



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA
INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN
ENFERMEDADES GASTRODUODENALES**

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N° 35

DICIEMBRE 2020

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Cecilia María Bedoya Velasco

Directora (e) del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Beatriz Paulina Ayala Quintanilla

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Gabriela Emperatriz Minaya Martínez

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Guillermo Otoya Moreno, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Harold Eduardo Benites Goñi, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- César Alberto García Delgado, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Eduardo Alexis Ruiz Gárate, Hospital III Suarez Angamos, EsSalud
- Naysha Yamilet Becerra Chauca, IETSI, EsSalud
- David Santiago García Gomero, IETSI, EsSalud
- Lesly Karem Chávez Rimache, IETSI, EsSalud
- Carolina Jaqueline Delgado Flores, IETSI, EsSalud
- David Victorino Jumpa Armas, IETSI, EsSalud
- Stefany Salvador Salvador, IETSI, EsSalud
- Vladimir Ernesto Santos Sánchez, IETSI, EsSalud

Revisor Metodológico

- Dr. José Manuel Montes Alvis. Médico Epidemiólogo
Maestría en Ciencias en Investigación Epidemiológica, Universidad Peruana Cayetano Heredia
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Lima, Perú

Revisora Clínica

- Dra. Tania Karina Reyes Mugruza. Médica Gastroenteróloga
Médica Asistente del Servicio de Gastroenterología Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
Docente de la Universidad San Martín de Porres.
Maestría en Medicina por la Universidad San Martín de Porres.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: "Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo de la Infección por *Helicobacter pylori* en Enfermedades Gastroduodenales: Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud; 2020"

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Jorge Huaranga Marcelo por su colaboración con la asesoría metodológica durante el desarrollo de esta guía de práctica clínica.

Datos de contacto

Vladimir Ernesto Santos Sánchez
Correo electrónico: vladimir.santos@essalud.gob.pe
Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de Contenido

I.	Lista de recomendaciones y puntos de Buena Práctica Clínica	1
II.	Flujogramas	4
	Flujograma 1. Flujograma para diagnóstico de infección por <i>Helicobacter pylori</i>	4
	Flujograma 2. Flujograma para el manejo de infección por <i>Helicobacter pylori</i>	5
III.	Generalidades	6
	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	6
	Objetivo y población de la GPC	7
	Usuarios y ámbito de la GPC	7
IV.	Métodos	7
a.	Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG)	7
b.	Declaración de conflictos de interés y derechos de autor	8
c.	Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces .	9
d.	Búsqueda de GPC previas.....	9
e.	Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO	10
i.	Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:	10
ii.	Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:.....	11
iii.	Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:	11
f.	Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia.....	12
i.	Evaluación de riesgo de sesgo.....	12
ii.	Evaluación de la certeza de la evidencia	12
g.	Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica.....	13
h.	Validación de la Guía de Práctica Clínica.....	13
V.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones	15
	Pregunta 1. En personas con síntomas gastroduodenales, ¿se debería usar la evaluación histológica, la prueba de aliento o la prueba serológica para el diagnóstico de infección por <i>Helicobacter pylori</i> ?	15
	Pregunta 2. En personas con dispepsia, ¿se debería dar tratamiento de erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> ?	25
	Pregunta 3. En personas con úlcera péptica, ¿se debería dar tratamiento de erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> ?	32
	Pregunta 4: En personas con linfoma gástrico tipo MALT ¿se debería dar tratamiento de erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> ?	39
	Pregunta 5. En personas con infección por <i>Helicobacter pylori</i> , ¿cuál es el esquema de tratamiento de primera línea para erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> ?	43

Pregunta 6. En personas con infección por *Helicobacter pylori* que no respondieron al tratamiento de primera línea, ¿cuál debería ser el tratamiento de segunda línea? 53

Pregunta 7: En personas con infección por *Helicobacter pylori* que completaron el tratamiento de erradicación, ¿cuál es la mejor prueba para confirmar la erradicación de *Helicobacter pylori*?..... 64

VI.	Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica.....	65
VII.	Referencias.....	66

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR
HELICOBACTER PYLORI EN ENFERMEDADES GASTRODUODENALES

VERSIÓN EXTENSA

I. Lista de recomendaciones y puntos de Buena Práctica Clínica

N°	Enunciado	Tipo *	Certeza **
Diagnóstico			
Pregunta 1: En personas con síntomas gastroduodenales, ¿se debería usar la evaluación histológica, la prueba de aliento o la prueba serológica para el diagnóstico de infección por Helicobacter pylori?			
1.1	En adultos, se sospecha de infección por H. pylori cuando el paciente presenta: dolor abdominal superior localizado en el epigastrio, o en los cuadrantes superiores derecho o izquierdo asociado a eructos posprandiales, plenitud epigástrica, saciedad temprana, intolerancia a los alimentos grasos, acidez, náuseas y/o vómitos ocasionales.	BPC	
1.2	En personas con síntomas gastroduodenales, los criterios para indicación de endoscopia alta diagnóstica son: <ul style="list-style-type: none"> • Presencia de signos de alarma: baja de peso, saciedad temprana progresiva, hematemesis, melena, anemia, y/o masa abdominal al examen físico. • Edad menor a 40 años sin signos de alarma pero que no evolucione bien con tratamiento para dispepsia no investigada • Edad mayor a 40 años sin endoscopia previa. 	BPC	
1.3	En personas con síntomas gastroduodenales, sin indicación de endoscopia alta diagnóstica, recomendamos realizar la prueba de aliento C13 para el diagnóstico de infección por H. pylori	Recomendación fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
1.4	En personas con síntomas gastroduodenales, sugerimos no realizar la prueba serológica para el diagnóstico de infección por H. pylori.	Recomendación condicional en contra	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
1.5	En personas con indicación de prueba de aliento, considerar lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> • Suspender el uso de inhibidores de bomba de protones (IBP) y bismuto dos semanas antes de la prueba diagnóstica. • Suspender el uso de cualquier antibiótico, al menos cuatro semanas antes de la prueba diagnóstica. 	BPC	
1.6	En personas con síntomas gastroduodenales y criterios para endoscopia alta diagnóstica, realizar biopsia y evaluación histológica en busca de H. pylori.	BPC	
1.7	En personas a las que se les realice biopsia para detección de H. pylori, se deberá extraer dos muestras del antro, dos del cuerpo y una en el ángulo.	BPC	
1.8	En personas con indicación de endoscopia digestiva alta y antecedente de gastrectomía parcial, realizar biopsia y evaluación histológica en busca de H. pylori.	BPC	
1.9	En personas sin síntomas gastrointestinales, pero con anemia idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática, o que iniciarán terapia con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) por largo plazo, realizar prueba de aliento para detectar H. pylori.	BPC	
1.10	En personas con reflujo gastroesofágico sin otros síntomas gastroduodenales, no se investigará la presencia de H. pylori.	BPC	
Tratamiento			
Pregunta 2: En personas con dispepsia, ¿se debería dar tratamiento de erradicación de Helicobacter pylori?			
2.1	En personas con dispepsia e infección por H. pylori, sugerimos dar tratamiento de erradicación de H. pylori.	Recomendación condicional a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

Pregunta 3: En personas con úlcera péptica, ¿se debería dar tratamiento de erradicación de Helicobacter pylori?																											
3.1	En personas con úlcera péptica e infección por H. pylori, recomendamos dar tratamiento de erradicación de H. pylori.	Recomendación fuerte a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)																								
Pregunta 4: En personas con linfoma gástrico tipo MALT ¿se debería dar tratamiento de erradicación de Helicobacter pylori?																											
4.1	En personas con linfoma MALT gástrico estadios I-II e infección por H. pylori, sugerimos dar tratamiento de erradicación para H. pylori.	Recomendación condicional a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)																								
Pregunta 5: En personas con infección por Helicobacter pylori, ¿cuál es el esquema de tratamiento de primera línea para erradicación de Helicobacter pylori?																											
5.1	En personas con infección por H. pylori, sugerimos optar por una de las siguientes terapias de primera línea, en base a la factibilidad y aceptabilidad de la terapia: • Terapia triple basada en claritromicina de 10 a 14 días, o • Terapia secuencial basada en claritromicina de 14 días, o • Terapia concomitante basada en claritromicina de 10 a 14 días, o • Terapia cuádruple basada en bismuto de 10 o 14 días																										
		Recomendación condicional a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)																								
		Recomendación condicional a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)																								
		Recomendación condicional a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)																								
5.2	Los esquemas de tratamiento de primera línea sugeridos en base a las terapias recomendadas son: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="4">Esquemas de tratamiento de Primera Línea</th> </tr> <tr> <th>Terapia</th> <th>Drogas y dosis</th> <th>Frecuencia</th> <th>Duración</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>La terapia triple (TT)</td> <td>• Amoxicilina* 1 gr • Omeprazol 20 mg • Claritromicina 500 mg</td> <td>• Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas</td> <td>14 días</td> </tr> <tr> <td>La terapia secuencial (ST)</td> <td>Primeros 5/7 días: • Amoxicilina* 1gr • Omeprazol 20 mg Sigüientes 5/7 días: • Claritromicina 500 mg • Omeprazol 20 mg • Metronidazol 500 mg</td> <td>Primeros 5/7 días: • Cada 12 horas • Cada 12 horas Sigüientes 5/7 días: • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas</td> <td>10 a 14 días (en total)</td> </tr> <tr> <td>La terapia concomitante (CT)</td> <td>• Amoxicilina* 1 gr • Omeprazol 20 mg • Claritromicina 500 mg • Metronidazol 500 mg</td> <td>• Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas</td> <td>10 o 14 días</td> </tr> <tr> <td>La terapia cuádruple basada en bismuto (BQT)</td> <td>• Subsalicilato de bismuto 300 mg • Omeprazol 20 mg • Metronidazol 500 mg • Amoxicilina 1 gr</td> <td>• Cada 6 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas</td> <td>10 a 14 días</td> </tr> </tbody> </table> (*) En personas con alergia a amoxicilina, éste será substituido por metronidazol.	Esquemas de tratamiento de Primera Línea				Terapia	Drogas y dosis	Frecuencia	Duración	La terapia triple (TT)	• Amoxicilina* 1 gr • Omeprazol 20 mg • Claritromicina 500 mg	• Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas	14 días	La terapia secuencial (ST)	Primeros 5/7 días: • Amoxicilina* 1gr • Omeprazol 20 mg Sigüientes 5/7 días: • Claritromicina 500 mg • Omeprazol 20 mg • Metronidazol 500 mg	Primeros 5/7 días: • Cada 12 horas • Cada 12 horas Sigüientes 5/7 días: • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas	10 a 14 días (en total)	La terapia concomitante (CT)	• Amoxicilina* 1 gr • Omeprazol 20 mg • Claritromicina 500 mg • Metronidazol 500 mg	• Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas	10 o 14 días	La terapia cuádruple basada en bismuto (BQT)	• Subsalicilato de bismuto 300 mg • Omeprazol 20 mg • Metronidazol 500 mg • Amoxicilina 1 gr	• Cada 6 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas	10 a 14 días	BPC	
		Esquemas de tratamiento de Primera Línea																									
		Terapia	Drogas y dosis	Frecuencia	Duración																						
		La terapia triple (TT)	• Amoxicilina* 1 gr • Omeprazol 20 mg • Claritromicina 500 mg	• Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas	14 días																						
		La terapia secuencial (ST)	Primeros 5/7 días: • Amoxicilina* 1gr • Omeprazol 20 mg Sigüientes 5/7 días: • Claritromicina 500 mg • Omeprazol 20 mg • Metronidazol 500 mg	Primeros 5/7 días: • Cada 12 horas • Cada 12 horas Sigüientes 5/7 días: • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas	10 a 14 días (en total)																						
La terapia concomitante (CT)	• Amoxicilina* 1 gr • Omeprazol 20 mg • Claritromicina 500 mg • Metronidazol 500 mg	• Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas	10 o 14 días																								
La terapia cuádruple basada en bismuto (BQT)	• Subsalicilato de bismuto 300 mg • Omeprazol 20 mg • Metronidazol 500 mg • Amoxicilina 1 gr	• Cada 6 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas	10 a 14 días																								
5.3	En personas con infección por H. pylori, se deberá tener en cuenta, la exposición previa a macrólidos y a nitroimidazoles del paciente para la elección de la terapia a administrar.	BPC																									
Pregunta 6: En personas con infección por Helicobacter pylori que no respondieron al tratamiento de primera línea, ¿cuál debería ser el tratamiento de segunda línea?																											
6.1	En personas con infección por H. pylori que no respondieron al tratamiento de primera línea, sugerimos optar por una de las siguientes terapias de segunda línea, en base a terapia de primera línea utilizada y factibilidad de medicamentos: • Terapia cuádruple sin levofloxacino de 10 o 14 días, o • Terapia cuádruple con levofloxacino de 10 o 14 días, o • Terapia secuencial con levofloxacino de 10 días																										
		Recomendación fuerte a favor	Alta (⊕⊕⊕⊕)																								
		Recomendación condicional a favor	Alta (⊕⊕⊕⊕)																								
		Recomendación condicional a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)																								

