



ORIGINAL

Terapias cuádruples son superiores a terapia triple estándar en primera línea de erradicación de *Helicobacter pylori* en Chile



Diego Reyes^{b,*}, Javier Ortiz^b, Eduardo Fuentes-López^c, Sigall Budnik^d, Vicente Gándara^d, Andrea Gallardo^d, María Francisca Seydewitz^d, Roberto Candia^a, José Ignacio Vargas^{a,h}, María Paz Rollan^f, Javiera Godoy^f, Antonio Rollan^e, Rodrigo Mansilla^{a,g}, Alex Arenas^{a,i}, Javier Chahuán^a, Alberto Espino^a, Margarita Pizarro^a y Arnoldo Riquelme^{a,c}

^a Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^b Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^c Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^d Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^e Departamento de Gastroenterología, Clínica Alemana, Santiago, Chile

^f Facultad de Medicina, Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

^g Departamento de Gastroenterología, Hospital de Puerto Montt, Puerto Montt, Chile

^h Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Saint Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Canadá

ⁱ División de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile

Recibido el 28 de julio de 2021; aceptado el 29 de noviembre de 2021

Disponible en Internet el 7 de diciembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Helicobacter pylori;
Resistencia a los
antibióticos;
Tasas de erradicación

Resumen

Introducción: La infección por *Helicobacter pylori* afecta aproximadamente al 70% de la población chilena. Es un problema de salud pública cuyo tratamiento de erradicación forma parte de políticas públicas en Chile.

Objetivos: Caracterizar los esquemas de erradicación de primera línea de *H. pylori* más utilizados en nuestro medio y evaluar su eficacia.

Métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo donde, en pacientes con infección por *H. pylori* certificada, se evaluó el esquema de erradicación indicado por el médico tratante, su eficacia, adherencia y efectos adversos.

Resultados: Se analizaron 242 pacientes y 4 esquemas de erradicación; terapia triple estándar, terapia dual, concomitante y cuadriterapia con bismuto. Se observaron tasas de erradicación de 81,9% (IC 95% 74,44-87,63), 88,5% (IC 95% 73,13-95,67), 93,7% (IC 95% 78,07-98,44) y 97,6% (IC 95% 84,81-99,67) respectivamente, siendo más eficaces la terapia concomitante (RR: 1,14; IC 95% 1,01-1,29; p=0,028) y cuadriterapia con bismuto (RR: 1,19; IC 95% 1,09-1,31; p<0,001) que

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dmreyes@uc.cl (D. Reyes).

la triple terapia estándar. La tasa de efectos adversos reportados fue de 58,5% (IC 95% 50,66-65,92), 35,4% (IC 95% 24,6-48,11), 22,9% (IC 95% 11,81-37,14) y 63,4% (IC 95% 47,8-76,64), para la terapia triple estándar, dual, concomitante, y cuádruple con bismuto, respectivamente. La terapia dual y concomitante tuvieron menos efectos adversos en comparación con la terapia estándar.

Conclusiones: Las cuadriterapias son superiores a la triple terapia estándar por lo que deberían ser consideradas como tratamiento de primera línea en Chile. La terapia dual es promisoría. Más estudios serán requeridos para determinar qué esquemas son más costo-efectivos.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Helicobacter pylori;
Antibiotic resistance;
Eradication rates

Quadruple therapies are superior to standard triple therapy for *Helicobacter pylori* first-line eradication in Chile

Abstract

Introduction: *Helicobacter pylori* infection affects approximately 70% of the Chilean population. It is a public health problem whose eradication treatment is part of the explicit health guarantees in Chile.

Objectives: Characterize the most widely used *H. pylori* first-line eradication therapies in our environment and evaluate their efficacy.

Methods: A retrospective observational study was carried out where, in patients with certified *H. pylori* infection, the eradication therapy indicated by the treating physician, its efficacy, adherence and adverse effects, in addition to the eradication certification method used, were evaluated.

Results: 242 patients and 4 main therapies were analyzed: standard triple therapy, dual therapy, concomitant therapy, and bismuth quadruple therapy. Eradication rates of 81.9% (95% CI 74.44-87.63), 88.5% (95% CI 73.13-95.67), 93.7% (95% CI 78.07-98.44) and 97.6% (95% CI 84.81-99.67) were observed respectively, with concomitant therapy (RR: 1.14; 95% CI 1.01-1.29; $p = .028$) and quadruple therapy with bismuth (RR: 1.19; 95% CI 1.09-1.31; $p < .001$) being significantly more effective than standard triple therapy. Regarding the rate of reported adverse effects, it was 58.5% (95% CI 50.66-65.92), 35.4% (95% CI 24.6-48.11), 22.9% (95% CI 81-37.14) and 63.4% (95% CI 47.8-76.64), having the dual and concomitant therapy significantly fewer adverse effects compared with standard therapy.

Conclusions: Quadruple therapies are superior to standard triple therapy and should be considered as first-line treatment in Chile. Dual therapy is promising. More studies will be required to determine which therapies are most cost-effective.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Helicobacter pylori es una bacteria gramnegativa de forma espiral, que suele encontrarse en la superficie del epitelio gástrico e induce inflamación crónica en la mucosa subyacente¹. Es así como se ha asociado con diversas enfermedades como gastritis crónica, úlcera péptica (1-10%), linfoma MALT (0,01%) y cáncer gástrico (0,1-3%)^{2,3}. Esta última es una enfermedad muy relevante en Chile, siendo una de las principales causas de muerte en hombres y en mujeres^{4,5}.

La infección por esta bacteria tiene una prevalencia de aproximadamente un 50% de la población mundial, variable según la geografía, raza/etnia, demografía y factores socioeconómicos^{6,7}. En Chile es un problema muy frecuente, con estudios que hablan de una prevalencia que fluctúa entre un 60 y un 79%⁸.

No se conoce con exactitud el mecanismo de transmisión, pero la vía de contagio más aceptada es de persona a persona, mediante contacto oral-oral, fecal-oral o ambas, probablemente durante la infancia. Algunos factores de transmisión descritos son el bajo nivel socioeconómico, existencia de familiar portador, condiciones de hacinamiento y consumo de agua no potable⁸.

Debido a la alta prevalencia de infección por *H. pylori* en la población y su relación con diversas enfermedades, el tratamiento para erradicar el patógeno y la certificación de la efectividad del tratamiento se tornan relevantes. A nivel global existe una alta heterogeneidad geográfica en el manejo de esta infección, lo que sumado a que las tasas de erradicación de múltiples esquemas van a la baja, asociado a un aumento de la tasa de resistencia antimicrobiana, suponen un problema de salud pública⁹. En Chile, el esquema más frecuentemente utilizado es el OAC, el que

está compuesto por inhibidores de bomba de protones (IBP), amoxicilina y claritromicina⁸. Dicho esquema se encuentra dentro de las políticas públicas implementadas por el programa estatal denominado GES, garantizando el acceso a tratamiento en plazos establecidos. La efectividad de este esquema podría depender de la resistencia antimicrobiana. Se han descrito tasas de resistencia a claritromicina alrededor de 30% en Italia y Japón, 40% en Turquía y 50% en China⁹. El esquema OAC se vuelve ineficaz para poblaciones que poseen resistencia a la claritromicina sobre el 15% y debieran ser abandonados en dicho contexto. En dichas áreas geográficas se recomiendan terapias cuádruples, con o sin bismuto, y terapia concomitante⁹. Existen datos preliminares que sugieren altas tasas de resistencia a claritromicina en Chile, describiéndose hasta un 22% de resistencia en una cohorte chilena, en la cual la tasa de erradicación lograda fue 63,8% con la triple terapia estándar¹⁰.

Por otro lado, se plantea que para optimizar los esquemas de erradicación hay estrategias como utilizar dosis altas de antibióticos o inhibidores de bomba de protones de mayor potencia, así como también agregar bismuto a las terapias¹¹. En particular, existen recomendaciones para mejorar esquemas basados en claritromicina¹². Si se logra una adherencia adecuada a los tratamientos planificados, sería posible lograr tasas de erradicación universales¹³.

No se conocen datos de nuestro medio respecto a la frecuencia de utilización de los diversos esquemas propuestos para la erradicación de *H. pylori*, la eficacia que pueden tener dentro de la población chilena, la adherencia que tienen los pacientes frente a las distintas opciones, ni los efectos adversos que estos tratamientos podrían conllevar. Esto resulta relevante en Chile y en otros países de la región, donde la resistencia primaria a algunos antibióticos utilizados en los esquemas de erradicación es alta en Latinoamérica¹⁴. Por otro lado, también existen otros factores que pueden influir en la eficacia farmacológica de los IBP¹⁵. Lo anterior pone en evidencia la necesidad de generar programas de seguimiento, regular la utilización de los esquemas de erradicación e implementar políticas públicas¹⁴.

Los objetivos principales del presente estudio son caracterizar las tasas de erradicación y determinar los principales efectos adversos de los esquemas de erradicación de *H. pylori* más utilizados en 2 centros de salud de Santiago de Chile, comparándolos con la triple terapia estándar.

Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional retrospectivo basado en el registro de pacientes con diagnóstico de infección por *H. pylori* certificada e indicación de tratamiento definido por su gastroenterólogo tratante, en centros de la red de salud UC-Christus y la Clínica Alemana de Santiago, Chile. Ambos comprenden una importante cantidad de pacientes que pertenecen a la red de salud privada en el país.

Se consideraron elegibles para inclusión en el estudio, pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de *H. pylori* realizado mediante prueba de ureasa, antígeno en deposiciones o prueba de aire espirado en los que se indicó

un primer esquema de erradicación que fue definido por el médico tratante y que tuvieran un resultado de una prueba de certificación de la erradicación de la infección. Se excluyó a pacientes con alergia a la penicilina, antecedentes de gastrectomía parcial por cáncer gástrico, cáncer gástrico incipiente resuelto por resección endoscópica, cirugía bariátrica, hemorragia digestiva reciente previa a la certificación de la erradicación y que no tuvieran una prueba de confirmación de erradicación posterior al término del tratamiento. También se excluyó a mujeres embarazadas o en lactancia y haber tenido esquema de erradicación previo.

El reclutamiento de los pacientes se basó en el registro clínico de los médicos tratantes, los cuales fueron 6 en total. Se envió una invitación a participar y consentimiento informado por correo electrónico a los pacientes, según los criterios previamente definidos. En aquellos pacientes con infección por *H. pylori* certificada se registró el esquema de erradicación indicado por el médico tratante, método de certificación de erradicación utilizado, tasa de erradicación y aparición de efectos adversos asociados a la terapia, junto con la adherencia al esquema. Esta última información se obtuvo en base a la revisión de la ficha clínica y seguimiento telefónico protocolizado a los tres meses. Se reclutaron pacientes desde julio de 2017 hasta agosto de 2020. Tanto el esquema de erradicación como la forma de certificar la erradicación fueron definidos por el médico tratante, sin injerencia del equipo investigador. Se recopilaron los datos y se tabularon en hoja de datos de Microsoft Excel¹⁶.

Ante la multiplicidad de esquemas terapéuticos posibles, para seleccionar los esquemas más frecuentemente utilizados y de esta forma analizar su efectividad, efectos adversos asociados, junto con los métodos de certificación de erradicación, se realizó una encuesta a médicos del departamento de gastroenterología y a residentes de medicina interna de la red de salud UC-Christus (64 residentes de medicina interna y 25 médicos del departamento de Gastroenterología en total).

Análisis de los datos

Los datos obtenidos de los pacientes fueron almacenados de forma confidencial, asignando un código a los datos obtenidos de forma que no se pudiese rastrear su identidad. Se estimaron estadígrafos descriptivos usando el promedio para variables continuas con distribución normal, mientras que mediana para aquellas con distribución sesgada. En el caso de las variables categóricas se obtuvo frecuencia relativa y absoluta, estimando sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Se realizó un análisis univariado mediante regresiones binomiales considerando que los desenlaces, erradicación de *H. pylori* y presentar al menos un efecto adverso, correspondieron a variables dicotómicas. Con las regresiones binomiales se estimó y comparó la probabilidad de erradicación y de presentar efectos adversos, entre los diferentes esquemas, a través de la medida de efecto como lo es el riesgo relativo (RR). Se optó por este tipo de modelo de regresión, en desmedro de las regresiones logísticas, dado que estas últimas estiman odds ratios (OR). Se ha constatado que en casos de tener una muestra con una gran proporción

de eventos positivos (en este estudio erradicaciones) los OR sobrestiman la medida de efecto. En los modelos de regresión binomial, las comparaciones de los esquemas analizados en el registro se hicieron teniendo como referencia a la terapia estándar, independiente del IBP utilizado. Se graficaron las prevalencias de efectos adversos usando un *forest plot*, que mostró la proporción de cada efecto adverso específico global y la que resulta al agruparlos dentro de cada rama. Esto con el objetivo de determinar si existe heterogeneidad en la presencia de efectos adversos y su prevalencia global, facilitando su comparación entre ramas de tratamiento. De esta forma, se obtuvo una estimación global de la proporción de efectos adversos de cada esquema, con sus respectivos IC al 95%. Además, mediante un test Q de Cochrane, se compararon las proporciones de los efectos adversos reportados en cada esquema. Los resultados son representados en un *forest plot*, y se usó el método de inversión de la varianza en las estimaciones, el que es recomendado cuando se analizan proporciones. El análisis de los datos se realizó a través del programa STATA versión 16¹⁷.

Aspectos éticos

El protocolo de investigación del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Pontificia Universidad Católica de Chile bajo la ID 190801002. El estudio no tuvo riesgos ni tampoco costos adicionales para el paciente por el hecho de participar en él. Los datos fueron manejados de forma confidencial y, si el paciente presentó dudas sobre el protocolo, fue contactado por los investigadores principales del estudio. Adicionalmente, se solicitó dispensa de consentimiento informado para el acceso a información de pacientes reclutados en otros proyectos relacionados, tanto dentro de la Red de Salud UC-Christus como fuera de ella desde 2017, siendo aprobado por el Comité de Ética de la Pontificia Universidad Católica de Chile bajo la ID 200524003.

Resultados

Resultados de la encuesta sobre esquemas utilizados

De la población total encuestada, se obtuvo 39 respuestas, dentro de las cuales los esquemas reportados como los más utilizados fueron: triple terapia estándar: claritromicina, amoxicilina e IBP (57%); concomitante: claritromicina, amoxicilina, metronidazol e IBP (15%); terapia dual: amoxicilina en altas dosis e IBP (15%); y cuadriterapia con bismuto: amoxicilina, metronidazol, IBP y subsalicilato de bismuto (8%). La consulta a médicos especialistas, previo a la revisión de las fichas clínicas facilitó el registro, recopilando información acerca de los esquemas de tratamiento más representativos. Dichos esquemas además fueron los más frecuentemente utilizados en la población del estudio.

Descripción de la muestra

En total, se identificaron 523 pacientes y 27 esquemas de tratamiento distintos. Tras seleccionar a los pacientes a quienes se indicó alguno de los 4 esquemas a analizar, se

llegó a un total de 419 potenciales participantes. De estos, 177 rechazaron participar del estudio o no contaban con una prueba de certificación de erradicación, por lo que se analizaron datos de 242 pacientes de dos centros de salud (Red Salud UC-Christus y Clínica Alemana de Santiago). La [figura 1](#) describe el algoritmo de reclutamiento de los pacientes del estudio.

De los 242 pacientes analizados con seguimiento completo 138 (56,94%) correspondieron a mujeres. El promedio de edad de la muestra fue 48,31 años (DE 15,24). Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (24,76%), hipotiroidismo (12,38%), enfermedad por reflujo gastroesofágico (11,9%) y cirrosis (11,42%). Lo anterior es válido para un total de 210 pacientes, dado que los datos de comorbilidades de pacientes correspondientes al esquema concomitante (n = 32) no se pudieron recopilar. Dentro de la muestra se objetivó que 12,04% de los pacientes utilizaron IBP en las 2 semanas previo al estudio de certificación de erradicación y 1,02% de los pacientes usaron antibióticos o bismuto en las 4 semanas previas a la prueba confirmatoria. La indicación más frecuente de erradicación de infección por *H. pylori* es dolor abdominal/dispepsia en un 36,36% de los casos ([tabla 1](#)).

Esquemas utilizados y su adherencia

Un total de 133 pacientes (54,95%) pertenecen al grupo de triple terapia estándar, 42 (17,36%) a cuadriterapia con bismuto, 32 (13,22%) a terapia concomitante y 35 (14,46%) a terapia dual. Aunque los fármacos que componen cada esquema estaban previamente definidos, la dosis de estos no lo estaba. Es así como en la triple terapia estándar existió alta heterogeneidad en el IBP utilizado, siendo más frecuente el uso de omeprazol 20 mg cada 12 h, mientras que en la cuadriterapia con bismuto las dosis de todos los componentes de la terapia fueron variables. Por otro lado, tanto en los pacientes manejados con terapia concomitante como con terapia dual se identificó alta homogeneidad en las dosis de tratamiento. El detalle de los esquemas y las dosis de fármacos más utilizadas se muestra en la [figura 2](#).

En relación con la adherencia a cada uno de los esquemas, en la triple terapia estándar hubo 6 pacientes que no completaron la totalidad del esquema, en la cuadriterapia con bismuto fueron 6 pacientes, en la terapia dual fueron 3 pacientes y en la terapia concomitante solo un paciente.

Tasa de erradicación

La tasa de erradicación fue mayor en la cuadriterapia con bismuto con 97,62% (84,81-99,67%). La segunda terapia más efectiva fue la concomitante con 93,75% (78,07-98,44%). La cuadriterapia con bismuto (RR: 1,19; IC 95% 1,09-1,31; p<0,001) y la terapia concomitante (RR: 1,14; IC 95% 1,01-1,29; p=0,028) son significativamente más efectivas que la triple terapia estándar ([tabla 2](#)). Sin embargo, no existen diferencias significativas de efectividad entre esta última terapia y la dual (RR: 1,08 IC 95% 0,94-1,25; p=0,288).

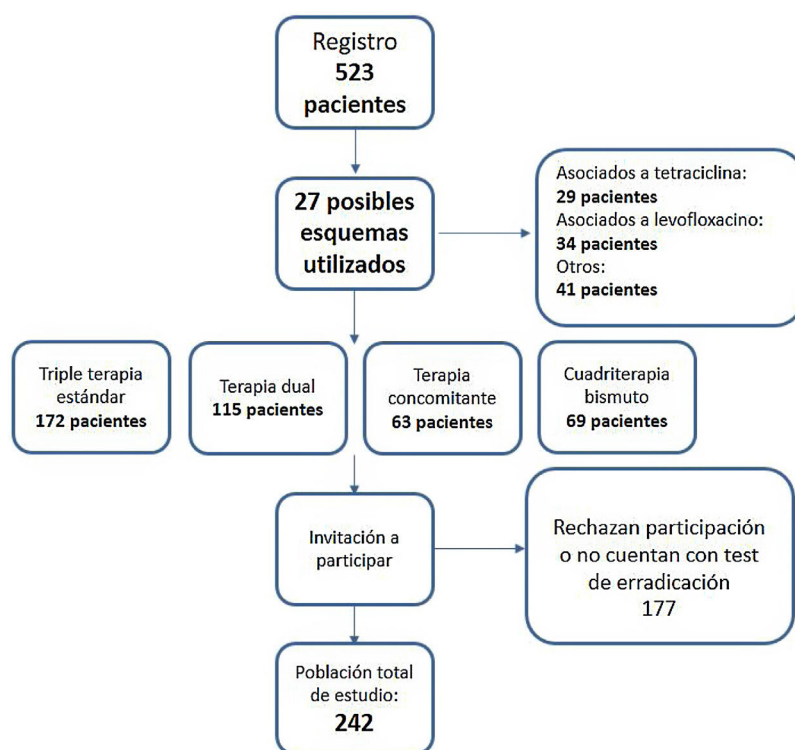


Figura 1 Algoritmo de reclutamiento de participantes del estudio.

Tabla 1 Caracterización de los pacientes analizados en el estudio

Características	Estadísticos descriptivos
Edad promedio	48,31 años (DS 15,24)
Sexo	144 mujeres (59,5%)
Comorbilidades	
Hipertensión arterial	52 (21,49%)
Hipotiroidismo	27 (11,16%)
ERGE	26 (10,74%)
Cirrosis	24 (9,92%)
Uso de IBP 2 semanas previo al estudio de erradicación	76 (31,4%)
Uso de antibióticos o bismuto 4 semanas previo al test confirmatorio	3 (1,23%)
Indicación de erradicación	
Dolor abdominal/dispepsia	88 (36,36%)
Gastritis atrófica	17 (7,02%)
Úlcera péptica	8 (3,31%)

Tabla 2 Comparación de la tasa de efectividad de triple terapia estándar con terapia dual, concomitante y cuádruple con bismuto

Esquema	Tasa de erradicación (%) (IC 95%)	Riesgo relativo (IC 95%)	Valor p
Triple terapia estándar (n = 133)	81,95 (74,44-87,63)	Referencia	
Terapia dual (n = 35)	88,57 (73,13-95,67)	1,08 (0,94-1,25)	0,288
Terapia concomitante (n = 32)	93,75 (78,07-98,44)	1,14 (1,01-1,29)	0,028
Terapia cuádruple con bismuto (n = 42)	97,62 (84,81-99,67)	1,19 (1,09-1,31)	< 0,001

Triple terapia estándar Amoxicilina: • 1 g c/12 horas (100%) Omeprazol • 20 mg c/12 horas (64,53%). Claritromicina • 500 mg c/12 horas (100%).	Terapia dual Amoxicilina: • 1 g c/8 horas (100%) Esomeprazol • 40 mg c/8 horas (95,54%)
Terapia concomitante Esomeprazol: • 40 mg c/12 horas (100%). Amoxicilina • 1 g c/12 horas (100%). Metronidazol • 500 mg c/12 horas (100%). Claritromicina • 500 mg c/12 horas (100%).	Cuadriterapia con bismuto Esomeprazol: • 40 mg c/8 horas (46,81%). Amoxicilina • 1 g c/8 horas (50%). Metronidazol • 500 mg c/8 horas (60,42%). Bismuto • Gastroaliv (262,5 mg/15 cc) 20 cc c/8 horas (44%).

Figura 2 Descripción de los esquemas de tratamiento más frecuentemente utilizados y su posología.

Tabla 3 Comparación de la tasa de efectos adversos de triple terapia estándar contra terapia dual, concomitante y cuádruple con bismuto

Esquema	Tasa de efectos adversos (%) (IC 95%)	Riesgo relativo (IC 95%)	Valor p
Triple terapia estándar (n = 133)	58,49 (50,66-65,92)	Referencia	
Terapia dual (n = 35)	35,48 (24,6-48,11)	0,61 (0,42-0,87)	< 0,01
Terapia concomitante (n = 32)	22,95 (11,81-37,14)	0,38 (0,21-0,68)	< 0,01
Terapia cuádruple con bismuto (n = 42)	63,41 (47,8-76,64)	1,08 (0,83-1,42)	0,553

Efectos adversos

El esquema que presentó la tasa más alta fue la cuadriterapia con bismuto con un 63,41% (IC 95% 47,80-76,64) (tabla 3). La tasa de efectos adversos para la triple terapia estándar fue 58,49% (50,66-65,92), 35,48% (IC 95% 24,6-48,11) en el caso de la dual terapia, y 21,95% (IC 95% 11,81-37,14) en la terapia concomitante. Al comparar con la triple terapia estándar se aprecia un menor riesgo de efectos adversos tanto en la terapia concomitante (RR: 0,38; IC 95% 0,21-0,68; $p < 0,01$) como en la terapia dual (RR: 0,61; IC 95% 0,42-0,87, $p < 0,01$). No existieron diferencias significativas en efectos adversos al comparar la triple terapia estándar y la cuadriterapia con bismuto (RR: 1,08; IC 95% 0,88-1,42; $p = 0,55$).

Proporción global de efectos adversos y comparación dentro de cada esquema

Los efectos adversos más frecuentemente reportados con la triple terapia estándar fueron diarrea, náuseas, vómitos, disgeusia y dolor abdominal (fig. 3). En el caso de la terapia dual fueron dolor abdominal, insomnio, náuseas y diarrea (fig. 4). Para la terapia concomitante fueron disgeusia, dolor abdominal y diarrea (fig. 5). Finalmente, para la cuadriterapia con bismuto los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal (fig. 6). La proporción global de efectos adversos para cada esquema se

puede observar en el rombo de cada *forest plot*. Además, el test Q evidenció que existen diferencias en las proporciones de efectos adversos reportados en la triple terapia estándar, donde destacó la mayor proporción de disgeusia y dolor abdominal. Algo similar ocurrió en la cuadriterapia con bismuto, donde existió una mayor proporción de reporte de dolor abdominal. En los esquemas dual y concomitante no existieron diferencias en las proporciones de efectos adversos reportados.

Discusión

Al analizar los resultados de este estudio, es posible apreciar que existe una amplia heterogeneidad en los esquemas utilizados para el enfrentamiento a esta infección y la forma de implementar estos esquemas. Sin ir más lejos, el registro europeo de *H. pylori*¹⁸ reconoce el fracaso en los esfuerzos de los gastroenterólogos en dicha región para unificar los criterios de manejo en la práctica clínica de esta infección¹⁹.

Como se mencionó previamente, tanto la cuadriterapia con bismuto como la terapia concomitante resultaron ser significativamente más efectivas que la triple terapia estándar, con tasas de erradicación mayores a 90%. Nuestros hallazgos son concordantes con estudios aleatorizados internacionales, donde la tasa de erradicación lograda por la cuadriterapia con bismuto alcanzó valores de 98,4% y la terapia concomitante 93,1% como terapia de primera línea en análisis por protocolo²⁰. Estos

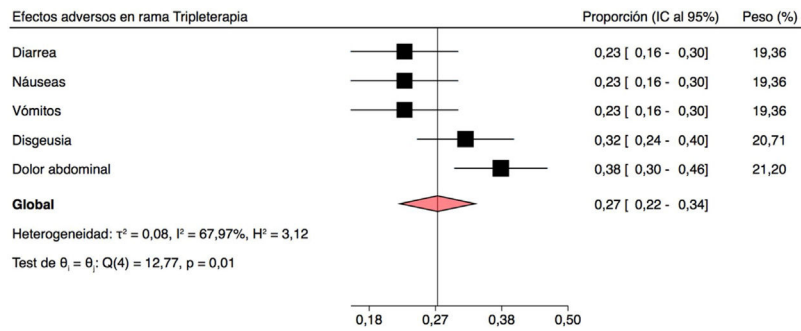


Figura 3 Descripción de efectos adversos de rama de triple terapia estándar.

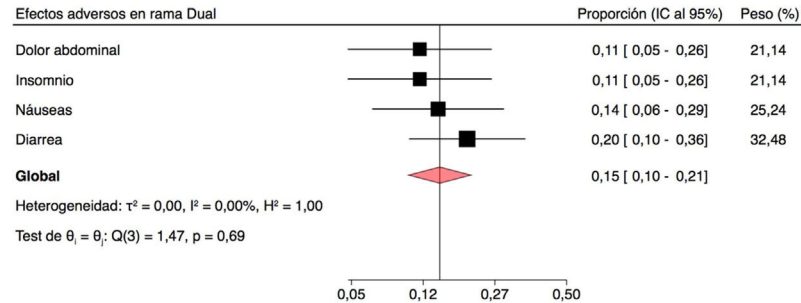


Figura 4 Descripción de los efectos adversos de rama dual.

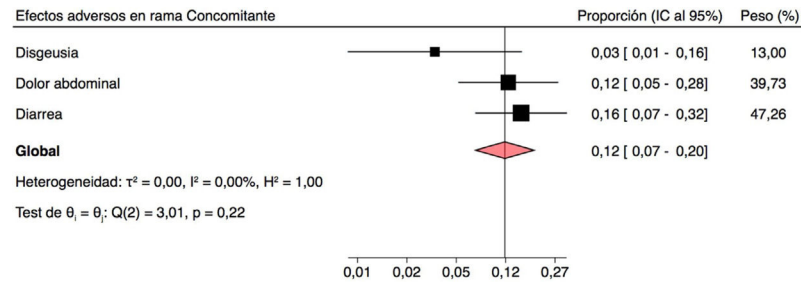


Figura 5 Descripción de los efectos adversos de rama concomitante.

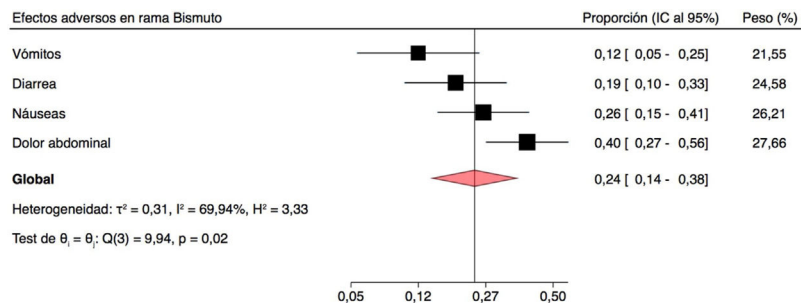


Figura 6 Descripción de los efectos adversos de rama bismuto.

hallazgos podrían apoyar su uso como alternativa razonable de primera línea para aumentar la tasa de erradicación obtenida.

Por otro lado, se encontraron tasas de erradicación mayores al 80% tanto para la triple terapia estándar como para la terapia dual en nuestra población, sin diferencias significativas en cuanto a efectividad entre ambas, lo que podría

ser en parte debido a que solo 35 pacientes en esta cohorte se sometieron a terapia dual y que un aumento en la población logre mostrar diferencias. Dentro de las razones para utilizar la terapia dual es que la tasa de resistencia antibiótica a amoxicilina es rara, reportándose incluso 0%²¹. Además, se encontró una tasa significativamente menor de efectos adversos en los pacientes tratados con terapia

dual. Ambos hallazgos son concordantes con un metaanálisis reciente donde se encontró que la dual terapia era tan efectiva como el tratamiento de referencia, con menos efectos adversos asociados (RR: 0,48)²², pero hay que tomar en cuenta que la dosis y frecuencia de administración de amoxicilina varía entre los estudios, algunos con administraciones 3 veces al día y otros 4 veces al día. Pese a lo anterior, los hallazgos anteriormente descritos la convierten en una alternativa razonable a la triple terapia estándar, con la ventaja de menor exposición a antibióticos a la población.

Dentro de las fortalezas de este estudio están su carácter novedoso como registro que compara la efectividad y efectos adversos de 4 esquemas frecuentemente utilizados en la práctica clínica real de gastroenterólogos e internistas de 2 centros de nuestro país, logrando una muestra de 242 pacientes con un seguimiento prospectivo de 3 meses. Dentro de sus limitaciones destacan la heterogeneidad en las dosis de fármacos, tanto en la cuadriterapia con bismuto como la triple terapia, y la menor representación dentro de la población del estudio de los esquemas distintos a triple terapia. Esto es importante, ya que incluso al usar diferentes IBP, se pueden ver diferencias en tasa de erradicación²³. Por otro lado, no se incluyeron esquemas en base a otros antibióticos como levofloxacino, ni esquemas de tratamientos alternativos en caso de alergias. Finalmente, el seguimiento telefónico de los efectos secundarios y la falta de adherencia de las terapias analizadas realizado en diferido podría subestimar su aparición.

Este estudio abre una serie de oportunidades, siendo posible imitar la tendencia europea, de un registro del tratamiento de *H. pylori* y la posibilidad de evaluar la costo-efectividad de las distintas terapias, a fin de incidir en políticas públicas con alcance a nivel nacional.

Conclusión

En base a los hallazgos expuestos, se concluye que las terapias concomitante y cuádruple con bismuto son más efectivas que la triple terapia estándar, haciéndolas alternativas razonables como terapia de primera línea en nuestro medio. Por otro lado, la terapia dual tiene tasas similares de efectividad, pero con un mejor perfil de efectos adversos, lo que la convierte en una buena alternativa a la triple terapia estándar.

Financiación

Parcialmente financiado por los proyectos FONIS SA19/0188 «Cost-effectiveness of new population screening strategies for gastric cancer control in Chile», y LEGACy «CeLac and European consortium for a personalized medicine approach to Gastric Cancer» N.º 825832 del programa Horizon 2020 de la Unión Europea.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2002;10;347:1175–86.
2. Muñoz N, Sánchez-Delgado J, Baylina M, López-Góngora S, Calvet X. Prevalencia de las resistencias de *Helicobacter pylori* tras el fracaso de una primera línea de tratamiento. *Revisión sistemática. Gastroenterol Hepatol*. 2018;41:654–62.
3. McColl K. *Helicobacter pylori* Infection. *N Engl J Med*. 2010;362:1597–604.
4. Departamento de Estadísticas e Información de Salud. Reportes estadísticos del Departamento de Estadísticas e Información de Salud de Chile [consultado 12 Jul 2021]. Disponible en: <https://deis.minsal.cl/>; 2021.
5. Csendes A, Figueroa M. Situación del cáncer gástrico en el mundo y en Chile. *Rev Chil Cir*. 2017;69:502–7.
6. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tan-yingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153:420–9.
7. Ferreccio C, Rollán A, Harris PR, Serrano C, Gederlini A, Margozzini P, et al. Gastric cancer is related to early *Helicobacter pylori* infection in a high-prevalence country. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:662–7.
8. MINSAL. Tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* en el paciente con úlcera péptica. Guías Clínicas MINSAL. 2013;.
9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66:6–30.
10. Arenas A, Serrano C, Quiñones L, Harris P, Sandoval M, Lavanderos M, et al. High prevalence of clarithromycin resistance and effect on *Helicobacter pylori* eradication in a population from Santiago. Chile: cohort study and meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9:20070.
11. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter*. 2017;22:e12392.
12. Molina-Infante J, Gisbert JP. Optimizing clarithromycin-containing therapy for *Helicobacter pylori* in the era of antibiotic resistance. *World J Gastroenterol*. 2014;20:10338.
13. O'Connor A, Liou JM, Gisbert JP, O'Morain C. treatment of *Helicobacter pylori* Infection 2019. *Helicobacter*. 2019;24:e12640.
14. Camargo MC, Garcia A, Riquelme A, Otero W, Camargo CA, Hernandez-Garcia T, et al. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:485–95.
15. Klotz U, Schwab M, Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2004;95:2–8.
16. Microsoft Corporation. Microsoft Excel 2018. Disponible en: <https://office.microsoft.com/excel>.
17. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC. 2019.
18. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, Pérez-Aisa Á, Vaira D, Caldas M, et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 217533 patients. *Gut*. 2021;70:40–54.
19. Graham DY, El-Serag HB. European Registry on *Helicobacter pylori* management shows that gastroenterology has largely failed in its efforts to guide practitioners. *Gut*. 2021;70:1–2.
20. Kim SJ, Chung JW, Woo HS, Kim SY, Kim JH, Kim YJ, et al. Two-week bismuth-containing quadruple therapy and concomitant therapy are effective first-line treatments for *Helicobacter*

- pylori* eradication: A prospective open-label randomized trial. World J Gastroenterol. 2019;25:6790–8.
21. Tai WC, Liang CM, Kuo CM, Huang PY, Wu CK, Yang SC, et al. A 14 day esomeprazole- and amoxicillin-containing high-dose dual therapy regimen achieves a high eradication rate as first-line anti-*Helicobacter pylori* treatment in Taiwan: a prospective randomized trial. J Antimicrob Chemother. 2019;74: 1718–24.
 22. Zhu YJ, Zhang Y, Wang TY, Zhao JT, Zhao Z, Zhu JR, et al. High dose PPI-amoxicillin dual therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review with meta-analysis. Therap Adv Gastroenterol. 2020;13, 1756284820937115.
 23. Ierardi E, Losurdo G, Fortezza RF, Principi M, Barone M, Leo AD. Optimizing proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* treatment: Old and new tricks to improve effectiveness. World J Gastroenterol. 2019;25:5097–104.