastricht⁴ en 2012 se empezó a hacer más frecuente la administración de pautas triples «optimizadas»: es decir, más largas (durante 10-14 días) y empleando IBP de segunda generación y a doble dosis, al existir datos que señalaban que alargar el tratamiento podía incrementar la eficacia en un 5%, y pautar IBP de segunda generación a dosis altas en vez de omeprazol 20 mg/12 h podría incrementar la eficacia de la triple terapia en un 8-12%.

En el presente estudio, en el que ambas pautas son administradas durante 10 días con esomeprazol 40 mg/12 h, la triple terapia sigue presentando un resultado subóptimo,

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de los pacientes

	Grupo A % (n)	Grupo B % (n)	Significación
<i>Sexo (mujeres)</i>	58,3 (67)	64,9 (50)	ns
<i>Edad</i>	47,3 ± 15,3	52,6 ± 16,2	0,022
<i>Servicio digestivo</i>	89,6 (103)	96,1 (74)	ns
<i>Pruebas</i>			
Solo test de aliento	31,3 (36)	20,8 (16)	ns
Solo gastroscopia	47,0 (54)	50,6 (39)	
Gastroscopia + test de aliento	21,7 (25)	28,6 (22)	
<i>Indicación</i>			
Enf. ulcerosa	25,2 (29)	23,4 (18)	ns
Dispepsia	40,0 (46)	50,6 (39)	
Otros	34,8 (40)	26,0 (20)	

Tabla 2 Eficacia de las diferentes pautas de tratamiento

Pauta de tratamiento	N.º pacientes erradicados IT (%)	p	N.º pacientes erradicados PP (%)	p
Triple clásica	163/248 (65,7)	< 0,001	154/225 (68,4)	< 0,001
Cuádruple concomitante	319/371 (85,9)		309/348 (88,8)	
Triple clásica con Eso. 40 mg/12 h	56/76 (73,6)	0,003	53/71 (74,6)	0,002
Cuádruple concomitante con Eso. 40 mg/12 h	98/108 (90,7)		98/106 (92,5)	

Eso.: esomeprazol; IT: intención de tratar; PP: por protocolo.

que invita a desestimar su uso, al menos en nuestro medio. En base a las actuales recomendaciones, cuando se emplee la triple terapia dicha pauta debería administrarse durante 14 días, si bien a pesar de ello su eficacia no llega a ser comparable a la de la cuádruple terapia, tal y como se ha mostrado recientemente en el estudio OPTRICON, en el que han participado 16 centros de nuestro país⁷.

En nuestra serie la cuádruple terapia pauta durante 10 días, sin especificar la generación ni la dosis de IBP, presenta una eficacia por «intención de tratar» del 85,9%, mientras que pauta con esomeprazol 40 mg/12 h durante el mismo tiempo la eficacia es del 90,7%. Es importante señalar que cada vez es mayor el nivel de exigencia a los tratamientos para el *H. pylori*, y que las tasas de erradicación menores del 90% no se consideran ya plenamente satisfactorias. Entre los estudios llevados a cabo en España sobre la eficacia de la cuádruple terapia concomitante sin bismuto durante 10 días, la eficacia por «intención de tratar» no ha alcanzado el 90% cuando la duración del tratamiento ha sido de 10 días, excepto en el subgrupo tratado con esomeprazol 40 mg/12 h del presente estudio (tabla 3) y en la serie de Cuadrado¹¹. Sin embargo, los estudios en los que la cuádruple terapia concomitante se administra durante 14 días sí obtienen en todos los casos tasas de erradicación mayores de 90% independientemente del IBP que se administre, por lo que parece evidente que la prolongación del tratamiento aumenta su eficacia también en el caso de la cuádruple terapia administrada durante 10 días con omeprazol. Sin embargo, y a la vista de estos estudios, no disponemos de datos que muestren un aumento de la eficacia por la prolongación del tratamiento de 10 a 14 días cuando la

terapia concomitante es administrada con esomeprazol a dosis altas.

Con respecto a la triple terapia hay datos que demuestran que la utilización de IBP de segunda generación a dosis altas incrementa las tasas de éxito del tratamiento, sobre todo desde la publicación de un metaanálisis en 2012 que revisaba el papel de los IBP en pautas triples¹⁴. En dicho trabajo se mostraba una mayor eficacia de los IBP de segunda generación, y en el caso del esomeprazol, aunque la diferencia sobre los IBP de primera generación no era demasiado alta, se obtenía sobre todo cuando este se empleaba a dosis de 40 mg/12 h. Sin embargo, en la actualidad existen menos datos sobre el posible beneficio de emplear IBP de segunda generación y dosis altas en el caso de la cuádruple concomitante. Hasta la fecha, el presente estudio es el primero en nuestro país en evaluar la eficacia del esomeprazol a altas dosis en la cuádruple terapia concomitante administrada durante 10 días. El papel que juega el IBP en la terapia concomitante no fue el objetivo principal de nuestro estudio, pero sería interesante evaluar, en estudios más amplios, y preferentemente prospectivos, si puede jugar alguna diferencia en este caso.

Recientemente se han publicado revisiones que abordan la relación entre la eficacia de las pautas administradas empíricamente y las resistencias a los diferentes antibióticos^{15,16}. Tal y como se explica en estos trabajos, las triples terapias que contienen IBP, amoxicilina y un tercer antibiótico tienen una eficacia altamente dependiente de la resistencia al tercer fármaco. Un reciente estudio andaluz ha puesto de relevancia una importante variabilidad en la resistencia a la claritromicina entre diferentes centros de

Tabla 3 Estudios que han evaluado la eficacia de la cuádruple terapia concomitante sin bismuto en España

Autores	Año	n	Días	IBP	Dosis IBP (mg/12 h)	Eficacia IT (%)	Eficacia PP (%)
Molina-Infante et al. ⁸	2012	209	10	ne	ne	87	89
McNicholl et al. ⁹	2014	168	10	O	20	86,9	91,2
Cosme et al. ¹⁰	2015	118	10	O	20	87,2	88,7
Cuadrado et al. ¹¹	2015	120	10	O	20	90,0	90,3
Campillo et al.	2016	371	10	ne	ne	85,9	88,8
		108	10	E	40	90,7	92,5
McNicholl et al. ¹²	2015	370	10	O	20	87	88
		630	14	E	40	91	93
Molina-Infante et al. ¹³	2013	172	14	O	40	91,7	96,1
Molina-Infante et al. ⁷	2015	375	14	E	40	90,4	93,8

E: esomeprazol; IBP: inhibidor de la bomba de protones; IT: intención de tratar; ne: no especificado; O: omeprazol; PP: por protocolo.

una misma región¹⁷, existiendo áreas en que dicha resistencia puede ser menor del 15% y, por tanto, la triple terapia pueda seguir siendo útil. En nuestro medio carecemos de datos sobre resistencias antibióticas, pero los resultados obtenidos orientan hacia tasas de resistencia a la claritromicina >20%, puesto que la triple terapia clásica con IBP optimizado no alcanza una tasa de erradicación del 80%. En el mismo estudio de Graham previamente citado se explica la importancia de la resistencia dual a la claritromicina y al metronidazol al administrar la cuádruple terapia concomitante sin bismuto, puesto que en caso de resistencia dual la eficacia del tratamiento depende únicamente de la amoxicilina y el IBP. Así, se estima que la cuádruple terapia concomitante únicamente puede obtener una eficacia mayor del 90% en aquellas áreas en que la resistencia dual es menor del 15%, tal y como parece suceder en el sur de Europa y corroboran nuestros datos. Esta teoría también es concordante con las tasas de erradicación subóptimas obtenidas por la cuádruple terapia en aquellos países donde la resistencia al metronidazol es mayor del 60%¹⁸ o hay riesgo de resistencias duales elevadas (por ej., segunda línea tras triple terapia con metronidazol o claritromicina).