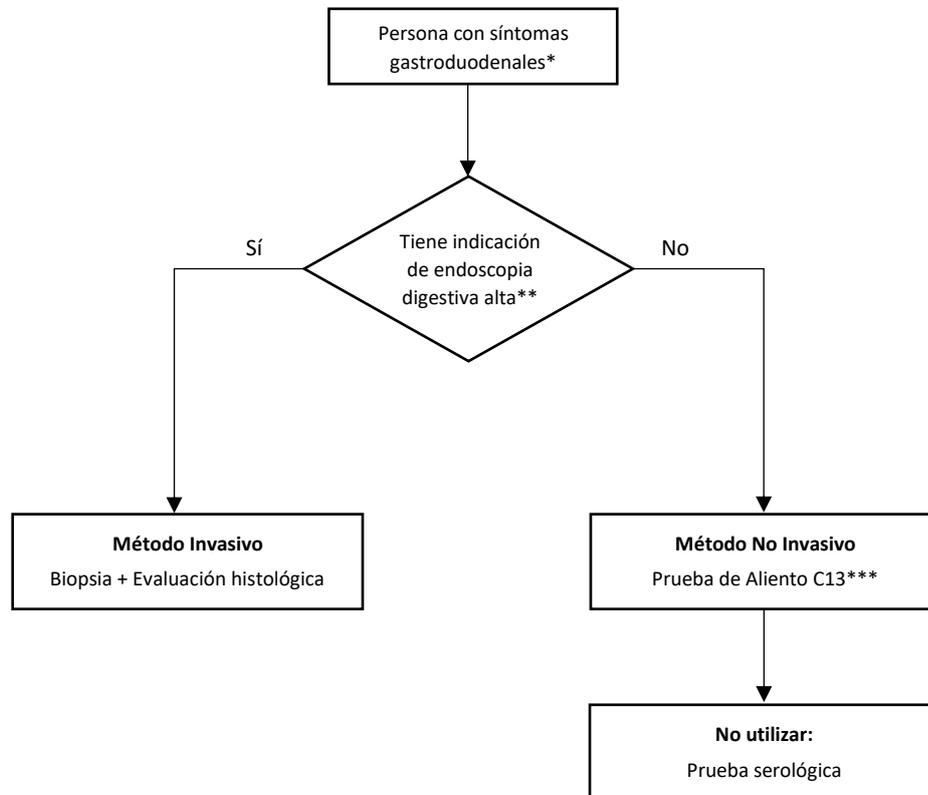
6.2	<p>Los esquemas de tratamiento de segunda línea sugeridos en base a las terapias recomendadas son:</p> <table border="1" data-bbox="264 271 994 786"> <thead> <tr> <th colspan="4">Esquemas de tratamiento de Segunda Línea</th> </tr> <tr> <th>Terapia</th> <th>Drogas y dosis</th> <th>Frecuencia</th> <th>Duración</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>La terapia cuádruple sin levofloxacino</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Subsalicilato de bismuto 300 mg Tetraciclina 500 mg Omeprazol 20mg Metronidazol 500mg </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Cada 6 horas Cada 6 horas Cada 12 horas Cada 12 horas </td> <td>10 a 14 días</td> </tr> <tr> <td>La terapia cuádruple con levofloxacino</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Subsalicilato de bismuto 300 mg Tetraciclina 500 mg Omeprazol 20mg Levofloxacino 500 mg </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Cada 6 horas Cada 6 horas Cada 12 horas Cada 24 horas </td> <td>10 o 14 días</td> </tr> <tr> <td>La terapia secuencial con levofloxacino</td> <td> Primeros 5 días: <ul style="list-style-type: none"> Amoxicilina* 1gr Omeprazol 20mg Sigüientes 5 días: <ul style="list-style-type: none"> Metronidazol 500mg Omeprazol 20mg Levofloxacino 500 mg </td> <td> Primeros 5 días: <ul style="list-style-type: none"> Cada 12 horas Cada 12 horas Sigüientes 5 días: <ul style="list-style-type: none"> Cada 12 horas Cada 12 horas Cada 24 horas </td> <td>10 días (en total)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(*) En personas con alergia a amoxicilina, se evitará el uso de terapia secuencial y se cambiará la amoxicilina por tetraciclina.</p>	Esquemas de tratamiento de Segunda Línea				Terapia	Drogas y dosis	Frecuencia	Duración	La terapia cuádruple sin levofloxacino	<ul style="list-style-type: none"> Subsalicilato de bismuto 300 mg Tetraciclina 500 mg Omeprazol 20mg Metronidazol 500mg 	<ul style="list-style-type: none"> Cada 6 horas Cada 6 horas Cada 12 horas Cada 12 horas 	10 a 14 días	La terapia cuádruple con levofloxacino	<ul style="list-style-type: none"> Subsalicilato de bismuto 300 mg Tetraciclina 500 mg Omeprazol 20mg Levofloxacino 500 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Cada 6 horas Cada 6 horas Cada 12 horas Cada 24 horas 	10 o 14 días	La terapia secuencial con levofloxacino	Primeros 5 días: <ul style="list-style-type: none"> Amoxicilina* 1gr Omeprazol 20mg Sigüientes 5 días: <ul style="list-style-type: none"> Metronidazol 500mg Omeprazol 20mg Levofloxacino 500 mg 	Primeros 5 días: <ul style="list-style-type: none"> Cada 12 horas Cada 12 horas Sigüientes 5 días: <ul style="list-style-type: none"> Cada 12 horas Cada 12 horas Cada 24 horas 	10 días (en total)	BPC	
Esquemas de tratamiento de Segunda Línea																							
Terapia	Drogas y dosis	Frecuencia	Duración																				
La terapia cuádruple sin levofloxacino	<ul style="list-style-type: none"> Subsalicilato de bismuto 300 mg Tetraciclina 500 mg Omeprazol 20mg Metronidazol 500mg 	<ul style="list-style-type: none"> Cada 6 horas Cada 6 horas Cada 12 horas Cada 12 horas 	10 a 14 días																				
La terapia cuádruple con levofloxacino	<ul style="list-style-type: none"> Subsalicilato de bismuto 300 mg Tetraciclina 500 mg Omeprazol 20mg Levofloxacino 500 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Cada 6 horas Cada 6 horas Cada 12 horas Cada 24 horas 	10 o 14 días																				
La terapia secuencial con levofloxacino	Primeros 5 días: <ul style="list-style-type: none"> Amoxicilina* 1gr Omeprazol 20mg Sigüientes 5 días: <ul style="list-style-type: none"> Metronidazol 500mg Omeprazol 20mg Levofloxacino 500 mg 	Primeros 5 días: <ul style="list-style-type: none"> Cada 12 horas Cada 12 horas Sigüientes 5 días: <ul style="list-style-type: none"> Cada 12 horas Cada 12 horas Cada 24 horas 	10 días (en total)																				
6.3	<p>En personas que necesiten terapia de segunda línea, evitar los antibióticos previamente usados en la terapia de primera línea, a excepción de la amoxicilina y tetraciclina. Si se administra terapia secuencial o concomitante como tratamiento de primera línea, se debería usar, como segunda línea, un tratamiento que incluya quinolona; mientras que, si se usa terapia triple como primera línea, se podría usar terapia con o sin levofloxacino.</p>	BPC																					
6.4	<p>En personas con infección por H. pylori que no respondieron al tratamiento de segunda línea, se planteará manejo individualizado a criterio médico.</p>	BPC																					
Seguimiento																							
Pregunta 7: En personas con infección por Helicobacter pylori que completaron el tratamiento de erradicación, ¿cuál es la mejor prueba para confirmar la erradicación de Helicobacter pylori?																							
7.1	<p>En personas con infección por H. pylori que completaron el tratamiento de erradicación, se deberá demostrar la erradicación de la infección mediante la prueba de aliento con C13, al menos cuatro semanas después de completar el tratamiento. En los casos donde se necesite realizar endoscopia en las personas que completaron el tratamiento de erradicación, se podrá demostrar la erradicación de la infección mediante una biopsia más evaluación histológica, al menos cuatro semanas después de completar el tratamiento.</p>	BPC																					
7.2	<p>En personas con infección por H. pylori que completaron el tratamiento de erradicación, no se deben realizar pruebas serológicas para confirmar la erradicación.</p>	BPC																					
7.3	<p>En personas con erradicación de H. pylori confirmada, se realizará referencia al servicio de odontología para una evaluación periodontal.</p>	BPC																					
7.4	<p>En personas con erradicación de H. pylori confirmada, se les informará sobre las medidas higiénicas básicas en la preparación e ingesta de alimentos para evitar reinfección.</p>	BPC																					

* Recomendación (R) o puntos de buena práctica clínica (BPC)

** La certeza de la evidencia solo se establece para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC

II. Flujogramas

Flujograma 1. Flujograma para diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*



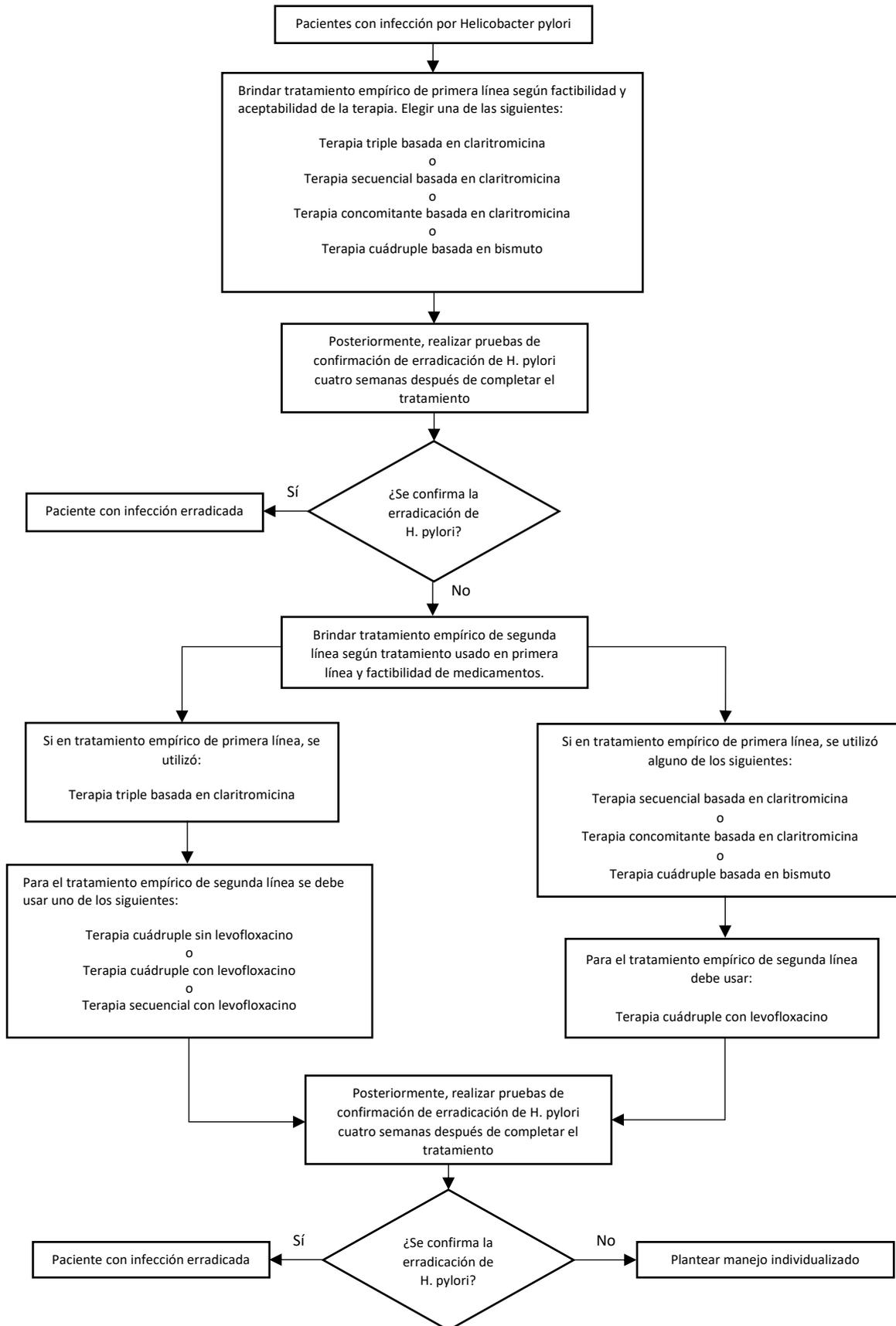
(*) Síntomas gastroduodenales: dolor abdominal superior localizado en el epigastrio, o en los cuadrantes superiores derecho o izquierdo y asociarse con eructos posprandiales, plenitud epigástrica, saciedad temprana, intolerancia a los alimentos grasos, acidez, náuseas y/o vómitos ocasionales.

() Criterios para indicación de endoscopia digestiva alta:**

- Presencia de signos de alarma: baja de peso, saciedad temprana progresiva, hematemesis, melena, anemia, y/o masa abdominal al examen físico.
- Edad menor a 50 años sin signos de alarma pero que no evolucione bien con tratamiento para dispepsia no investigada
- Edad mayor a 50 años sin endoscopia previa

(*)** Pacientes con contraindicación para prueba de aliento se realizará biopsia + evaluación histológica. Personas con anemia ferropénica idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática o que iniciarán terapia con AINES por largo plazo, se realizará prueba de aliento.

Flujograma 2. Flujograma para el manejo de infección por Helicobacter pylori



III. Generalidades

Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

La infección por *Helicobacter pylori* (HP) es la infección crónica más común en humanos (1, 2). Se trata de una bacteria gram negativa espiralada, microaerofílica (3) que por su contenido en ureasa, motilidad y capacidad para adherirse al epitelio gástrico puede sobrevivir y proliferar en el medio gástrico (4). Esta bacteria generalmente no invade el tejido gástrico, pero lo hace más susceptible al daño del ácido péptico al romper la capa mucosa y liberar enzimas y toxinas que, al ser reconocidas por el huésped, generan una reacción inflamatoria más perjudicial aún. La inflamación crónica del tejido altera la fisiología de la secreción gástrica y produce una gastritis crónica que en muchos casos no causa síntomas ni progresa, pero en otros, produce úlcera péptica, o gastritis atrófica que luego avanza a metaplasia intestinal y eventualmente a carcinoma gástrico (5-7). La prevalencia de infección por HP a nivel global es estimada en alrededor de 50% de la población, en el Perú, esta cifra llega al 45.5% (8).

Debido a la alta prevalencia de la infección y las complicaciones de la misma es necesario realizar una Guía de Práctica Clínica que optimice el diagnóstico y manejo de esta infección.

Por ello, el Seguro Social de Salud (EsSalud) priorizó la realización de la presente guía de práctica clínica (GPC) para establecer lineamientos basados en evidencia para gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales de la presente condición.

Esta GPC fue realizada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud.

Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**
 - Brindar recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la infección de *Helicobacter pylori* en enfermedades gastroduodenales, con el fin de contribuir a reducir la morbilidad que esta infección produce en los pacientes que la padecen.
- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
 - Pacientes mayores de 18 años.
 - Pacientes no gestantes.

Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**
 - La guía está dirigida al personal médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con infección de *Helicobacter pylori* en enfermedades gastroduodenales.
 - Las recomendaciones serán aplicadas por médicos gastroenterólogos, médicos internistas, médicos de familia, médicos generales, médicos gestores, enfermeros y personal técnico. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.
- **Ámbito asistencial:**
 - El ámbito asistencial incluye los servicios o unidades de gastroenterología, medicina interna, medicina familiar y medicina general de cada nivel de EsSalud.

IV. Métodos

A continuación, se detalla la metodología usada:

a. Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG)

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI conformó el GEG, que incluyó a expertos en la metodología de elaboración de GPC y especialistas clínicos.

El GEG se conformó con fecha de 11 de marzo de 2020 y mediante Resolución de IETSI N° 031–IETSI-ESSALUD-2020. Dicha resolución se encuentra en la siguiente dirección electrónica: http://www.essalud.gob.pe/ietesi/guias_pract_clini.html

La lista y el rol de los miembros del GEG se detallan a continuación:

Nombre	Institución	Rol o profesión	Funciones
Otoya Moreno, Guillermo	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud	Líder de la guía Especialista Clínico – médico gastroenterólogo	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC.
Benites Goñi, Harold	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Especialista Clínico – médico gastroenterólogo	Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones,

García Delgado, César	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud	Especialista Clínico – médico gastroenterólogo	formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Ruiz Gárate, Eduardo	Hospital III Suárez Angamos, EsSalud	Especialista Clínico – médico internista	
Vásquez Valverde, Nelly*	Hospital III Suárez Angamos, EsSalud	Especialista Clínico – médico gastroenterólogo	
Becerra Chauca, Naysha	IETSI, EsSalud	Metodólogo	Por cada pregunta PICO: búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía durante la realización de los marcos de la evidencia a la decisión. Redacción de las versiones finales de la GPC.
García Gómero, David	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Chávez Rimache, Lesly	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Delgado Flores, Carolina	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Jumpa Armas, David	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Salvador, Salvador, Stefany	IETSI, EsSalud	Metodólogo	Planificación del desarrollo de la GPC.
Vladimir Santos Sánchez	IETSI, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	

*La Dra. Nelly Vásquez Valverde estuvo presente en las reuniones de desarrollo de esta Guía hasta el mes de mayo del 2020.

b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG firmaron una declaración de conflictos de interés antes de iniciar las reuniones en las que se formularon las recomendaciones:

- Todos los integrantes del GEG afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC, y no tener ningún tipo de relación financiera y/o laboral con alguna institución/empresa o haber recibido financiación alguna por cualquier actividad en el ámbito profesional, académico o científico dentro del área de la GPC en los últimos 24 meses a la elaboración de la GPC.

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente GPC a EsSalud.

c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG realizó discusiones periódicas para formular un listado de preguntas clínicas que aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC.

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas en formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención/exposición definidas.

Finalmente, el GEG, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces (*outcomes*) por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG usando un puntaje de 1 a 9, para poder categorizarlos en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más). Los desenlaces para cada pregunta se presentan en la descripción de las preguntas PICO de cada pregunta clínica.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

d. Búsqueda de GPC previas

Se realizó una búsqueda sistemática de GPC previas que puedan adoptarse. Para ello, durante diciembre del 2019 se revisaron las GPC que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- La GPC emitió recomendaciones
- La población de la GPC fue paciente con infección de *Helicobacter pylori*
- El ámbito de la GPC incluye diagnóstico y/o manejo de infección por *Helicobacter pylori*
- La GPC fue publicada entre enero del 2015 y diciembre del 2019
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura
- Presentó un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-II* (AGREE-II) (<http://www.agreetrust.org/agree-ii/>) (9). El punto de corte fue el propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud del Perú (10)

Los detalles de la búsqueda y selección de las GPC se detallan en el **Anexo N° 1**. Se identificaron 3 GPC que obtuvieron un puntaje mayor a 60% en el dominio 3 del instrumento AGREE-II:

- Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(2):212-39.
- Otero W, Trespalacios AA, Otero L, Vallejo MT, Amaya MT, Pardo R, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2016;30(1):17-33
- National Institute for Health and Care Excellence. Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease: investigation and management of dyspepsia, symptoms suggestive of

gastro-oesophageal reflux disease, or both: National Institute for Health and Care Excellence; 2014

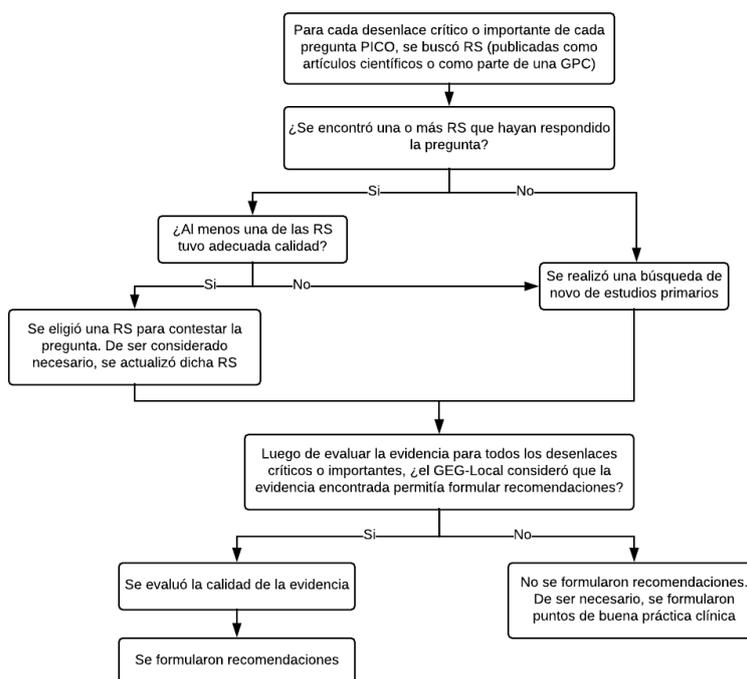
Sin embargo, el GEG consideró que, debido a la antigüedad de las GPC y a que fueron realizadas en contextos diferentes al nuestro no era posible adoptar ninguna de estas GPC. Por ello, se decidió elaborar una GPC *de novo*.

e. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos (que se detallarán posteriormente):

1. Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) realizadas como parte de alguna GPC o publicadas como artículos científicos.
2. Cuando no se encontró ninguna RS de adecuada calidad que responda a nuestra PICO, se realizó una RS de novo.
3. Cuando se encontró RS que respondieron a nuestra PICO y calidad aceptable, se eligió una RS por cada uno de los desenlaces críticos e importantes priorizados.
4. Si la RS elegida realizó su búsqueda sistemática con una antigüedad mayor de 2 años, se evaluó la necesidad de actualizar la RS según el criterio del GEG.

Este proceso de selección de la evidencia se muestra en el siguiente flujograma:



A continuación, se detallan los procesos realizados para la búsqueda y selección de la evidencia:

i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:

Se revisó si alguna de las GPC identificadas realizó una RS para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG. Para ello, se tomaron en cuenta las RS realizadas por las GPC incluidas en el subtítulo *IV-d* previo (**Métodos - búsqueda de GPC previas**).

ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:

Para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos PubMed y CENTRAL. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda sistemática *de novo* de estudios primarios en PubMed y CENTRAL. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas *de novo* se detallan en el **Anexo N° 2**.

Cuando para un desenlace se encontró al menos una RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se procedió a seleccionar una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews II* (AMSTAR II) (11), la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada)
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios)
- La certeza de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales tuvieran una baja o muy baja certeza de la evidencia)

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en PubMed y CENTRAL, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un MA, que a consideración del GEG haya sido correctamente realizado, se usó dicho MA.

- Si la RS seleccionada no realizó un MA o realizó un MA que a consideración del GEG no haya sido correctamente realizado, o si no se encontró una RS y se realizó una búsqueda de estudios primarios, se realizó un MA siempre que sea considerado útil y siempre que sea posible realizarlo con los datos recolectados. Para ello, se prefirió usar modelos aleatorios, debido a la heterogeneidad de los estudios.
- Si no se encontró ni se pudo realizar un MA, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia

i. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (12)
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (13)
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (14)

ii. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (15). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia, se usaron tablas de *Summary of Findings* para cada pregunta PICO. Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron

nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de certeza más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

g. Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Para la formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica (BPC), el GEG realizó reuniones periódicas, en las cuales los metodólogos presentaron la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas, en base a la cual los especialistas clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y llegar a una decisión por mayoría simple.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología *Evidence to Decision* (EtD) (16, 17) que valora: beneficios, daños, certeza, valoración de los desenlaces, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad; para las intervenciones u opciones a ser evaluadas. Para la presente GPC, el GEG consideró que no era imperativo realizar búsquedas sistemáticas de costos, de valoración de los *outcomes* por los pacientes, ni de factibilidad de implementación.

Teniendo todo esto en cuenta, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (18).

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG emite estos puntos en base a su experiencia clínica), y se diseñaron los flujogramas que resumen las principales recomendaciones de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

h. Validación de la Guía de Práctica Clínica

Validación con especialistas clínicos

Se realizó una reunión con un grupo de especialistas clínicos en la condición a tratar, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC. Seguidamente, se realizó la técnica Delphi para que los especialistas puedan evaluar qué tan adecuada fue cada una de las recomendaciones y puntos de BPC. Las observaciones y los puntajes obtenidos fueron tomados en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen a continuación:

Nombre	Institución	Profesión/Cargo
Alfredo Velazco Huaman	Hospital II Ramón Castilla, Lima	Especialista en Gastroenterología
Hilmer Nuñez Rafael	Hospital Alberto L. Barton Thompson, Lima	Especialista en Gastroenterología

Nombre	Institución	Profesión/Cargo
Alejandro Piscoya Rivera	Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente, Lima	Especialista en Gastroenterología
Miriam de los Santos Gonzales	Hospital Nivel I Marino Molina Scippa, Lima	Especialista en Gastroenterología
Hector Paucar Sotomayor	Hospital Nacional "Adolfo Guevara Velasco", Cusco	Especialista en Gastroenterología
Sandra Reyes Aroca	Hospital IV Víctor Lazarte Echeagaray, Trujillo	Especialista en Gastroenterología

Validación con tomadores de decisiones

Se realizó una reunión con tomadores de decisiones de EsSalud, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC; con especial énfasis en la su aceptabilidad y aplicabilidad para el contexto de EsSalud. Las observaciones brindadas fueron tomadas en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen a continuación:

Nombre	Institución
Flor Medina Sánchez	Gerencia Central de Operaciones
Bertha Chávez Peralta	Gerencia Central de Prestaciones en Salud
Mabel Guevara Galdos	Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas

Validación con pacientes

Debido al estado de emergencia producto de la pandemia por COVID-19 (19) , que restringe la movilización a lo estrictamente necesario para reducir el riesgo de contagio de COVID -19, no se logró contactar pacientes en los servicios hospitalarios.

Por estos motivos el GEG Local consideró que no era factible realizar una reunión con pacientes para la validación.

Revisión externa

La revisión externa se llevó a cabo convocando al siguiente experto clínico:

- Dr. Tania Karina Reyes Mugruza. Médica Gastroenteróloga.
Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú.
Médica Asistente del Servicio de Gastroenterología Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
Docente de la Universidad San Martín de Porres.
Maestría en Medicina por la Universidad San Martín de Porres

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

Pregunta 1. En personas con síntomas gastroduodenales, ¿se debería usar la evaluación histológica, la prueba de aliento o la prueba serológica para el diagnóstico de infección por Helicobacter pylori?

Introducción

La infección por Helicobacter pylori (H. pylori) es la infección bacteriana crónica más prevalente y se asocia con enfermedades como úlcera péptica, gastritis crónica, adenocarcinoma gástrico y linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa gástrica (MALT) (2). Las pruebas para detectar H. Pylori deben realizarse solo si el médico planea ofrecer un tratamiento para obtener resultados positivos (3).

A pesar de las distintas tecnologías desarrolladas para detectar la bacteria, aún no existe una prueba de referencia ideal, aunque se suele tomar como prueba de referencia a la biopsia seguida de prueba histológica para detectar a la bacteria de forma directa. Las pruebas de aliento y la serológica son pruebas no invasivas para detectar de manera indirecta la presencia de la bacteria. La prueba de aliento se basa en la presencia de la enzima ureasa en el H. pylori vivo que descompone la urea en amoníaco y dióxido de carbono; mientras que la prueba serológica se basa en los anticuerpos para H. pylori (20).

Las indicaciones para la prueba incluyen la presencia de síntomas gastroduodenales como dolor abdominal superior localizado en el epigastrio, que en ocasiones puede localizarse en los cuadrantes superiores derecho o izquierdo y asociarse con eructos posprandiales, plenitud epigástrica, saciedad temprana, intolerancia a los alimentos grasos, náuseas y vómitos ocasionales (21). Otras indicaciones para la prueba de H. pylori son más controversiales e incluyen: uso crónico de antiinflamatorio no esteroideo AINE (6), deficiencia de hierro inexplicable (22) y, púrpura trombocitopénica idiopática (23).

La elección de la prueba debe tomar en cuenta la validez diagnóstica de la misma y la condición del paciente, ya que, si el paciente requiere una endoscopia, se puede, además extraer una muestra para evaluación histológica, sin necesidad de otras pruebas. En la presente sección, se abordará la valoración de las pruebas diagnósticas para confirmar un caso de infección por H. pylori.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Prueba diagnóstica de Intervención / Comparación	Prueba Gold Standard	Desenlaces
1	Personas adultas con síntomas gastroduodenales	Prueba de Aliento con carbono C13/ Prueba Serológica	Biopsia + Evaluación histológica	<ul style="list-style-type: none"> • Exactitud diagnóstica • Sensibilidad • Especificidad • Curva SROC • AUC • DOR

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**).

La GPC de Colombia (24) presenta la RS de Ling et al 2013 (25) en la que sólo se evalúa a la prueba de aliento con carbono C¹³ en adultos con dispepsia. En la búsqueda de RS publicadas como artículo científico, se halló 2 RS adicionales a la encontrada por la GPC de Colombia (20, 26). Se decidió seleccionar la RS de Best et al 2018 (20) por presentar comparaciones de las pruebas diagnósticas de interés, ser la más actual y la de mejor calidad según el instrumento AMSTAR II.

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Best 2018	13	Marzo 2016	64	<ul style="list-style-type: none"> • Exactitud diagnóstica (DOR, SROC) • Sensibilidad • Especificidad
Ferwana 2015	8	Noviembre de 2013	23	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad • Razón de verosimilitud
Ling 2013	4	Diciembre de 2012	21	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad • Razón de verosimilitud

La RS de Best et al 2018 (20) encontró 34 estudios que evaluaban la prueba del aliento con isótopo C¹³, 21 estudios que la evaluaban con el isótopo C¹⁴, y 34 estudios que evaluaban la prueba serológica. Se decidió incluir en la evaluación para responder a la presente PICO solo a la prueba de aliento con isótopo C¹³ ya que el isótopo C¹⁴ es radioactivo y no es utilizado en nuestro contexto.

No se hallaron RS que compararan la biopsia seguida de evaluación histológica contra la prueba de aliento o prueba serológica con otra prueba de referencia.

Evidencia por cada desenlace:

PICO 1: Herramientas de diagnóstico para infección por Helicobacter pylori:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Sensibilidad y Especificidad Global de la prueba de Aliento:
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Best et al 2018 (20), debido a que fue la única RS en responder la PICO.
 - Para este desenlace la RS de Best et al 2018 (20) realizó un MA que:
 - Incluyó 3 estudios observacionales (n=333)
 - La población fue conformada por adultos o niños con sospecha de infección por H. pylori
 - La prueba índice fue la prueba de aliento con el punto de corte (Delta > 3%, 30 min). (Se decidió usar este punto de corte debido a que el equipo

- de prueba de aliento usado en nuestro contexto usa este punto de corte (27).
 - La prueba de referencia fue la biopsia seguida de evaluación histológica (con tinción de hematoxilina y eosina -H&E-, Giemsa, Warthin-Starry, o inmunohistoquímica)
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Best et al 2018 (20) debido a que su búsqueda fue reciente.
- Sensibilidad y Especificidad Global de la prueba serológica:
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Best et al 2018 (20), debido a que fue la única RS en responder la PICO.
 - Para este desenlace la RS de Best et al 2018 (20) realizó un MA que:
 - Incluyó 2 estudios observacionales (n=234)
 - La población fue conformada por adultos con sospecha de infección por H. pylori
 - La prueba índice fue la prueba serológica con el punto de corte de titulación de ≥ 300 unidades.
 - La prueba de referencia fue la biopsia seguida de evaluación histológica (con tinción de hematoxilina y eosina (H&E), Giemsa, Warthin-Starry, o inmunohistoquímica)
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Best et al 2018 (20) debido a que su búsqueda fue reciente.
- Exactitud diagnóstica de comparaciones indirectas entre prueba de aliento C13 y prueba serológica:
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Best et al 2018 (20), debido a que fue la única RS en responder la PICO.
 - Para este desenlace la RS de Best et al 2018 (20) realizó un MA que:
 - Incluyó 34 estudios observacionales (n=3139) que evaluaron la prueba de aliento C13 y 34 estudios observacionales (n=4242) que evaluaron la prueba serológica.
 - La población fue conformada por adultos con sospecha de infección por H. pylori
 - Las pruebas índices fueron la prueba de aliento C13 y la prueba serológica. (independientemente del punto de corte)
 - La prueba de referencia fue la biopsia seguida de evaluación histológica (con tinción de hematoxilina y eosina (H&E), Giemsa, Warthin-Starry, o inmunohistoquímica)
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Best et al 2018 (20) debido a que su búsqueda fue reciente.

Tablas *Summary of Findings* (SoF):

<p>Pregunta: En personas con síntomas gastroduodenales, ¿se debería usar la evaluación histológica, la prueba de aliento o la prueba serológica para el diagnóstico de infección por <i>Helicobacter pylori</i>?</p> <p>Autor: Naysha Becerra Chauca</p> <p>Bibliografía: Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, Selladurai A, Gandhi A, Low B, et al. Non-invasive diagnostic tests for <i>Helicobacter pylori</i> infection. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>. 2018(3).</p>							
Prueba evaluada		Prueba de aliento C13 / Prueba serológica					
Estándar de referencia		Biopsia más evaluación histológica					
Prevalencia de la condición en nuestro contexto		Según el estudio realizado en EsSalud de Castillo et al 2016, la prevalencia de la condición es de 45.5% (8)					
Pruebas	Número de estudios (participantes)	Resumen de sensibilidad % (IC 95%)	Resumen de especificidad % (IC 95%)	DOR (IC 95%) (todos los estudios incluidos para la prueba – comparación indirecta)	Certeza de la evidencia	Consecuencias en una población de 1000 y una prevalencia de riesgo de infección por HP de 45.5%	
						No identificados (Falsos negativos)	Sobrediagnosticados (Falsos positivos)
Prueba de aliento C13 Punto de Corte: delta > 3%	3 (333)	99 (92 a 100)	95 (90 a 98)	153 (73.7 a 316)	S: ⊕⊕○○ BAJA ^a E: ⊕⊕○○ BAJA ^a	5 (0 a 36)	27 (11 a 55)
Prueba serológica Punto de Corte: Titulación de ≥ 100 unidades	2 (234)	91 (82 a 96)	86 (72 a 93)	47.4 (IC 95% 25.5 a 88.1)	S: ⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b} E: ⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	41 (18 a 82)	76 (38 a 153)
<p>IC: Intervalo de confianza; DOR: Odds ratio de diagnóstico; S: Sensibilidad; E: Especificidad</p> <p>Explicaciones de riesgo de sesgo:</p> <p>a. Se decidió disminuir dos niveles por alto e incierto riesgo de sesgo según la herramienta QUADAS en relación a la prueba de referencia en algunos estudios.</p> <p>b. Se decidió disminuir un nivel por imprecisión debido a que el ancho intervalo de confianza.</p>							

Tabla Evidence to Decision (EtD):

Presentación:

Pregunta 1: En personas con síntomas gastroduodenales, ¿se debería usar la evaluación histológica, la prueba de aliento o la prueba serológica para el diagnóstico de infección por Helicobacter pylori?	
Población:	Personas adultas con síntomas gastroduodenales
Prueba diagnóstica	Prueba de aliento C13 / Prueba serológica
Prueba de referencia	Biopsia más evaluación histológica
Desenlaces principales	<ul style="list-style-type: none"> Exactitud diagnóstica Curva SROC AUC DOR Sensibilidad Especificidad
Escenario	Segundo y tercer nivel - EsSalud
Perspectiva	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Exactitud de la prueba diagnóstica: ¿Qué tan exacta es la prueba diagnóstica?														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												
<p>Las pruebas más exactas son:</p> <ul style="list-style-type: none"> La prueba de aliento <p>Las pruebas más inexactas son:</p> <ul style="list-style-type: none"> La prueba serológica 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Pruebas</th> <th>Número de estudios (participantes)</th> <th>Resumen de sensibilidad % (IC 95%)</th> <th>Resumen de especificidad % (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prueba de aliento C13 Punto de Corte: delta > 3%</td> <td>3 (333)</td> <td>99 (92 a 100)</td> <td>95 (90 a 98)</td> </tr> <tr> <td>Prueba serológica Punto de Corte: Titulación de ≥ 100 unidades</td> <td>2 (234)</td> <td>91 (82 a 96)</td> <td>86 (72 a 93)</td> </tr> </tbody> </table> <p>PRUEBA diagnóstica (DOR) de la prueba de aliento con C13 fue de 153 (IC 95% 73.7 a 316) mientras que el DOR de la prueba serológica es de 47.4 (IC 95% 25.5 a 88.1)</p>	Pruebas	Número de estudios (participantes)	Resumen de sensibilidad % (IC 95%)	Resumen de especificidad % (IC 95%)	Prueba de aliento C13 Punto de Corte: delta > 3%	3 (333)	99 (92 a 100)	95 (90 a 98)	Prueba serológica Punto de Corte: Titulación de ≥ 100 unidades	2 (234)	91 (82 a 96)	86 (72 a 93)	<p>La evidencia presentada resume la sensibilidad y especificidad de la prueba de aliento con dos puntos de corte distintos (delta > 3%) que se hallan superiores a la prueba serológica, con relación a la prueba de referencia: endoscopia más biopsia y evaluación histológica.</p> <p>Es decir, la prueba de aliento fue casi tan exacta como la prueba de referencia; mientras que la prueba serológica fue menos exacta que la prueba de referencia.</p> <p>Según el DOR de las pruebas, nuevamente la prueba de aliento se muestra superior a la prueba serológica.</p> <p>Por ende, el GEG considera que, en comparación con la prueba de referencia, la prueba de aliento es muy exacta, mientras que a la prueba serológica es muy inexacta.</p>
Pruebas	Número de estudios (participantes)	Resumen de sensibilidad % (IC 95%)	Resumen de especificidad % (IC 95%)											
Prueba de aliento C13 Punto de Corte: delta > 3%	3 (333)	99 (92 a 100)	95 (90 a 98)											
Prueba serológica Punto de Corte: Titulación de ≥ 100 unidades	2 (234)	91 (82 a 96)	86 (72 a 93)											
No identificados y sobrediagnosticados														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												
<p>Prueba de aliento</p> <ul style="list-style-type: none"> Pequeño <p>Prueba serológica</p> <ul style="list-style-type: none"> Moderado 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pruebas</th> <th colspan="2">Consecuencias en una población de 1000 y una prevalencia de riesgo de infección por HP de 45.5%</th> </tr> <tr> <th>No identificados (Falsos negativos)</th> <th>Sobre diagnosticados (Falsos positivos)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prueba de aliento C13 Punto de Corte: delta > 3%</td> <td>5 (0 a 36)</td> <td>27 (11 a 55)</td> </tr> <tr> <td>Prueba serológica Punto de Corte: Titulación de ≥ 100 unidades</td> <td>41 (18 a 82)</td> <td>76 (38 a 153)</td> </tr> </tbody> </table>	Pruebas	Consecuencias en una población de 1000 y una prevalencia de riesgo de infección por HP de 45.5%		No identificados (Falsos negativos)	Sobre diagnosticados (Falsos positivos)	Prueba de aliento C13 Punto de Corte: delta > 3%	5 (0 a 36)	27 (11 a 55)	Prueba serológica Punto de Corte: Titulación de ≥ 100 unidades	41 (18 a 82)	76 (38 a 153)	<p>Los datos absolutos en base a la prevalencia de la infección de HP en nuestro contexto, revelan que, con la prueba serológica, habría más personas no identificadas y más sobre diagnosticadas que con la prueba de aliento con C13.</p> <p>Entonces, el GEG considera que la magnitud de los no identificados y sobre diagnosticados sería moderada con la prueba serológica, y pequeña con la prueba de aliento.</p>	
Pruebas	Consecuencias en una población de 1000 y una prevalencia de riesgo de infección por HP de 45.5%													
	No identificados (Falsos negativos)	Sobre diagnosticados (Falsos positivos)												
Prueba de aliento C13 Punto de Corte: delta > 3%	5 (0 a 36)	27 (11 a 55)												
Prueba serológica Punto de Corte: Titulación de ≥ 100 unidades	41 (18 a 82)	76 (38 a 153)												
Certeza de la evidencia de la exactitud de la prueba: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia de la exactitud de la prueba?														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												

Prueba de aliento • Certeza Baja Prueba serológica • Certeza Muy Baja	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Pruebas</th> <th>Certeza de la evidencia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prueba de aliento C13 Punto de Corte: delta > 3%</td> <td>S: BAJA ⊕⊕○○ E: BAJA ⊕⊕○○</td> </tr> <tr> <td>Prueba serológica Punto de Corte: Titulación de ≥ 100 unidades</td> <td>S: MUY BAJA ⊕○○○ E: MUY BAJA ⊕○○○</td> </tr> </tbody> </table>	Pruebas	Certeza de la evidencia	Prueba de aliento C13 Punto de Corte: delta > 3%	S: BAJA ⊕⊕○○ E: BAJA ⊕⊕○○	Prueba serológica Punto de Corte: Titulación de ≥ 100 unidades	S: MUY BAJA ⊕○○○ E: MUY BAJA ⊕○○○	La certeza de la evidencia según GRADE para la prueba de aliento C13 Punto de Corte: delta > 3% es BAJA. La certeza de la evidencia según GRADE para la Prueba serológica es MUY BAJA.
Pruebas	Certeza de la evidencia							
Prueba de aliento C13 Punto de Corte: delta > 3%	S: BAJA ⊕⊕○○ E: BAJA ⊕⊕○○							
Prueba serológica Punto de Corte: Titulación de ≥ 100 unidades	S: MUY BAJA ⊕○○○ E: MUY BAJA ⊕○○○							
Qué tan adecuada es la prueba de referencia ¿Es probable que la prueba de referencia clasifique correctamente la condición?								
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales						
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí		A la actualidad, no existe una prueba de referencia ideal para la detección de infección por HP. La endoscopia + biopsia con prueba histológica generalmente es la prueba que se acepta como de referencia (20); sin embargo, no está exenta de limitaciones. <ul style="list-style-type: none"> • Una distribución dispar de la bacteria podría producir error en la toma de muestra (28). • Es operador dependiente y presenta variabilidad entre evaluadores (29). A pesar de ello, el GEG considera que la prueba de referencia usada para evaluar la prueba de aliento y la serológica, probablemente sí es adecuada.						
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños a qué pruebas diagnósticas favorece? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y qué tan adecuada es la prueba de referencia)								
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales						
● El balance favorece a la prueba de aliento ○ El balance favorece a la prueba serológica	Debido a que esta es una pregunta de diagnóstico, se tomarán en cuenta aquellas pruebas que hayan tenido adecuado balance entre sensibilidad y especificidad, y los posibles beneficios y daños de cada prueba. En cuanto a los daños, tanto la prueba de aliento como la serológica no presentan complicaciones importantes durante o después del procedimiento.	En base a la evidencia mostrada, el GEG considera que el mejor balance de los efectos lo tendría la prueba de aliento C13 debido a que la exactitud diagnóstica demostrada es muy similar a la prueba de referencia y no presenta complicaciones, a diferencia de la prueba de referencia.						
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de las pruebas diagnósticas para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?								
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales						
○ Costos elevados: ○ Costos moderados: La prueba de aliento ○ Costos pequeños: La prueba serológica	Precios según ROE: El costo de la prueba de aliento es en promedio de 359.00 soles El costo de la prueba serológica es de 78.00 soles la prueba con anticuerpo IgG y 78.00 soles la prueba con anticuerpo IgM.	Según la evidencia presentada, que es una aproximación de los precios de cada prueba, el GEG considera que la prueba de aliento presenta costos moderados y la prueba serológica, costos pequeños. Cabe resaltar que la conclusión se dio por votación debido a que dos de los tres miembros del grupo de expertos señalaban que los costos de la prueba de aliento serían moderados, mientras que uno señaló que serán pequeños. En este punto, el GEG sostiene que se debe considerar los beneficios económicos de un buen diagnóstico y posterior tratamiento, teniendo en cuenta que la infección por HP es un factor de riesgo importante para cáncer gástrico.						
Inequidad: ¿Qué prueba diagnóstica generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)								
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales						

<ul style="list-style-type: none"> ○ Generan inequidad ○ No generan inequidad ni equidad ○ Genera equidad <ul style="list-style-type: none"> ● La prueba de aliento ● La prueba serológica 		<p>El GEG considera que la prueba de aliento y la prueba serológica generarían equidad porque ambas son fáciles de realizar para los pacientes y el personal.</p>
Aceptabilidad:		
¿Qué prueba diagnóstica es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Sí son aceptables: Prueba de aliento ○ No son aceptables: Prueba serológica 	<ul style="list-style-type: none"> • La prueba de aliento requiere consumir un líquido que contiene urea marcada con isótopo natural de C13 previo a exhalar a través de un tubo. • La prueba serológica requiere la extracción de unos pocos mililitros de sangre. 	<p>El GEG considera que tanto la prueba de aliento como la serológica serían aceptables para los pacientes debido a los pocos requerimientos para que se lleven a cabo; sin embargo, los profesionales de salud aceptarían más la prueba de aliento por haber demostrado superior performance diagnóstica. Por ende, el GEG concluye que la prueba más aceptable es la prueba de aliento. La prueba serológica no se aceptaría por su limitada performance diagnóstica.</p>
Factibilidad:		
¿Qué prueba diagnóstica es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Más factibles: Prueba serológica ● Menos factibles: Prueba de aliento ○ No son factibles: 	<ul style="list-style-type: none"> • La prueba de aliento requiere de un maquina especial exclusiva para procesar las muestras, además de profesionales capacitados para la lectura de los resultados. • La prueba serológica requiere de personal y equipamiento adecuado, pero como es un tipo de prueba bastante regular, sus requerimientos no son exclusivos para esta prueba. 	<p>El GEG considera que todas pruebas son factibles; sin embargo, sostiene que la prueba de aliento requiere de un proceso de implementación en diferentes niveles de atención, mientras que la prueba serológica es más accesible.</p> <p>El GEG concluye que, en términos de factibilidad, la prueba serológica es la más factible, seguida de la prueba de aliento.</p>

Recomendaciones y justificación:

N°	Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
1.3	<p>Dirección: La evidencia favorece el uso de la prueba de aliento con C13 para la evaluación de la infección por HP por su alta sensibilidad y especificidad.</p> <p>Fuerza: A pesar de la baja certeza de la evidencia, el GEG decide emitir una recomendación fuerte debido a la aceptabilidad entre profesionales de salud y pacientes y la mayor factibilidad en comparación con la prueba de referencia.</p> <p>Nota: El GEG decide añadir un condicional a la recomendación en relación a la condición del paciente.</p>	<p>En personas con síntomas gastroduodenales, sin indicación de endoscopia alta diagnóstica, recomendamos realizar la prueba de aliento C13 para el diagnóstico de infección por H. pylori.</p> <p>Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>

1.4	<p>Dirección: Debido a que la evidencia muestra una pobre performance diagnóstica de la prueba serológica para la detección de infección por <i>Helicobacter pylori</i>, debido a su baja sensibilidad y especificidad, el GEG decide emitir una recomendación en contra.</p> <p>Fuerza: Debido a la baja certeza de la evidencia, y a que, en ciertas regiones o circunstancias, la prueba serológica es la única accesible, GEG emite una recomendación condicional.</p>	<p>En personas con síntomas gastroduodenales, sugerimos no realizar la prueba serológica para el diagnóstico de infección por <i>H. pylori</i>.</p> <p>Recomendación condicional en contra Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
-----	--	--

BPC:

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

N°	Justificación	BPC
1.1	<p>El GEG consideró importante mencionar que los síntomas gastroduodenales o también llamados dispépticos, son aquellos que se presentan por cuatro semanas o más y se caracterizan por: dolor abdominal superior localizado en el epigastrio, o en los cuadrantes superiores derecho o izquierdo y asociarse con eructos posprandiales, plenitud epigástrica, saciedad temprana, intolerancia a los alimentos grasos, acidez, náuseas y vómitos ocasionales, en concordancia con la GPC NICE (30).</p>	<p>En adultos, se sospecha de infección por <i>H. pylori</i> cuando el paciente presenta: dolor abdominal superior localizado en el epigastrio, o en los cuadrantes superiores derecho o izquierdo asociado a eructos posprandiales, plenitud epigástrica, saciedad temprana, intolerancia a los alimentos grasos, acidez, náuseas y/o vómitos ocasionales.</p>
1.2	<p>El GEG consideró importante plantear los criterios para indicar endoscopia alta diagnóstica en pacientes con síntomas gastroduodenales, en base a consenso y a los lineamientos de otras GPC señala los criterios para indicar una endoscopia alta diagnóstica en pacientes con síntomas gastroduodenales (2). En cuanto a la edad, el GEG consideró el estudio peruano realizado por Uehara et al 2007 (31) en el que se concluye que la edad óptima para evaluación endoscópica sin signos de alarma sea 40 años para ambos sexos.</p>	<p>En personas con síntomas gastroduodenales, los criterios para indicación de endoscopia alta diagnóstica son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presencia de signos de alarma: baja de peso, saciedad temprana progresiva, hematemesis, melena, anemia, y/o masa abdominal al examen físico • Edad menor a 40 años sin signos de alarma pero que no evolucione bien con tratamiento para dispepsia no investigada • Edad mayor a 40 años sin endoscopia previa

1.5	<p>Es importante indicar las consideraciones para la realización de la prueba de aliento. Se ha reportado una baja sensibilidad en pacientes que consumen antibiótico y un porcentaje significativo de falsos negativos (30 – 55%) de esta prueba en pacientes que están tomando IBP o bismuto (32, 33). Por ende, el GEG concuerda que los pacientes a quienes se les realizará la prueba de aliento, se les debe indicar evitar el consumo (o discontinuarlo) de IBP, bismuto y antibióticos por un mínimo de 2 semanas previas a la prueba.</p>	<p>En personas con indicación de prueba de aliento, considerar lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspender el uso de inhibidores de bomba de protones (IBP) y bismuto dos semanas antes de la prueba diagnóstica • Suspender el uso de cualquier antibiótico, al menos cuatro semanas antes de la prueba diagnóstica
1.6	<p>El GEG considera que la elección de la prueba debe tomar en cuenta las necesidades del paciente. La endoscopia alta diagnóstica es un procedimiento invasivo que se reserva a los pacientes con criterios para realizarlos. Por ende, debido a que la biopsia + evaluación histológica es la prueba de referencia aceptada (20), a los pacientes con síntomas gastroduodenales que necesiten endoscopia, se les extraerá una muestra para evaluación histológica de H. pylori y así, deja de ser necesario realizar otra prueba no invasiva como la prueba de aliento o serológica.</p>	<p>En personas con síntomas gastroduodenales y criterios para endoscopia alta diagnóstica, realizar biopsia y evaluación histológica en busca de H. pylori.</p>
1.7	<p>En base al protocolo de Sydney se deben realizar 5 muestras (2 en antro y cuerpo y una en el ángulo) para la prueba histológica (34). El estudio de Genta et al 1994 (35) encontró que las muestras del antro tienen alta sensibilidad, pero que esto no significa que no se debe extraer muestras del cuerpo para evaluar distribución y severidad de gastritis.</p>	<p>En personas a los que se les realice biopsia para detección de H. pylori, se deberá extraer dos muestras del antro, dos del cuerpo y una en el ángulo.</p>
1.8	<p>El GEG considera importante plantear un BPC para un subgrupo de pacientes con gastrectomía parcial. La RS de Tian et al 2012 (36) encontró que en estos pacientes la sensibilidad y especificidad de la prueba de aliento caía a 0.77 95% IC [0.72-0.82] y 0.89 95% IC [0.85-0.93], respectivamente, con un AUC de 0.9100. Mientras que la prueba histológica (con biopsia realizadas en el lugar de la anastomosis y en el cuerpo del estómago) mantenía una alta sensibilidad</p>	<p>En personas con indicación de endoscopia digestiva alta y antecedente de gastrectomía parcial, realizar biopsia y evaluación histológica en busca de H. pylori.</p>

	<p>sensibilidad y un AUC superior al de la prueba de aliento (0.93 95% IC [0.88-0.972]; 0.85 95% IC [0.0.73-0.93], y 0.9620 respectivamente).</p> <p>Por ende, el GEG considera que en este tipo de paciente se debería realizar una biopsia y prueba histológica y extrayendo por lo menos dos muestras lo más cercanas al antro y al cuerpo del estómago.</p>	
1.9	<p>La RS de Hudak et al 2017 (22) concluye que administrar tratamiento de erradicación en pacientes diagnosticados con anemia ferropénica sin etiología conocida y e infección por H. pylori, aumenta los niveles séricos de ferritina 0,53 [IC95% 0,21 a 0,85]; la RS de Kim et al 2018 (23) señala que, administrar tratamiento de erradicación en pacientes con púrpura trombocitopenia idiopática e infección por H. pylori aumentaba la tasa de respuesta plaquetaria general (recuento de plaquetas era superior a 150 x 10⁹/L o aumento de más de 30 x 10⁹/L) ORR 1.93 [IC95% 1.01 a 3.71]; y la RS de Tang et al 2012 (37) encontró que, administrar tratamiento de erradicación en pacientes que con tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) e infección por H. pylori disminuyó el odds de desarrollo de úlcera péptica OR 0,22 [IC95% 0,10 a 0,46]. Tomando en cuenta esta evidencia el GEG consideró importante emitir un BPC indicando realizar prueba de diagnóstico de H. pylori en estos pacientes, a pesar de no tener sintomatología gastroduodenal.</p>	<p>En personas sin síntomas gastrointestinales, pero con anemia idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática, o que iniciarán terapia con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) por largo plazo, realizar prueba de aliento para detectar H. pylori.</p>
1.10	<p>La RS de Saad et al 2012 (38) no encontró efecto del tratamiento de erradicación de H. pylori sobre pacientes con reflujo gastrointestinal, por lo que el GEG considero emitir un BPC para evitar la realización de las pruebas diagnósticas en esta población.</p>	<p>En personas con reflujo gastro esofágico sin otros síntomas gastroduodenales, no se investigará la presencia de H. pylori.</p>

Pregunta 2. En personas con dispepsia, ¿se debería dar tratamiento de erradicación de Helicobacter pylori?

Introducción

Dispepsia se refiere a una constelación de síntomas que incluye dolor epigástrico, sensación de ardor epigástrico, llenura posprandial y, saciedad temprana. Los pacientes con infección por Helicobacter pylori, podrían sufrir estos síntomas con o sin un daño orgánico y algunos estudios sugieren que la erradicación de la bacteria podría tener beneficios en estos pacientes (39).

Por ende, en la presente sección, se abordará la valoración de los efectos la terapia de erradicación de H. pylori en estos pacientes con dispepsia.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
2	Personas adultas con diagnóstico de Dispepsia e infección por H. pylori	Tratamiento de erradicación de H. pylori	No tratamiento de erradicación de H. pylori Placebo Control	<ul style="list-style-type: none"> • Mejoría de síntomas dispépticos • Desarrollo de úlcera • Calidad de vida • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**).

En la búsqueda de RS en GPC se halló que la GPC de Colombia (24) y la GPC americana (40) respondían a nuestra pregunta pero el GEG consideró que esa evidencia se encontraba desactualizada, por lo que se hizo una búsqueda de novo. En la búsqueda de RS publicadas como artículo científico, se halló 3 RS sobre dispepsia (41-43).

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Kang et al 2019	11	Diciembre 2018	18	<ul style="list-style-type: none"> • Mejoría de síntomas dispépticos • Eventos adversos
Du et al 2016	10	1988 a 2015	25	<ul style="list-style-type: none"> • Mejoría de síntomas dispépticos • Desarrollo de úlcera péptica • Calidad de vida • Eventos adversos
Zhao et al 2014	6	Agosto de 2012	14	<ul style="list-style-type: none"> • Mejoría de síntomas dispépticos

Evidencia por cada desenlace:

PICO 2: Tratamiento de erradicación de HP vs No tratamiento de erradicación de HP

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mejoría de síntomas dispépticos:
 - Para este desenlace se contó con 3 RS de Du et al 2016 (41); Zhao et al 2014 (43) y Kang et al 2019 (42).
 - Se decidió utilizar la RS de Kang et al 2019 (42) debido a tener la fecha de búsqueda más actual, el puntaje de AMSTAR II más alto (**Anexo N° 3**) y porque medía el desenlace a largo plazo.
 - Para mejoría de síntomas, la RS de Kang et al 2019 (42) realizó un MA que:
 - Incluyó 18 ECA (n=4774)
 - La población fue conformada por adultos con dispepsia funcional definida como “dolor o molestias centradas en la parte superior del abdomen o criterios de Roma”.
 - La intervención incluía terapia triple más inhibidores de la bomba de protones.
 - La comparación fue placebo o control (inhibidor de bomba de protones).
 - El desenlace de mejoría de síntomas fue definido en base a cada autor con un tiempo de seguimiento que variaba de 12 meses a 52 semanas.

- Desarrollo de úlcera péptica:
 - Para este desenlace se contó con 1 RS de Du et al 2016 (41).
 - Para mejoría de síntomas, la RS de Du et al 2016 (41) realizó un MA que:
 - Incluyó 6 ECA (n=1511)
 - La población fue conformada por adultos con dispepsia funcional definida como “dolor o molestias centradas en la parte superior del abdomen o criterios de Roma”.
 - La intervención incluía terapia triple o doble (un antibiótico) más inhibidores de la bomba de protones.
 - La comparación fue placebo o control (inhibidor de bomba de protones).
 - El desenlace de desarrollo de úlcera fue definido la aparición de úlcera péptica durante el seguimiento que fue varió de 4 semanas a 12 meses.

- Calidad de Vida:
 - Para este desenlace se contó con 1 RS de Du et al 2016 (41).
 - Para mejoría de síntomas, la RS de Du et al 2016 (41) realizó un MA que:
 - Incluyó 7 ECA (n=1636)
 - La población fue conformada por adultos con dispepsia funcional definida como “dolor o molestias centradas en la parte superior del abdomen o criterios de Roma”.
 - La intervención incluía terapia triple o doble (un antibiótico) más inhibidores de la bomba de protones.
 - La comparación fue placebo o control (inhibidor de bomba de protones).

- El desenlace de calidad de vida fue definido en base a la variación (de línea base a seguimiento) de la puntuación de diferentes de escalas de calidad de vida (los autores utilizaron distintos instrumentos) seguimiento que fue de 12 meses.

- Efectos adversos
 - Para este desenlace se contó con 2 RS: Kang et al 2019 (42) y Du et al 2016 (41).
 - Se decidió tomar en cuenta la RS de Kang por tener mayor puntaje de AMSTAR (**Anexo N° 3**).
 - Para mejoría de síntomas, la RS de Kang et al 2019 (42) realizó un NMA que:
 - Incluyó 5 ECA (n=1915)
 - La población fue conformada por adultos con dispepsia funcional definida como “dolor o molestias centradas en la parte superior del abdomen o criterios de Roma”.
 - La intervención incluía terapia triple más inhibidores de la bomba de protones.
 - La comparación fue placebo o control (inhibidor de bomba de protones).
 - El desenlace de eventos adversos fue definido en base a cada autor con un tiempo de seguimiento que variaba de 12 meses a 52 semanas.

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings, SoF*):

<p>Pregunta: En personas con dispepsia, ¿se debería dar tratamiento de erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>?</p> <p>Autor: Naysha Becerra Chauca</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mejoría de síntomas dispépticos RS Kang et al 2019 (42)</i> • <i>Desarrollo de úlcera péptica RS Du et al 2016 (41)</i> • <i>Calidad de Vida RS Du et al 2016 (41)</i> • <i>Eventos Adversos RS Kang et al 2019 (42)</i> 							
Beneficios:							
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	No Tratamiento erradicador de HP	Tratamiento erradicador de HP	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (RA o DME) (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mejoría de síntomas dispépticos	18 ECA	718/2152 (33.4%)	1069/2622 (40.8%)	RR 1.18 (1.07 a 1.30)	60 más por 1,000 (de 23 más a 100 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,c,d,e}	CRÍTICO
Desarrollo de úlcera péptica	6 ECA	32/753 (4.1%)	11/758 (1.5%)	RR 0.35 (0.18 a 0.68)	28 menos por 1,000 (de 35 menos a 14 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Calidad de Vida	7 ECA	-	-	-	SMD 0.01 SD menor (0.11 menor a 0.08 más alto)	⊕⊕○○ BAJA ^{f,g,h}	IMPORTANTE
Daños							
Eventos adversos	5 ECA	191/816 (23.4%)	429/1099 (39.0%)	RR 2.55 (0.88 a 7.36)	363 más por 1,000 (de 28 menos a 1,000 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,d,f}	IMPORTANTE
<p>IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo, DM: Diferencia de medias</p> <p>Explicaciones de riesgo de sesgo:</p> <p>a. Se decidió disminuir un nivel por riesgo incierto de cegamiento y de desgaste en algunos estudios.</p> <p>b. Se decidió disminuir un nivel por heterogeneidad en el tiempo de seguimiento y en la administración de la intervención.</p> <p>c. Se decidió disminuir dos niveles por heterogeneidad en la forma de medir el desenlace, y en los puntos de corte para definir mejoría de síntomas.</p> <p>d. Se decidió disminuir un nivel porque el IC atraviesa el punto de corte 1.25.</p> <p>e. Se decide disminuir un nivel por sospecha de sesgo de publicación según lo evidenciado en el funnel plot.</p> <p>f. Se decidió disminuir un nivel por riesgo de sesgo incierto en cegamiento del participante y evaluador en dos estudios que juntan aportan más al metaanálisis.</p> <p>g. Se decidió disminuir un nivel por heterogeneidad en forma de medir el desenlace</p> <p>h. Se decidió disminuir un nivel por presentar un I2 mayor a 40%.</p>							

Tabla Evidence to Decision (EtD):

Presentación:

Pregunta 2: En personas con dispepsia, ¿se debería dar tratamiento de erradicación de Helicobacter pylori?	
Población:	Pacientes adultos con dispepsia
Intervenciones a comparar:	Tratamiento de erradicación para H. pylori
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> Mejoría de síntomas dispépticos Desarrollo de úlcera Eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales		
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	En cuanto a los pacientes con dispepsia funcional, el GEG señala que la evidencia muestra efectos positivos del tratamiento de erradicación de H. pylori, en la mejoría de síntomas de dispepsia y adicionalmente en la prevención del desarrollo de futuras úlceras. Sin embargo, en base a los valores absolutos, el GEG considera que estos efectos fueron pequeños
	Desarrollo de úlcera	6 ECA	RR 0.35 (0.18 a 0.68)	28 menos por 1,000 (de 35 menos a 14 menos)	
	Mejoría de síntomas dispépticos	18 ECA	RR 1.18 (1.07 a 1.30)	60 más por 1,000 (de 23 más a 100 más)	
	Calidad de vida	7 ECA	-	SMD 0.01 SD menor (0.11 menor a 0.08 más alto)	
Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales		
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	La evidencia señala que no existe una diferencia significativa en cuanto a efectos adversos en esta población. Se debe tener en cuenta que la mayoría de estudios incluidos contenían terapia con inhibidores de protones como el comparador. Al no haber encontrado efecto, el GEG decide no emitir un juicio sobre la magnitud de los desenlaces adversos.
	Eventos adversos	5 ECA	RR 2.55 (0.88 a 7.36)		
Certeza de la evidencia:					
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?					
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales		
<input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Según la metodología GRADE, la certeza de la evidencia fue calificada como muy baja.	
	Desarrollo de úlcera	BAJA ⊕⊕○○	CRÍTICO		
	Mejoría de síntomas dispépticos	MUY BAJA ⊕○○○	CRÍTICO		
	Calidad de Vida	BAJA ⊕⊕○○	CRÍTICO		
Eventos adversos	MUY BAJA ⊕○○○	IMPORTANTE			
Desenlaces importantes para los pacientes:					
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?					
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales		
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí			El GEG consideró que los desenlaces evaluados en términos de beneficios para la condición del paciente probablemente les serían relevantes.		

Balance de los efectos:		
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ● Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG considera, de acuerdo a lo evaluado en los criterios anteriores, que el balance de efectos favorece al tratamiento de erradicación de H. pylori en pacientes con dispepsia funcional. Debido a que ofrece un pequeña pero significativa mejoría de síntomas, prevención de desarrollo de úlcera y pocos eventos adversos.</p>
Uso de recursos:		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos elevados ○ Costos moderados ● Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>El costo del tratamiento de erradicación de HP promedio sobre la base del Observatorio Nacional de Medicamentos de DIGEMID es de 14 nuevos soles. (Ver pregunta clínica 2 y 3 para mayor información)</p>	<p>El costo del tratamiento de erradicación de H. pylori varía de acuerdo al esquema usado, algunos pacientes requerirán, incluso administrársele tratamiento por segunda vez. Sin embargo, el GEG considera que los costos del tratamiento de erradicación son insignificantes.</p> <p>El GEG consideró que, si bien es cierto, al no administrar tratamiento no se haría ningún gasto, el potencial costo del tratamiento de la progresión de la enfermedad sería bastante más elevado.</p>
Inequidad:		
¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incremente la inequidad ○ Incrementa la inequidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>No se hayan estudios al respecto, pero el GEG considera que tratar dar tratamiento de erradicación de H. pylori disminuiría la equidad, en comparación de no dar tratamiento.</p>
Aceptabilidad:		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG considera que, dado que la evidencia favorece la intervención en términos de beneficios tangibles para los pacientes, tanto los profesionales como los pacientes aceptarían la intervención.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG considera que la administrar tratamiento erradicador de H. pylori es factible ya que actualmente se realiza.</p>

Recomendaciones y justificación:

N°	Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
2.1	<p>Dirección: El GEG consideró que la evidencia y el balance favorece a la intervención, por lo que decide emitir una recomendación a favor.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza de la evidencia es muy baja y los efectos pequeños, decide emitir una recomendación condicional.</p>	<p>En personas con dispepsia e infección por H. pylori, sugerimos dar tratamiento de erradicación de H. pylori.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Pregunta 3. En personas con úlcera péptica, ¿se debería dar tratamiento de erradicación de Helicobacter pylori?

Introducción

La úlcera péptica se trata de una lesión en la mucosa gástrica o intestinal que va más allá de la capa *muscularis mucosae*, y afecta a alrededor de 10% de la población a nivel mundial. Se ha encontrado la presencia de H. pylori en 90% y 60-80% de pacientes con úlcera duodenal y gástrica respectivamente, lo que sugiere un rol importante de esta infección en el desarrollo de la úlcera, aunque los mecanismos aún no están claros, dado que existen personas con la infección sin desarrollar úlcera péptica (44).

Por ende, en la presente sección, se abordará la valoración de los efectos la terapia de erradicación de H. pylori en estos pacientes con úlcera péptica.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
3	Personas adultas con diagnóstico de Úlcera péptica e infección por H. pylori	Tratamiento de erradicación de H. pylori	No tratamiento de erradicación de H. pylori Placebo Control	<ul style="list-style-type: none"> • Curación de úlcera • Recurrencia de úlcera • Mejoría de síntomas dispépticos • Calidad de vida • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**).

En la búsqueda de RS en GPC se halló que la GPC de Colombia (24) respondían a nuestra pregunta, pero el GEG consideró que esa evidencia se encontraba desactualizada, por lo que se hizo una búsqueda de novo. En la búsqueda de RS publicadas como artículo científico, se halló una RS Ford et al 2016 (45).

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Ford et al 2016	13	Marzo 2016	55 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Curación de úlcera • Recurrencia de úlcera • Mejoría de síntomas • Calidad de Vida • Eventos adversos

Evidencia por cada desenlace:

PICO 3: Tratamiento de erradicación de HP vs No tratamiento de erradicación de HP

La RS de Ford et al 2016 (45) presenta algunos desenlaces por separado para úlcera duodenal y úlcera gástrica y otros para úlcera péptica.

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- No curación de úlcera duodenal:
 - Para este desenlace, la RS de Ford et al 2016 (45) realizó un MA que:
 - Incluyó 34 ECA (n=3910)
 - La población fue conformada por adultos con úlcera duodenal confirmada por endoscopia e infección por H. pylori confirmada por serología, prueba de aliento, prueba de la ureasa, biopsia o a combinación de estas pruebas.
 - La intervención incluía diferentes tipos de terapia de erradicación de H. pylori (terapia dual, terapia triple, cuádruple) más tratamiento para curar úlcera (bomba de protones, o bismuto, o bloqueadores H2).
 - La comparación fue tratamiento para curar úlcera (bomba de protones, o bismuto, o bloqueadores H2).
 - El desenlace de no curación de úlcera duodenal fue definido como la presencia de úlcera en examen endoscópico durante al seguimiento (entre 1 a 4 meses).

- No curación de úlcera gástrica:
 - Para este desenlace, la RS de Ford et al 2016 (45) realizó un MA que:
 - Incluyó 15 ECA (n=1974)
 - La población fue conformada por adultos con úlcera gástrica confirmada por endoscopia o prueba de contraste de bario e infección por H. pylori confirmada por serología, prueba de aliento, prueba de la ureasa, biopsia o a combinación de estas pruebas.
 - La intervención incluía diferentes tipos de terapia de erradicación de H. pylori (terapia dual, terapia triple, cuádruple) más tratamiento para curar úlcera (bomba de protones, o bismuto).
 - La comparación fue tratamiento para curar úlcera (bomba de protones, o bismuto)
 - El desenlace de no curación de úlcera gástrica fue definido como la presencia de úlcera gástrica en examen endoscópico durante al seguimiento (entre 1 a 3 meses).

- Recurrencia de úlcera duodenal:
 - Para este desenlace, la RS de Ford et al 2016 (45) realizó un MA que:
 - Incluyó 27 ECA (n=2509)
 - La población fue conformada por adultos con úlcera duodenal curada confirmada por endoscopia y que habían sido diagnosticados con infección por H. pylori confirmada por serología, prueba de aliento, prueba de la ureasa, biopsia o a combinación de estas pruebas.
 - La intervención incluía diferentes tipos de terapia de erradicación de H. pylori (terapia dual, terapia triple, cuádruple) más tratamiento para curar úlcera (bomba de protones, o bismuto; o bloqueadores H2) sin terapia de mantenimiento para prevención de recurrencia de úlcera.
 - La comparación fue tratamiento para curar úlcera (bomba de protones, o bismuto; o bloqueadores H2) sin terapia de mantenimiento para prevención de recurrencia de úlcera.
 - El desenlace de úlcera duodenal fue definido como la presencia de úlcera en examen endoscópico durante al seguimiento (entre 2 meses a 5 años).

- Recurrencia de úlcera gástrica:
 - Para este desenlace, la RS de Ford et al 2016 (45) realizó un MA que:
 - Incluyó 12 ECA (n=1476)
 - La población fue conformada por adultos con úlcera gástrica curada confirmada por endoscopia y que habían sido diagnosticados con infección por H. pylori confirmada por serología, prueba de aliento, prueba de la ureasa, biopsia o a combinación de estas pruebas.
 - La intervención incluía diferentes tipos de terapia de erradicación de H. pylori (terapia dual, terapia triple, cuádruple) más tratamiento para curar úlcera (bomba de protones, o bismuto) sin terapia de mantenimiento para prevención de recurrencia de úlcera.
 - La comparación fue tratamiento para curar úlcera (bomba de protones, o bismuto) sin terapia de mantenimiento para prevención de recurrencia de úlcera.
 - El desenlace de úlcera duodenal fue definido como la presencia de úlcera en examen endoscópico durante al seguimiento (entre 3 meses a 5 años).

- Alivio completo de los síntomas en pacientes con úlcera péptica:
 - Para este desenlace, la RS de Ford et al 2016 (45) realizó un MA que:
 - Incluyó 2 ECA (n=180)
 - La población fue conformada por adultos con úlcera péptica confirmada por endoscopia o prueba de contraste de bario e infección por H. pylori confirmada por serología, prueba de aliento, prueba de la ureasa, biopsia o a combinación de estas pruebas.
 - La intervención incluía diferentes tipos de terapia de erradicación de H. pylori (terapia dual, terapia triple, cuádruple) más tratamiento para curar úlcera (bomba de protones, o bismuto).
 - La comparación fue tratamiento para curar úlcera (bomba de protones, o bismuto)
 - El desenlace de mejoría de síntoma fue definido la resolución de síntomas al seguimiento (entre 4 a 6 semanas).

- Efectos adversos en pacientes con úlcera péptica:
 - Para este desenlace, la RS de Ford et al 2016 (45) realizó un MA que:
 - Incluyó 43 ECA (n=6093)
 - La población fue conformada por adultos con úlcera péptica confirmada por endoscopia o prueba de contraste de bario e infección por H. pylori confirmada por serología, prueba de aliento, prueba de la ureasa, biopsia o a combinación de estas pruebas.
 - La intervención incluía diferentes tipos de terapia de erradicación de H. pylori (terapia dual, terapia triple, cuádruple) más tratamiento para curar úlcera (bomba de protones, o bismuto).
 - La comparación fue tratamiento para curar úlcera (bomba de protones, o bismuto)
 - El desenlace de mejoría de síntoma fue definido la resolución de síntomas al seguimiento (no menciona).

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings, SoF*):

Pregunta: En personas con úlcera péptica, ¿se debería dar tratamiento de erradicación de Helicobacter pylori? Autor: Naysha Becerra Chauca Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Curación de úlcera RS Ford et al 2016 (45)</i> • <i>Recurrencia úlcera RS Ford et al 2016 (45)</i> • <i>Alivio completo de los síntomas de la úlcera péptica RS Ford et al 2016 (45)</i> • <i>Eventos Adversos RS Ford et al 2016 (45)</i> 							
Beneficios:							
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	No Tratamiento erradicador de HP	Tratamiento erradicador de HP	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (RA o DME) (IC 95%)	Certeza	Importancia
No curación de úlcera duodenal	34 ECA	304/1624 (18.7%)	381/2286 (16.7%)	RR 0.66 (0.58 a 0.76)	64 menos por 1000 (de 79 menos a 45 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
No curación de úlcera gástrica	15 ECA	102/782 (13.0%)	220/1192 (18.5%)	RR 1.23 (0.90 a 1.68)	30 más por 1000 (de 13 menos a 89 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,e}	CRÍTICO
Recurrencia de úlcera duodenal	27 ECA	649/1501 (64.4%)	215/1501 (14.3%)	RR 0.20 (0.15 a 0.26)	515 menos por 1,000 (de 547 menos a 476 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{c,d,f}	CRÍTICO
Recurrencia de úlcera gástrica	12 ECA	356/679 (52.4%)	116/797 (14.6%)	RR 0.31 (0.22 a 0.45)	362 menos por 1,000 (de 409 menos a 288 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{c,d,f}	CRÍTICO
Alivio completo de los síntomas de la úlcera péptica	2 ECA	54/79 (68.4%)	52/102 (51%)	RR 0.86 (0.42 a 1.74)	157 más por 1000 (de 99 menos a 542 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{d,f,g}	IMPORTANTE
Daños							
Eventos adversos	43 ECA	195/2511 (7.8%)	793/3582 (22.1%)	RR 2.30 (1.77 a 2.99)	101 más por 1,000 (de 60 más a 155 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,d}	IMPORTANTE
IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo, DM: Diferencia de medias Explicaciones de riesgo de sesgo: a. Se decidió disminuir un nivel debido a que un porcentaje importante de estudios presentó riesgo incierto de sesgo de selección. b. Se decidió disminuir un nivel debido a que las terapias de intervención fueron diferentes entre los estudios. c. Se decidió disminuir un nivel por que el funnel plot que mostró asimetría. d. Se decidió disminuir un nivel debido a que la heterogeneidad fue estadísticamente significativa. e. Se decidió disminuir un nivel por imprecisión debido a que el IC incluyó el punto de corte de 1.25. f. Se decidió disminuir un nivel por riesgo de sesgo de selección incierto y riesgo alto de sesgo de desgaste en la mayoría de estudios. g. Se decidió disminuir dos niveles por imprecisión porque el IC incluyó los dos puntos de corte 0.75 y 1.25.							

Tabla Evidence to Decision (EtD):

Presentación:

Pregunta 3. En personas con úlcera péptica, ¿se debería dar tratamiento de erradicación de Helicobacter pylori?	
Población:	Pacientes adultos con úlcera péptica
Intervenciones a comparar:	Tratamiento de erradicación para H. pylori
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Curación de úlcera • Recurrencia de úlcera • Mejoría de síntomas • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:																										
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																										
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																								
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No curación de úlcera duodenal</td> <td>34 ECA</td> <td>RR 0.66 (0.58 a 0.76)</td> <td>64 menos por 1000 (de 79 menos a 45 menos)</td> </tr> <tr> <td>No curación de úlcera gástrica</td> <td>15 ECA</td> <td>RR 1.23 (0.90 a 1.68)</td> <td>30 más por 1000 (de 13 menos a 89 más)</td> </tr> <tr> <td>Recurrencia de úlcera duodenal</td> <td>27 ECA</td> <td>RR 0.20 (0.15 a 0.26)</td> <td>515 menos por 1,000 (de 547 menos a 476 menos)</td> </tr> <tr> <td>Recurrencia de úlcera gástrica</td> <td>12 ECA</td> <td>RR 0.31 (0.22 a 0.45)</td> <td>362 menos por 1,000 (de 409 menos a 288 menos)</td> </tr> <tr> <td>Alivio completo de los síntomas de la úlcera péptica</td> <td>2 ECA</td> <td>RR 0.86 (0.42 a 1.74)</td> <td>157 más por 1000 (de 99 menos a 542 más)</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	No curación de úlcera duodenal	34 ECA	RR 0.66 (0.58 a 0.76)	64 menos por 1000 (de 79 menos a 45 menos)	No curación de úlcera gástrica	15 ECA	RR 1.23 (0.90 a 1.68)	30 más por 1000 (de 13 menos a 89 más)	Recurrencia de úlcera duodenal	27 ECA	RR 0.20 (0.15 a 0.26)	515 menos por 1,000 (de 547 menos a 476 menos)	Recurrencia de úlcera gástrica	12 ECA	RR 0.31 (0.22 a 0.45)	362 menos por 1,000 (de 409 menos a 288 menos)	Alivio completo de los síntomas de la úlcera péptica	2 ECA	RR 0.86 (0.42 a 1.74)	157 más por 1000 (de 99 menos a 542 más)	<p>En cuanto a pacientes con úlcera duodenal el GEG considera que el tratamiento de erradicación de H. pylori ofrece beneficios en la curación de úlcera duodenal y en la prevención de la recurrencia. Por otro lado, en los pacientes con úlcera gástrica, el tratamiento de erradicación de H. pylori no mostró efecto en la curación de la úlcera, pero sí en la prevención de recurrencia.</p> <p>A pesar de la eficacia demostrada en términos de curación y prevención de recurrencia, no se halló eficacia en el alivio de síntomas.</p> <p>Con todo, en base a los valores absolutos, especialmente en relación a la prevención de recurrencia de úlcera, el GEG considera que estos efectos fueron grandes.</p>
	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)																						
	No curación de úlcera duodenal	34 ECA	RR 0.66 (0.58 a 0.76)	64 menos por 1000 (de 79 menos a 45 menos)																						
	No curación de úlcera gástrica	15 ECA	RR 1.23 (0.90 a 1.68)	30 más por 1000 (de 13 menos a 89 más)																						
	Recurrencia de úlcera duodenal	27 ECA	RR 0.20 (0.15 a 0.26)	515 menos por 1,000 (de 547 menos a 476 menos)																						
	Recurrencia de úlcera gástrica	12 ECA	RR 0.31 (0.22 a 0.45)	362 menos por 1,000 (de 409 menos a 288 menos)																						
Alivio completo de los síntomas de la úlcera péptica	2 ECA	RR 0.86 (0.42 a 1.74)	157 más por 1000 (de 99 menos a 542 más)																							
Daños:																										
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																										
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																								
<input type="radio"/> Grande <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventos adversos</td> <td>43 ECA</td> <td>RR 2.30 (1.77 a 2.99)</td> <td>101 más por 1,000 (de 60 más a 155 más)</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Eventos adversos	43 ECA	RR 2.30 (1.77 a 2.99)	101 más por 1,000 (de 60 más a 155 más)	<p>La evidencia señala que el grupo con tratamiento de erradicación de HP presenta mayor riesgo de eventos adversos que incluyen diarrea, náusea, vómito. El GEG consideró que este efecto fue moderado.</p>																
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)																							
Eventos adversos	43 ECA	RR 2.30 (1.77 a 2.99)	101 más por 1,000 (de 60 más a 155 más)																							
Certeza de la evidencia:																										
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																										
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																								

<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Certeza</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No curación de úlcera duodenal</td> <td>MUY BAJA ⊕○○○</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>No curación de úlcera gástrica</td> <td>MUY BAJA ⊕○○○</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Reurrencia de úlcera duodenal</td> <td>MUY BAJA ⊕○○○</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Reurrencia de úlcera gástrica</td> <td>MUY BAJA ⊕○○○</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Alivio completo de los síntomas de la úlcera péptica</td> <td>MUY BAJA ⊕○○○</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos</td> <td>BAJA ⊕⊕○○</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	No curación de úlcera duodenal	MUY BAJA ⊕○○○	CRÍTICO	No curación de úlcera gástrica	MUY BAJA ⊕○○○	CRÍTICO	Reurrencia de úlcera duodenal	MUY BAJA ⊕○○○	CRÍTICO	Reurrencia de úlcera gástrica	MUY BAJA ⊕○○○	CRÍTICO	Alivio completo de los síntomas de la úlcera péptica	MUY BAJA ⊕○○○	IMPORTANTE	Eventos adversos	BAJA ⊕⊕○○	IMPORTANTE	<p>Según la metodología GRADE, la certeza de la evidencia fue calificada como muy baja.</p>
	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia																				
	No curación de úlcera duodenal	MUY BAJA ⊕○○○	CRÍTICO																				
	No curación de úlcera gástrica	MUY BAJA ⊕○○○	CRÍTICO																				
	Reurrencia de úlcera duodenal	MUY BAJA ⊕○○○	CRÍTICO																				
	Reurrencia de úlcera gástrica	MUY BAJA ⊕○○○	CRÍTICO																				
Alivio completo de los síntomas de la úlcera péptica	MUY BAJA ⊕○○○	IMPORTANTE																					
Eventos adversos	BAJA ⊕⊕○○	IMPORTANTE																					
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?																							
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																					
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí 		El GEG consideró que los desenlaces evaluados en términos de beneficios para la condición del paciente probablemente les serían relevantes.																					
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																							
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																					
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ● Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 		El GEG considera, de acuerdo a lo evaluado en los criterios anteriores, que el balance de efectos favorece al tratamiento de erradicación de H. pylori en pacientes con úlcera péptica. El efecto en cuanto a curación de úlcera difiere en pacientes con úlcera duodenal y úlcera gástrica, pero es consistente en cuanto a prevención de recurrencia de úlcera. Por ende, el GEG considera que estos beneficios sobrepasan los eventos adversos.																					
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?																							
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																					
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos elevados ○ Costos moderados ● Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	El costo del tratamiento de erradicación de HP promedio sobre la base del Observatorio Nacional de Medicamentos de DIGEMID es de 14 soles. (Ver pregunta clínica 6 y 7 para mayor información)	El costo del tratamiento de erradicación de H. pylori varía de acuerdo al esquema usado, algunos pacientes requerirán, incluso administrársele tratamiento por segunda vez. Sin embargo, el GEG considera que los costos del tratamiento de erradicación son insignificantes. El GEG consideró que, si bien es cierto, al no administrar tratamiento no se haría ningún gasto, el potencial costo del tratamiento de la progresión de la enfermedad sería bastante más elevado.																					
Inequidad: ¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)																							
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																					
<ul style="list-style-type: none"> ● Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente 		No se hayan estudios al respecto, pero el GEG considera que tratar dar tratamiento de erradicación de H. pylori considerando los beneficios para cada población disminuiría la equidad, en																					

incremente la inequidad <input type="radio"/> Incrementa la inequidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		comparación de no dar tratamiento.
Aceptabilidad:		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG considera que, dado que la evidencia favorece la intervención en términos de beneficios tangibles para los pacientes, tanto los profesionales como los pacientes aceptarían la intervención.
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG considera que administrar tratamiento erradicador de H. pylori es factible ya que actualmente se realiza.

Recomendaciones y justificación:

N°	Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
3.1	<p>Dirección: El GEG consideró que la evidencia y el balance favorece a la intervención, por lo que decide emitir una recomendación a favor.</p> <p>Fuerza: A pesar que la certeza fue muy baja, el GEG consideró que los efectos fueron grandes por ende decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	<p>En personas con úlcera péptica e infección por H. pylori, recomendamos dar tratamiento de erradicación de H. pylori.</p> <p>Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Pregunta 4: En personas con linfoma gástrico tipo MALT ¿se debería dar tratamiento de erradicación de Helicobacter pylori?

Introducción

El linfoma MALT surge en varios tejidos epiteliales, incluidos el estómago, la glándula salival, el pulmón, el intestino delgado, la tiroides, los anexos oculares, la piel y otros lugares (1). Si bien tiene una tendencia a permanecer localizada en el tejido de origen durante largos períodos de tiempo, es una neoplasia de células B clonal que con frecuencia recurre localmente y tiene el potencial de propagación sistemática y transformación a un linfoma de células B agresivo (2).

Para los pacientes con linfoma MALT positivo para H. pylori en estadio temprano, algunas directrices recomiendan la terapia de erradicación inicial de H. pylori seguida de vigilancia en lugar de radioterapia inmediata (3).

En tal sentido, en la presente sección, se abordará la valoración de los efectos la terapia de erradicación de H. pylori en estos pacientes con linfoma gástrico MALT.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención	Comparación	Desenlaces
4	Personas adultas con diagnóstico de Linfoma MALT gástrico e infección por H. pylori	Tratamiento de erradicación de H. pylori	No tratamiento de erradicación de HP Placebo Control	<ul style="list-style-type: none"> Remisión de linfoma MALT gástrico Progresión de linfoma MALT gástrico Mortalidad por linfoma MALT gástrico Mortalidad por otras causas Efectos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS de estudios diagnósticos u observacionales (**Anexo N° 1**) y de RS de estudios diagnósticos u observacionales como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Luego de realizar la búsqueda en dos bases de datos, se encontró 1 RS de estudios observacionales que abordaron la pregunta de interés, la RS de Zullo 2014 (46). En dicha RS se valora la frecuencia de remisión de Linfoma MALT en pacientes con Linfoma MALT gástrico a los cuales se les administró tratamiento para la erradicación de HP.

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Zullo 2010	6	Junio de 2008	32	• Tasa de Remisión

Evidencia por cada desenlace para la PICO 4:

- Remisión de Linfoma MALT gástrico:
 - Para este desenlace, la RS de Zullo 2010 (46) realizó un MA que::
 - Incluyó 32 estudios observacionales (n=1408)

- La población fue conformada por pacientes adultos con linfoma MALT gástrico en estadios I-II y un tiempo de seguimiento de 28 meses.
- La intervención incluía a la terapia triple, concomitante y secuencial, tanto de primera como de segunda línea.
- No hubo grupo comparador
- El desenlace de remisión fue definido según cada autor.

Tablas Summary of Findings (SoF):

Pregunta: En personas con linfoma gástrico tipo MALT ¿se debería dar tratamiento de erradicación de Helicobacter pylori? Autores: García David Bibliografía por desenlace: • Remisión de linfoma MALT: Zullo (46)					
Remisión de Linfoma MALT					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Eventos/Total de expuestos a tratamiento de erradicación de H. pylori	Tasa (95% CI)	Certeza	Importancia
Remisión de Linfoma MALT	1408 (32 estudios observacionales)	1091/1408	77,5% (75,3 a 79,7)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
IC: Intervalo de confianza. Explicaciones de riesgo de sesgo: <ol style="list-style-type: none"> Se decidió bajar un nivel de certeza de evidencia por limitaciones metodológicas por sesgo de selección y medición de los estudios incluidos. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia por tasas de remisión muy heterogéneas entre los estudios incluidos. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta por diferentes exposiciones y diferentes modos de medir el desenlace. 					

Tabla Evidence to Decision (EtD):

Presentación:

Pregunta 4: En pacientes con linfoma gástrico tipo MALT ¿se debería indicar el tratamiento de erradicación para H. pylori?	
Población:	Pacientes adultos con Linfoma MALT gástrico
Intervenciones a comparar:	Tratamiento de erradicación para HP
Desenlaces principales:	• Remisión de Linfoma MALT
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:				
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ● Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Descripción	A pesar de no tener un grupo comparador, el GEG considera que la evidencia reporta que existen beneficios grandes al tratar a los pacientes con tratamiento erradicador, especialmente en estadios iniciales: I-II.
	Remisión de linfoma MALT	1408 pacientes (32 estudios)	La frecuencia de remisión de linfoma MALT para todos los pacientes sometidos a tratamiento de erradicación de H. pylori fue 77,5% (IC95%: 75,3 a 79,7).	
Daños:				

¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?								
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales						
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderado ● Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 		No se obtuvo datos sobre este desenlace, pero el GEG, en base a su experiencia clínica concuerda que los daños frente a no administrar tratamiento erradicador de H. pylori serían pequeños.						
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?								
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales						
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Desenlaces (outcomes)</th> <th style="text-align: center;">Certeza</th> <th style="text-align: center;">Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Remisión de linfoma MALT</td> <td style="text-align: center;">MUY BAJA ⊕○○○</td> <td style="text-align: center;">CRÍTICO</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Remisión de linfoma MALT	MUY BAJA ⊕○○○	CRÍTICO	Debido a que la evidencia proviene de una revisión sistemática de estudios observacionales, se calificó como de certeza muy baja.
Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia						
Remisión de linfoma MALT	MUY BAJA ⊕○○○	CRÍTICO						
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?								
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales						
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí 		A pesar que no se hallaron todos los desenlaces buscados, el GEG consideró que la “remisión de Linfoma MALT” es un desenlace que los pacientes probablemente considerarían muy importante.						
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)								
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales						
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ● Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 		El GEG consideró que, a pesar de ser la certeza de evidencia muy baja, los beneficios son elevados y los daños estarían más relacionados con los eventos adversos de los fármacos utilizados. Si consideramos un balance en ese contexto, se consideraría que el balance de beneficios y daños favorecería la intervención.						
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?								
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales						
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos elevados ○ Costos moderados ● Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	El costo del tratamiento de erradicación de H. pylori promedio sobre la base del Observatorio Nacional de Medicamentos de DIGEMID es de 14 soles. (Ver pregunta clínica 2 y 3 para mayor información)	El costo del tratamiento de erradicación de H. pylori varía de acuerdo al esquema usado, algunos pacientes requerirán, incluso administrársele tratamiento por segunda vez. Sin embargo, el GEG considera que los costos del tratamiento de erradicación son insignificantes. Este juicio se basó, además, en que, si bien al no administrar tratamiento no se haría ningún gasto, el potencial costo del tratamiento de la progresión de la enfermedad sería bastante más elevado.						
Inequidad: ¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)								
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales						

<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducido ○ Probablemente reducido ● Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incremente la inequidad ○ Incrementa la inequidad ○ Varía ○ Se desconoce 		El GEG considera que las intervenciones probablemente no tengan impacto sobre la equidad.
Aceptabilidad:		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: El GEG considera que la intervención sea aceptada por los proveedores de salud.</p> <p>Pacientes: si sería aceptado por los pacientes.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		El GEG considera que la administrar tratamiento erradicador de H. pylori es factible ya que actualmente se realiza.

Recomendaciones y justificación:

N°	Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
4.1	<p>Dirección: El GEG consideró que sobre la base del balance de beneficios y riesgos de utilizar el tratamiento de erradicación para los pacientes con linfoma MALT gástrico, se emita una recomendación a favor.</p> <p>Fuerza: El GEG consideró que, dado que la certeza de evidencia fue muy baja, se emitirá una recomendación condicional.</p>	<p>En personas con linfoma MALT gástrico estadio I-II e infección por H. pylori, sugerimos dar tratamiento de erradicación para H. pylori.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊕⊕⊕)</p>

Pregunta 5. En personas con infección por Helicobacter pylori, ