



ARTÍCULO ORIGINAL

Terapia dual vs cuádruple con bismuto en *H. pylori* recurrente: ensayo aleatorizado multicéntrico

Dual therapy vs bismuth quadruple therapy in recurrent *H. pylori*: multicenter randomized trial

Rodrigo Castaño-Llano^{1,2,3,4,a} , William Otero^{5,b} , William Valencia^{4,b} , Martha Agudelo^{4,c} , David Restrepo^{6,d} , Camilo Díaz^{7,e} , Iordana Mejía-Kambourova^{8,f} , Daniela Palacio^{9,g} , Óscar Álvarez^{10,h} 

¹ Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

² Clínica el Rosario, Medellín, Colombia.

³ Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

⁴ Centro Oncológico de Antioquia, Antioquia, Colombia.

⁵ Universidad Nacional de Bogotá, Bogotá, Colombia.

⁶ Cleveland Clinic Miami, Florida, USA.

⁷ Universidad Sanitas, Bogotá, Colombia.

⁸ Universidad EIA-Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

⁹ Clínica del Occidente, Bogotá, Colombia.

¹⁰ Texas Digestive Specialists, Texas, USA.

^a Cirujano Gastrointestinal y Endoscopista, ^b Médico Internista Gastroenterólogo, ^c Cirujano Endoscopista, ^d Médico Internista, ^e Cirujano General, ^f Residente de Cirugía General, ^g Médico Quirúrgico, ^h Médico Gastroenterólogo.

Recibido: 29/10/2025

Arbitrado por pares

Aprobado: 27/04/2026

En línea: 25/06/2026

Contribución de los autores

RCL: diseño, preparación y revisión crítica del manuscrito. WO: preparación y revisión crítica del manuscrito. WV: revisión crítica del manuscrito. MA: revisión crítica del manuscrito. DR: revisión crítica del manuscrito. CD: revisión crítica del manuscrito. IMK: revisión crítica del manuscrito. DP: revisión crítica del manuscrito. OÁ: revisión crítica del manuscrito.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Financiamiento

La financiación del estudio se hizo con base en los recursos propios de los autores.

Citar como

Castaño-Llano R, Otero W, Valencia W, Agudelo M, Restrepo D, Díaz C, et al. Eficacia de la terapia dual con bismuto versus la terapia cuádruple con bismuto en la infección recurrente por *Helicobacter pylori*. Rev Gastroenterol Peru. 2026;46(2):115-22. doi: 10.47892/rgp.2026.462.2096

RESUMEN

Con el aumento de la resistencia a los antibióticos, el tratamiento de la infección por *H. pylori* se ha convertido gradualmente en un reto para los médicos. **Objetivo:** Comparar la eficacia y seguridad de la terapia dual más bismuto (TDB) con la terapia cuádruple con bismuto (TQB) para el tratamiento de *H. pylori* en pacientes con por lo menos un fallo en la terapia de erradicación previa. El objetivo primario fue la erradicación de *H. pylori* a las 6 semanas del tratamiento. **Materiales y métodos:** Ensayo clínico aleatorizado, abierto y de superioridad, que evaluó la erradicación de *H. pylori* en pacientes con al menos un fracaso terapéutico previo. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a recibir durante 14 días terapia dual con bismuto (TDB: esomeprazol 40mg tres veces al día, amoxicilina 1g tres veces al día y subsalicilato de bismuto 262mg cuatro veces al día) o terapia cuádruple con bismuto (TQB: esomeprazol 40mg tres veces al día, amoxicilina 1g tres veces al día, doxiciclina 100mg dos veces al día y subsalicilato de bismuto 262mg cuatro veces al día). **Resultados:** Se aleatorizó a un total de 267 de los 283 sujetos; 11 fueron excluidos debido a los criterios de exclusión y 5 rechazaron participar. Las tasas de erradicación según los análisis por intención de tratar y por protocolo fueron del 90,1% (119/131; IC del 95%: 84,7-94,7%) y del 95,8% (113/118; IC del 95%: 90,5-98,2%) para el TDB, y del 78,7% (107/136; IC del 95%: 71,1-84,7%) y del 84,7% (94/111; IC del 95%: 76,8-90,2%) para el TQB. Se confirmó la superioridad del TDB ($p=0,001$ en ITT; $p=0,04$ en PP). Se reportaron eventos adversos en el 30,5% (33/131) de los pacientes tratados con TDB y en el 44,1% (60/136) de los pacientes tratados con TQB ($p=0,001$). **Conclusiones:** La terapia dual con bismuto es una mejor alternativa a la terapia cuádruple clásica con bismuto para el tratamiento de pacientes con por lo menos una terapia fallida para *H. pylori*, ya que proporciona una mayor erradicación con una seguridad y un cumplimiento superiores.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*; Resistencia a Antibióticos; Bismuto; Terapéutica (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

With increasing antibiotic resistance, treatment of *H. pylori* infection has gradually become a challenge for clinicians. **Objectives:** To compare the efficacy and safety of dual therapy plus bismuth (DTB) with quadruple therapy with bismuth (DBT) for the treatment of *H. pylori* in patients with at least one previous eradication therapy failure. The primary objective was eradication of *H. pylori* at 6 weeks after treatment. **Materials and methods:** Randomized, open-label, superiority clinical trial evaluating *H. pylori* eradication in patients with at least one prior treatment failure. Participants were randomly assigned to receive a 14-day course of bismuth-based dual therapy (TDB: esomeprazole 40mg three times daily, amoxicillin 1g three times daily, and bismuth subsalicylate 262mg four times daily) or bismuth-based quadruple therapy (TQB: esomeprazole 40mg three times daily, amoxicillin 1g three times daily, doxycycline 100mg twice daily, and bismuth subsalicylate 262mg four times daily). **Results:** A total of 267 of 283 subjects were randomized; 11 were excluded due to exclusion criteria and 5 declined participations. Eradication rates by intention-to-treat and per-protocol

Correspondencia:

Rodrigo Castaño Llano
E-mail: rcastanoll@hotmail.com

analyses were 90.1% (119/131; 95% CI: 84.7-94.7%) and 95.8% (113/118; 95% CI: 90.5-98.2%) for TDB, and 78.7% (107/136; 95% CI: 71.1-84.7%) and 84.7% (94/111; 95% CI: 76.8-90.2%) for TQB. Superiority of TDB was confirmed ($p=0.001$ in ITT; $p=0.04$ in PP). Adverse events occurred in 30.5% (33/131) of TDB patients and 44.1% (60/136) of TQB patients ($p=0.001$). **Conclusions:** Bismuth-based dual therapy is a superior alternative to classical bismuth quadruple therapy for the treatment of patients with at least one failed therapy for *H. pylori*, as it provides greater eradication with superior safety and compliance.

Keywords: *Helicobacter pylori*; Resistance, Antibiotic; Bismuth; Therapeutics (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La erradicación de *H. pylori* puede reducir la tasa de recurrencia de las úlceras pépticas, reducir la incidencia de la gastritis asociada a *H. pylori*, curar pacientes con linfoma del tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) y reducir el riesgo de cáncer gástrico distal⁽¹⁾. La erradicación temprana de la infección se ha asociado con un beneficio preventivo significativo, con reducciones del 46% en la incidencia de carcinoma gástrico y del 39% en la mortalidad⁽²⁾. Actualmente, la tasa de erradicación de la terapia triple con claritromicina, un régimen de primera línea comúnmente utilizado, es inferior al 80%, y la terapia cuádruple con levofloxacino y agentes de bismuto suele seleccionarse como tratamiento de segunda línea⁽³⁾. Sin embargo, aproximadamente el 10-20% de los pacientes siguen fracasando en el tratamiento. Los pacientes que fracasan en uno o más tratamientos suelen denominarse pacientes con infección por *H. pylori* refractaria⁽⁴⁾, y el tratamiento de estos pacientes sigue siendo un problema difícil en la clínica⁽⁵⁾.

El objetivo ideal del tratamiento de *H. pylori* debería ser una curación del 100%, sin embargo, este microorganismo es difícil de erradicar del estómago, incluso utilizando medicamentos a los cuales es sensible⁽⁴⁾. En este último escenario, se considera que además de la sensibilidad a los antibióticos pueden influir otros factores tales como tipo de *H. pylori*, niveles de antibióticos en el estómago, dosis del antibiótico y magnitud de la supresión del ácido gástrico, así como también la resistencia antimicrobiana de *H. pylori*, según las patologías gástricas^(4,6).

Después de más de 40 años de intensa investigación, todavía no se dispone de un tratamiento universalmente aceptado, eficaz y en cada área geográfica se deben investigar los esquemas con base en el patrón de resistencia a los antibióticos o la disponibilidad de pruebas de susceptibilidad^(1,7). Atendiendo a lo anterior, varias directrices (guías, consensos) proporcionan a los clínicos algoritmos para elegir las estrategias de erradicación y, hasta ahora, la terapia cuádruple clásica con amoxicilina, tetraciclina y bismuto, es la sugerida como terapia empírica de primera línea cuando la resistencia local a claritromicina es superior al 15% o cuando se desconoce el nivel de resistencia. Por el contrario, cuando la resistencia a claritromicina es inferior al 15%, la terapia triple con este medicamento es la terapia recomendada de primera línea⁽¹⁾.

En las directrices recientes, la elección de una terapia de erradicación debe basarse en la resistencia local a los antibióticos y, si se dispone de ella, determinarse mediante pruebas de susceptibilidad^(7,8). En zonas con una resistencia a la claritromicina elevada (>15%), como en Colombia, no se recomienda la terapia triple con claritromicina como tratamiento empírico de primera línea. La terapia cuádruple con bismuto o la terapia cuádruple sin bismuto (como la terapia híbrida, híbrida inversa o concomitante) podrían ser mejores opciones como regímenes de primera línea^(9,10). Cualquier tratamiento de segunda línea debe seleccionarse en función de la exposición previa a los antibióticos y la tasa de resistencia local a los antibióticos^(11,12). Sin embargo, aproximadamente el 3-10% de los pacientes siguen infectados por *H. pylori* tras dos o más tratamientos infructuosos, por lo que se considera que tienen una infección refractaria y requieren un tratamiento de rescate⁽¹³⁾.

Se ha producido un resurgimiento del tratamiento erradicador con bismuto, incluso como terapia de primera línea, debido a la creciente resistencia a la claritromicina y la levofloxacina⁽¹⁴⁾. Sin embargo, el tratamiento cuádruple con bismuto si bien se asocia a una alta efectividad, incluso como segunda línea de terapia, cursa con un cumplimiento deficiente, a menudo relacionado con sus efectos secundarios⁽¹⁵⁾. La adición de bismuto a las terapias triples clásicas, aumenta la eficacia de las mismas en 20-30%, aunque *H. pylori* sea resistente a claritromicina, levofloxacina y metronidazol^(16,17).

La terapia dual (TD) ha sido utilizada empíricamente como primera línea o como terapia de rescate, principalmente en Asia, presentando una buena eficacia en áreas con una alta tasa de resistencia antimicrobiana por el *H. pylori*⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Además, en Colombia ya se ha demostrado que la TD dual es segura, bien tolerada y con pocos efectos adversos^(8,9), en contraste con la terapia cuádruple que tiene más frecuentemente efectos adversos^(9,15).

Teniendo en cuenta la eficacia de la TD en Colombia^(9,10), su fácil administración, seguridad y pocos efectos adversos, se decidió realizar el presente estudio aleatorizado y multicéntrico, comparando la terapia dual con bismuto frente a la terapia cuádruple con bismuto en los pacientes con infección por *H. pylori* y por lo menos una terapia previa fallida, para determinar las tasas de erradicación por intención de tratar y por protocolo, así como los efectos adversos y las tasas de cumplimiento para ambas terapias.

El objetivo primario del estudio fue la tasa de erradicación de *H. pylori* en cada grupo de tratamiento. Los objetivos secundarios evaluados fueron la frecuencia de eventos adversos y la tasa de cumplimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Ensayo prospectivo, multicéntrico, abierto, aleatorizado, de superioridad realizado en diferentes centros de las ciudades de Medellín y Bogotá desde junio de 2021 hasta mayo de 2024.

Criterios de elegibilidad y exclusión

Se incluyeron prospectivamente en el estudio pacientes consecutivos que tenían infección persistente por *H. pylori* y que en los últimos tres años habían fracasado en una o más terapias de erradicación que incluían claritromicina, metronidazol o una fluoroquinolona. Las infecciones por *H. pylori* se diagnosticaron mediante prueba de aliento con 13C-urea o endoscopia. Los criterios de exclusión incluyeron sujetos sin tratamiento previo para *H. pylori*, menores de 18 o mayores de 70 años, mujeres embarazadas o lactantes, cirugía gástrica previa, presencia de afecciones asociadas clínicamente significativas (enfermedades hepáticas, cardiorrespiratorias o renales, enfermedades neoplásicas o coagulopatía), administración de antibióticos, bismuto, medicamentos antisecretores, o alergia a cualquiera de los medicamentos indicados en los regímenes (especialmente alergia a la penicilina).

Aleatorización e intervenciones

En la consulta se realizó una historia clínica y un examen físico exhaustivos. Tras realizar la evaluación inicial, los pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad fueron asignados aleatoriamente al grupo TDB o al grupo de tratamiento TQB. La secuencia de aleatorización se realizó mediante un software computarizado de números aleatorios en bloques. La asignación fue ocultada mediante sobre opacos, sellados y numerados consecutivamente, abiertos únicamente después de la inclusión del paciente.

Los sujetos elegibles fueron asignados aleatoriamente para recibir uno de los siguientes regímenes de 14 días:

Régimen TQB: esomeprazol 40mg tres veces al día, subsalicilato de bismuto 262mg cuatro veces al día, doxiciclina 100mg dos veces al día y amoxicilina 1g tres veces al día hasta 70kg y 50mg/kg por encima de 70kg.

Régimen TDB: esomeprazol 40mg tres veces al día, subsalicilato de bismuto 262mg cuatro veces al día y amoxicilina 1g tres veces al día hasta 70kg y 50mg/kg por encima de 70kg.

En este estudio, se administraron el esomeprazol 30 minutos antes del desayuno, almuerzo y la cena; la amoxicilina se administró 30 minutos después de cada

una de las tres comidas; la doxiciclina y el subsalicilato de bismuto se administraron antes de las comidas y al acostarse (estómago vacío). Todos los sujetos fueron educados sobre los tiempos de administración de los medicamentos, los posibles eventos adversos y cómo informarlos. Durante el período de tratamiento de 14 días, los sujetos llevaron un registro de cualquier posible efecto secundario o malestar. Se pidió a los sujetos que calificaran la gravedad de los eventos adversos según su influencia en las actividades diarias, experimentados como "leve" (transitorio y bien tolerado), "moderado" (que causa malestar e interfiere parcialmente con las actividades diarias) o "grave". (causando una interferencia considerable con las actividades diarias). La puntuación de los efectos secundarios registrada se basó en el evento más grave. Se definió como incumplimiento cuando habían tomado menos del 80% del total de la medicación (menos de 11 días).

Durante los contactos de seguimiento, los investigadores registraron las reacciones adversas y la tolerancia o no a la medicación, y se evaluaron los síntomas de los pacientes al inicio, al final del periodo de tratamiento y 4 semanas después de finalizar el tratamiento. Se pidió a todos los participantes que volvieran al hospital para someterse a una prueba de aliento con 13C-urea entre 4 y 8 semanas después de la erradicación para evaluar la eficacia terapéutica.

Se informó a los sujetos sobre las posibles reacciones adversas a los fármacos antes de tomar la medicación y se les pidió que registraran estos acontecimientos en un formulario de notificación de casos prediseñado. Los acontecimientos adversos, calificados mediante una escala de cuatro puntos diseñada para evaluar la gravedad, se clasificaron como ninguno, leve (molestias que no interferían con las actividades normales), moderado o grave.

Detección de *H. pylori* post tratamiento

Al inicio del estudio, todos los sujetos elegibles se sometieron a una endoscopia superior y una biopsia gástrica donde se obtuvieron muestras del antro y el cuerpo, para examen histológico y determinación del *H. pylori*. Seis semanas después de finalizar el tratamiento, se evaluó la erradicación de *H. pylori* prueba de aliento con urea marcada con carbono, realizada entre la semana 4 y 8 posterior a la finalización del tratamiento. Todos los pacientes fueron evaluados dentro de este mismo intervalo de seguimiento.

No se realizaron pruebas de susceptibilidad antibiótica (análisis genotípico o cultivo), lo que limita la posibilidad de correlacionar los patrones de resistencia con la respuesta terapéutica individual. Esta limitación es consistente con la mayoría de los ensayos clínicos publicados en la región y fue considerada al diseñar un esquema empírico basado en los patrones de resistencia local reportados en la literatura.

Estimación del tamaño de la muestra y análisis estadístico

Nuestro ensayo fue diseñado como un ensayo de superioridad. El cálculo del tamaño de la muestra se realizó mediante la calculadora OpenEpi (Material Suplementario). Con base en tasas de erradicación previamente reportadas descritas por otros investigadores (9,10) y asumiendo como diferencia mínima clínicamente relevante una ventaja absoluta del 15% entre los grupos ($\Delta=15\%$), con un nivel de confianza del 95%, un nivel de significación $\alpha=0,05$ y una potencia del 90%, se estimó un tamaño mínimo de muestra de 214 pacientes (107 por grupo). Para aumentar la precisión de las estimaciones y compensar posibles pérdidas en el seguimiento, se decidió reclutar más de 120 pacientes por grupo.

Las tasas de erradicación de *H. pylori* y la aparición de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se seleccionaron como resultados primario y secundario del estudio, respectivamente. Se utilizaron análisis por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP) para evaluar las tasas de erradicación. El método de análisis ITT se utilizó para comparar los grupos de tratamiento, englobando a todos los pacientes según su asignación inicial. Por otro lado, el método de análisis PP se empleó para comparar los grupos de tratamiento, incluyendo únicamente a aquellos pacientes que completaron el tratamiento tal y como se les asignó inicialmente. Se calculó un IC del 95% tanto para el análisis ITT como para el PP por el método de Wilson. Se utilizaron los métodos estadísticos de la prueba Chi2 y la prueba exacta de Fisher para evaluar la correlación entre las variables demográficas y clínicas y los respectivos grupos de tratamiento. Además, también se evaluaron los acontecimientos adversos y el cumplimiento en ambos

grupos. Se utilizó el paquete estadístico IBM-SPSS 26.0 para todos los análisis. La significación clínica se definió como un valor p igual o inferior a 0,05.

Consideraciones éticas

El protocolo de investigación y el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética e investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Se aplicaron las normas de Buenas Prácticas Clínicas y la metodología se acogió a los principios de la Declaración de Helsinki.

En este estudio se siguieron las recomendaciones de la declaración CONSORT 2010 para la calidad de la presentación de informes de ensayos controlados aleatorios.

RESULTADOS

El flujo de pacientes a lo largo del estudio se muestra en la Figura 1. Se evaluó la elegibilidad de un total de 283 sujetos para el estudio, y 267 (127 hombres y 140 mujeres) fueron inscritos y asignados al azar a TD con bismuto o a terapia cuádruple con doxiciclina, más amoxicilina y bismuto.

Los datos demográficos iniciales, las características clínicas y los antecedentes de uso de antibióticos no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos, como se muestra en la Tabla 1.

Todos los pacientes tenían antecedente de por lo menos una terapia previa para *H. pylori* sin éxito, y estas terapias incluyeron: terapia con amoxicilina-claritromicina-

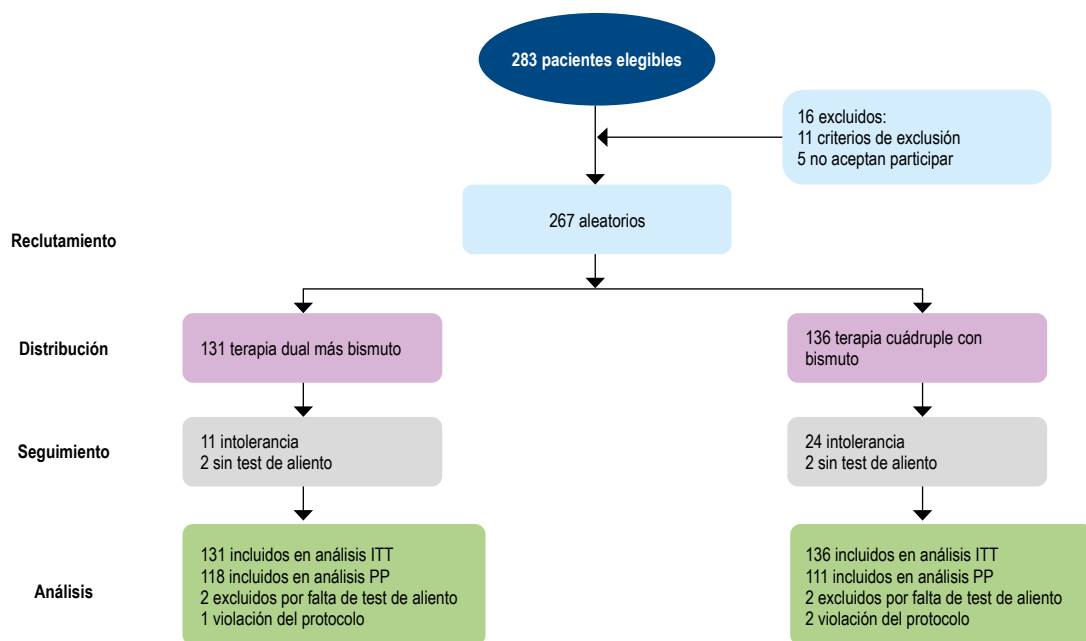


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio (ITT: intención de tratar; PP: por protocolo).

Tabla 1. Aspectos demográficos basales de los grupos tratados.

	TDB = 131 n (%)	TQB = 136 n (%)	p
Edad	40 ± 13	40 ± 12	0,214
Sexo			
Masculino	63	64	0,482
Femenino	68	72	
Síntomas			
Dispepsia	93	91	0,728
Reflujo	20	22	
Ninguno	18	23	
Fuma			
No	102	110	0,323
Sí	29	26	
Alcohol			
No	99	103	0,544
Sí	32	33	
IMC	25,6 ± 4,8	26,2 ± 5,2	0,581
Diagnóstico			
Gastritis	82	87	0,425
Esofagitis	30	28	
Úlcera	16	13	
Normal	3	8	
CA gástrico familiar			
No	117	124	0,379
Sí	14	12	
Antibióticos previos			
Amx + Cla	98	99	0,766
Amx + Lev	17	16	
Amx + Met	11	12	
Cla + Met	5	9	
Número terapias previas			
1	89	99	0,855
2	30	27	
3	6	5	
4 o más	6	5	
Erradicación			
Sí	119	107	0,005
No	12	29	
Intolerancia			
No	120	112	0,025
Sí	11	24	

Amx= amoxicilina, Cla= claritromicina, Lev= levofloxacina, Met= metronidazol

IBP, terapia con amoxicilina-levofloxacina-IBP, terapia con amoxicilina-metronidazol-IBP, terapia con claritromicina-metronidazol-IBP. Ninguno había recibido previamente terapias con bismuto. Tres pacientes en el grupo de TDB y cuatro en el grupo de TQB se perdieron durante el seguimiento y no regresaron para la prueba de aliento con 13C-urea en la semana 6 a 8 post tratamiento. Fueron considerados como fracaso terapéutico en el análisis primario por intención de tratar. Sin embargo, 10 y 21 sujetos en los grupos TDB y TQB, respectivamente, no

Tabla 2. Tasas de erradicación según el tipo de análisis

	TDB (%)	TQB (%)	p
Análisis por intención de tratar	119/131 (90,1%)	107/136 (78,7%)	0,001
Análisis por protocolo	113/118 (95,8%)	94/111 (84,7%)	0,04

cumplieron el protocolo (interrupción de la medicación debido a eventos adversos u otras causas), pero se hicieron las pruebas de seguimiento con prueba de aliento con 13C-urea. Estos 38 sujetos (13 en el grupo de TDB y 25 en el grupo TQB) fueron excluidos del análisis PP.

Tasas de erradicación de *H. pylori*

Como se muestra en la Tabla 2, en el análisis por intención de tratar (ITT), las tasas de erradicación de *H. pylori* fueron del 90,1% (119/131; IC 95%: 84,7-94,7%) en el grupo de TDB y del 78,7% (107/136; IC 95%: 71,1-84,7%) en el grupo de TQB, con una diferencia estadísticamente significativa (p=0,001). En el análisis por protocolo (PP), las tasas de erradicación fueron del 95,8% (113/118; IC 95%: 90,5-98,2%) en el grupo de TDB y del 84,7% (94/111; IC 95%: 76,8-90,2%) en el grupo de TQB, también con diferencia significativa (p=0,04). La TDB mostró tasas de erradicación significativamente mayores que la TQB en ITT y PP (p bilateral), confirmando superioridad (p unilateral = 0,038 y 0,011 en los análisis ITT, PP, respectivamente).

Análisis ITT: La diferencia absoluta de erradicación entre TDB y TQB fue de 12,2% (IC 95%: 3,7%-20,6%), con un riesgo relativo de 1,15 (IC 95%: 1,04-1,28), lo que indica que el TDB incrementa la probabilidad de erradicación en un 15% respecto al TQB. El número necesario a tratar (NNT) fue de 8,2 pacientes.

Análisis PP: La diferencia absoluta fue de 11,1% (IC 95%: 3,5%-18,7%), con un riesgo relativo de 1,13 (IC 95%: 1,04-1,23) y un NNT de 9,0 pacientes.

Eventos adversos y cumplimiento

Los eventos adversos ocurrieron en el 30,5% (33/131) en el grupo de TDB y en el 44,1% (60/136) en el grupo de TQB

Tabla 3. Tasas de efectos adversos en los dos grupos

	TDB=131 n (%)	TQB=136 n (%)	p
Efectos adversos graves	0 (0)	0 (0)	-
Efectos adversos globales	33 (30,5)	60 (44,1)	0,001
Diarrea	11 (8,4)	21 (15,4)	0,056
Dolor abdominal	10 (7,6)	21 (15,4)	0,046
Disgeusia	6 (4,6)	16 (11,8)	0,033
Náuseas y vómitos	5 (3,8)	13 (9,5)	0,051
Otros	7 (5,3)	18 (13,2)	0,027

e incluyeron; diarrea, dolor abdominal, disgeusia, náuseas y vómitos y otros (mareos, somnolencia, cefalea, brote en piel, fatiga y fiebre). Los eventos adversos de los 93 sujetos desaparecieron después de que cesó la terapia. Un total de 35 sujetos (11 en el grupo de TDB y 24 en el grupo de TQB) fueron retirados del tratamiento debido a diarrea, náuseas, vómitos y alergia cutánea. No se presentaron efectos adversos graves, como se ve en la Tabla 3.

El cumplimiento con la terapia fue mayor en el grupo de TDB (119/131), en comparación con el grupo de TQB (116/136) (93,9 frente a 85,3%, $p=0,025$). Además, el cumplimiento deficiente se asoció con una tasa de erradicación más baja en el grupo de TQB que en el grupo con TDB (78,7% versus 90,1%).

DISCUSIÓN

La resistencia antimicrobiana es uno de los principales determinantes del fracaso en la erradicación de *H. pylori* y puede incrementarse tras intentos fallidos de tratamiento⁽²¹⁾. En nuestro medio, se han documentado altas tasas de resistencia a metronidazol, claritromicina y levofloxacina, con menor resistencia para amoxicilina y tetraciclinas^(7,8,22-24). Por ello, en terapias de rescate se recomienda evitar antibióticos previamente utilizados, excepto aquellos con baja probabilidad de resistencia secundaria, como amoxicilina, tetraciclinas y bismuto. No obstante, las guías continúan recomendando la terapia cuádruple con bismuto que incluye metronidazol, pese a los elevados niveles de resistencia local⁽¹¹⁾.

En este ensayo, la terapia dual con bismuto (TDB) fue superior a la terapia cuádruple modificada (TQB) tanto en análisis por intención de tratar como por protocolo, con menor frecuencia de eventos adversos y mejor cumplimiento. Estos hallazgos son clínicamente relevantes, ya que una mayor tasa de erradicación asociada a mejor tolerabilidad puede traducirse en menos fracasos terapéuticos y menor necesidad de retratamientos. Aunque es plausible un impacto favorable en costos, se requieren estudios formales de costo-efectividad.

Desde una perspectiva práctica, las opciones empíricas de rescate se basan en el uso de antibióticos no utilizados previamente, fármacos con baja resistencia secundaria (como amoxicilina) y agentes sin resistencia demostrada (bismuto)⁽¹³⁾. En este contexto, la combinación de bismuto y amoxicilina a dosis altas, junto con supresión ácida intensiva, constituye una alternativa eficaz a los esquemas cuádruples, especialmente cuando la tetraciclina no está disponible o está contraindicada.

La resistencia a tetraciclina es infrecuente debido a la necesidad de mutaciones específicas⁽²⁴⁾, y en nuestro entorno no se ha documentado resistencia⁽²⁵⁾. La doxiciclina, por su vida media más prolongada, permite esquemas de dosificación más simples y potencialmente mejor cumplimiento, con perfiles de seguridad comparables^(26,27).

Por su parte, la eficacia de la amoxicilina depende del tiempo por encima de la concentración mínima inhibitoria, por lo que esquemas de dosis altas y mayor frecuencia de administración han mostrado mejores tasas de erradicación⁽²⁸⁾. En nuestro estudio se utilizó amoxicilina 1g tres veces al día o 50mg/kg/día en pacientes con mayor peso.

El tratamiento ideal debería individualizarse mediante pruebas de susceptibilidad, aunque su disponibilidad es limitada^(11,29). En este escenario, la terapia empírica basada en la historia antibiótica y los patrones locales de resistencia sigue siendo una alternativa válida, dado que la terapia guiada no ha demostrado consistentemente superioridad en contextos de infección refractaria^(30,31).

Los eventos adversos y el cumplimiento son determinantes en el éxito terapéutico. En nuestro estudio, la TDB mostró mejor cumplimiento y menor frecuencia de efectos adversos, predominantemente gastrointestinales. La diarrea fue el evento más frecuente, probablemente relacionada con el uso de amoxicilina a dosis altas, en concordancia con lo reportado previamente⁽¹⁹⁾.

Este trabajo tiene limitaciones. Primero, el estudio no fue registrado prospectivamente en una base de datos internacional de ensayos clínicos, lo cual reconocemos como una limitación metodológica y puede incrementar el riesgo de sesgo de reporte selectivo. No obstante, el protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética institucional (Universidad de Antioquia) antes del inicio del reclutamiento, y los métodos, criterios de elegibilidad y desenlaces primarios fueron predefinidos, lo que mitiga parcialmente este riesgo. Segundo, la TDB solo es aplicable en pacientes sin alergia a la penicilina. Tercero, la TQB es un esquema ampliamente conocido y utilizado, mientras que la TDB puede requerir mayor educación y discusión clínica para su adopción. Cuarto, la evidencia de terapia dual proviene en buena parte de Asia, por lo que se requiere confirmar su desempeño en otras regiones y contextos. Quinto, aunque la resistencia a amoxicilina suele ser baja, su uso extendido podría favorecer resistencia futura, por lo que se justifica vigilancia local. Sexto, no se realizaron pruebas de susceptibilidad antibiótica (análisis genotípico o cultivo), lo que limita la posibilidad de correlacionar los patrones de resistencia con la respuesta terapéutica individual. Esta limitación es consistente con la mayoría de los ensayos clínicos publicados en la región y fue considerada al diseñar un esquema empírico basado en los patrones de resistencia local reportados en la literatura; esto debe considerarse una línea prioritaria para investigaciones futuras. Finalmente, variables como el polimorfismo de CYP2C19, el uso de P-CAB y la optimización sostenida del pH intragástrico podrían influir en el rendimiento de estos esquemas y merecen evaluación adicional.

En conjunto, la terapia dual con bismuto asociada a supresión ácida intensiva durante 14 días representa una estrategia eficaz y bien tolerada en la infección refractaria por *H. pylori*. En ausencia de pruebas de susceptibilidad, un esquema empírico basado en antecedentes antibióticos y

resistencia local es una alternativa razonable. Se requieren estudios adicionales para definir su papel en los algoritmos de rescate.

En conclusión, la terapia dual con bismuto y amoxicilina se perfila como una alternativa eficaz a la terapia cuádruple clásica con bismuto en el rescate de la infección por *H. pylori*, al ofrecer mayores tasas de erradicación, junto con un mejor perfil de tolerabilidad y cumplimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, Liou JM, Peek R, Schulz C, et al. Helicobacter pylori infection. Nat Rev Dis Primer. 2023;9(1):1-24. doi: 10.1038/s41572-023-00431-8.
- Otero WR, Riquelme A, Remes-Troche JM, Laudanno O, Piscoya A, Marulanda H, et al. Actualización en el tratamiento de Helicobacter pylori: revisión del Latin American Gastric Cancer, Helicobacter and Microbiota Study Group. Rev Gastroenterol Peru. 2024;44(4):359-373. doi: 10.47892/rgp.2024.444.1797.
- Wu X, Duan M, Kong Q, Zeng S, Xu L, Li Y, et al. Clarifying varied Helicobacter pylori eradication therapies: A comprehensive review. Helicobacter. 2024;29(1):e13048. doi: 10.1111/hel.13048.
- Shah SC, Iyer PG, Moss SF. AGA Clinical Practice Update on the Management of Refractory Helicobacter pylori Infection: Expert Review. Gastroenterology. 2021;160(5):1831-41. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.059.
- Xu X, He C, Zhu Y. Treatment of refractory Helicobacter pylori infection: A new challenge for clinicians. Front Microbiol. 2022;13:998240. doi: 10.3389/fmicb.2022.998240.
- Shao Y, Lin Y, Fang Z, Yan J, Zheng T, Ye G. Analysis of Helicobacter pylori resistance in patients with different gastric diseases. Sci Rep. 2024;14(1):4912. doi: 10.1038/s41598-024-55589-2.
- Roldan IJ, Castaño R, Navas MC. Mutaciones en el gen ARNr 23S de Helicobacter pylori asociadas con resistencia a claritromicina en pacientes atendidos en una unidad de endoscopia en Medellín, Colombia. Biomédica. 2019;39(Supl. 2):117-29. doi: 10.7705/biomedica.v39i4.4377.
- Arévalo A, Otero WA, Trespalacios AA. Helicobacter pylori: resistencia múltiple en pacientes de Bogotá, Colombia. Biomédica. 2019;39(Sp. 1):Sp. 1. doi: 10.7705/biomedica.v39i3.4437.
- Castaño Llano R, Piñeres A, Calle JT, Meneses SM, Gomez WV, Botero JEP. Erradicación de primera línea de Helicobacter pylori con terapia dual de altas dosis versus terapia cuádruple con bismuto por 14 días: estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado. Acta Gastroenterológica Latinoam. 2022;52(2):241-50.
- Buitrago-Laguado J, Ruiz-Linares C, Otero-Regino WA, Buitrago-Laguado J, Ruiz-Linares C, Otero-Regino WA. The efficacy of dual therapy for eradicating H. pylori in a Colombian population. Acta Medica Colomb. 2021;46(4):8-13. doi: 10.36104/AMC.2021.2091.
- Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
- Moss SF, Shah SC, Tan MC, El-Serag HB. Evolving Concepts in Helicobacter pylori Management. Gastroenterology. 2024;166(2):267-83. doi: 10.1053/j.gastro.2023.09.047.
- Wang SW, Yu FJ, Kuo FC, Wang JW, Wang YK, Chen YH, et al. Rescue therapy for refractory Helicobacter pylori infection: current status and future concepts. Ther Adv Gastroenterol. 2023;16:17562848231170941. doi:10.1177/17562848231170941.
- Fauzia KA, Tuan VP. Rising resistance: antibiotic choices for Helicobacter pylori infection. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(1):7-8. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00354-0.
- Zullo A, De Francesco V, Bellesia A, Vassallo R, D'Angelo A, Scaccianoce G, et al. Bismuth-based quadruple therapy following H. pylori eradication failures: a multicenter study in clinical practice. J Gastrointest Liver Dis. 2017;26(3):225-9. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.263.zul.
- Han Z, Li Y, Kong Q, Liu J, Wang J, Wan M, et al. Efficacy of bismuth for antibiotic-resistant Helicobacter pylori strains eradication: A systematic review and meta-analysis. Helicobacter. 2022;27(6):e12930. doi: 10.1111/hel.12930.
- McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, Fadeenko G, Fernandez MC, Voynovan I, et al. Combination of Bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates Helicobacter pylori Infection in More than 90% of Patients. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(1):89-98. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.048.
- Wang H, Kong QZ, Li YY, Yang XY, Zuo XL. High-dose dual therapy versus bismuth-containing quadruple therapy for the eradication of Helicobacter pylori: A systematic review and meta-analysis. J Dig Dis. 2024;25(3):163-75. doi: 10.1111/1751-2980.13263.
- Yeh JA, Huang HK, Chou AL, Lin HJ, Feng CL, Kuo CJ, et al. Helicobacter pylori eradication with high-dose proton pump inhibitor-amoxicillin dual therapy: A systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents. 2024;63(6):107159. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2024.107159.
- Zhou BG, Mei YZ, Zhang M, Jiang X, Li YY, Ding YB. High-dose dual therapy versus bismuth-containing quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. Ther Adv Gastroenterol. 2023;16:17562848221147756. doi: 10.1177/17562848221147756.
- Losurdo G, Mezzapesa M, Ditonno I, Piazzolla M, Pricci M, Girardi B, et al. Helicobacter pylori Secondary Antibiotic Resistance after One or More Eradication Failure: A Genotypic Stool Analysis Study. Antibiotics. 2024;13(4):336. doi: 10.3390/antibiotics13040336.
- Matta AJ, Zambrano DC, Pazos AJ. Punctual mutations in 23S rRNA gene of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori in Colombian populations. World J Gastroenterol. 2018;24(14):1531-9. doi: 10.3748/wjg.v24.i14.1531.
- Arévalo-Jaimes BV, Rojas-Rengifo DF, Jaramillo CA, de Molano BM, Vera-Chamorro JF, del Pilar Delgado M. Genotypic determination of resistance and heteroresistance to clarithromycin in Helicobacter pylori isolates from antrum and corpus of Colombian symptomatic patients. BMC Infect Dis. 2019;19(1):546. doi: 10.1186/s12879-019-4178-x.
- Atehortua Rendon JD, Pérez Cala TL, Martínez A. Descripción de la resistencia de Helicobacter pylori a seis antibióticos de uso frecuente en Colombia. Rev Colomb Gastroenterol. 2020;35(3):351-61. doi: 10.22516/25007440.493.
- Alvarez-Aldana A, Fernandez Uribe PA, Mejía Valencia T, Guaca-Gonzalez YM, Santacruz-Ibarra JJ, Arturo-Arias BL, et al. Antimicrobial susceptibility of clinical Helicobacter pylori isolates and its eradication by standard triple therapy: a study in west central region of Colombia. Microbiol Spectr. 2024;e0040124. doi: 10.1128/spectrum.00401-24.
- Niv Y. Doxycycline in Eradication Therapy of Helicobacter pylori--a Systematic Review and Meta-Analysis. Digestion. 2016;93(2):167-73. doi: 10.1159/000443683.
- Zhao J, Zou Y, Li K, Huang X, Niu C, Wang Z, et al. Doxycycline and minocycline in Helicobacter pylori treatment: A systematic review and meta-analysis. Helicobacter. 2021;26(5):e12839. doi: 10.1111/hel.12839.

28. Liu Z, Sun D, Kou L, Jia L, Hao J, Zhou J, *et al.* Vonoprazan-amoxicillin dual therapy with different amoxicillin dosages for treatment-naive patients of *Helicobacter pylori* infection in China: a prospective, randomized controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2024;36(6):712-9. doi: 10.1097/MEG.0000000000002760.
29. Liou JM, Lee YC, Wu MS; Taiwan Gastrointestinal Disease and *Helicobacter* Consortium. Treatment of Refractory *Helicobacter pylori* Infection-Tailored or Empirical Therapy. *Gut Liver.* 2022;16(1):8-18. doi: 10.5009/gnl20330.
30. López-Góngora S, Puig I, Calvet X, Villoria A, Baylina M, Muñoz N, *et al.* Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(9):2447-55. doi: 10.1093/jac/dkv155.
31. Liou JM, Chen PY, Luo JC, Lee JY, Chen CC, Fang YJ, *et al.* Efficacies of Genotypic Resistance-Guided vs Empirical Therapy for Refractory *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterology.* 2018;155(4):1109-19. doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.047.