Nuestro trabajo presenta una serie de limitaciones destacables: es retrospectivo y no aleatorizado, y con poblaciones no completamente uniformes. Además, no se midió el cumplimiento del tratamiento ni los efectos adversos. Sin embargo, presenta un tamaño muestral considerable y el riesgo de sesgo de inclusión está relativamente controlado al existir en nuestro medio un único punto de realización del test de aliento y haberse revisado también los informes de las gastroscopias.

En definitiva, este estudio pone de relieve que la triple terapia clásica no alcanza en nuestro medio el nivel de eficacia recomendado por las guías y conferencias de consenso, incluso cuando dicho tratamiento se administra durante 10 días y con dosis dobles de esomeprazol. Estos datos apoyan el empleo de una cuádruple terapia concomitante como tratamiento de primera línea en la erradicación de la infección por *H. pylori*.

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., The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPG). Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — The Maastricht Consensus Report. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9:1–2.
2. Molina-Infante J, Gisbert JP. Update on the efficacy of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection and clarithromycin resistance rates in Spain (2007–2012). *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:375–81.
3. Campillo A, Amorena E, Armendariz R, Lalglesia M, Cornago A. Eficacia de las pautas más habituales para erradicar *Helicobacter pylori* en el área de Tudela (Navarra). Comunicación en la XXV reunión anual de la AEG. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:203–4.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* — The Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61:646–64.
5. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:340–74.
6. Perez-Trallero E, Ramirez-Lázaro MJ, Villar H, Royo G, Montes M, Lario S, et al. Resistencia de *Helicobacter pylori* a diversos antibióticos: estudio multicéntrico español. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:236.
7. Molina-Infante J, Pazos C, Vinagre G, Perez B, Dueñas C, Hernandez M, et al. Non-bismuth quadruple (concomitant) therapy: Empirical and tailored efficacy versus standard triple therapy for clarithromycin-resistant strains. *Helicobacter*. 2012;17:269–76.
8. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, Castro M, Barrio J, Ducons J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut*. 2014;63:244–9.
9. Cosme A, Lizasoan J, Montes M, Tamayo E, Alonso H, Mendarte U, et al. Antimicrobial susceptibility guided therapy versus empirical concomitant therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in a region with high rate of clarithromycin resistance. *Helicobacter*. 2016;21:29–34.
10. Cuadrado A, Salcines JR, Diaz A, Carrascosa MF, Ochagavia M, Fernandez JL, et al. First-line eradication rates comparing two shortened non-bismuth quadruple regimens against *Helicobacter pylori*: An open-label, randomized, multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:2376–81.
11. McNicholl AG, Molina-Infante J, Bermejo F, Harb Y, Ferrer-Barceló L, Modollel I, et al. Tratamiento cuádruple sin bismuto «concomitante» en la erradicación del *Helicobacter pylori*:

- régimen estándar frente a optimizado (14 días, dosis altas de IBP) en la práctica clínica. Comunicación en la XVIII reunión anual de la AEG. Gastroenterol Hepatol. 2015;38:242.
12. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, Federico A, Gravinna AG, Pozzati L, et al. Optimized non bismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. Gastroenterology. 2013;145:121–8.
 13. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angurria T, Rodriguez-Tellez M, Perez-Aisa A, Balboa A, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41:581–9.
 14. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: Esomeprazole and rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36:414–25.
 15. Graham DY, Lee Y, Wu M. Rational *Helicobacter pylori* therapy: Evidence based medicine rather than medicine based evidence (revision 2). Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12:177–86.
 16. Molina-Infante J, Gilbert JP. Optimizing clarithromycin-containing therapy for *Helicobacter pylori* in the era of antibiotic resistance. World J Gastroenterol. 2014;20:10338–47.
 17. Navarro-Jarabo JM, Fernández-Sánchez F, Fernández-Moreno N, Hervas-Molina AJ, Casado-Caballero F, Puente-Gutierrez JJ, et al. Prevalence of primary resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin and levofloxacin in southern Spain. Digestion. 2015;92:78–82.
 18. 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 randomized trial. Lancet. 2011;34:604–17.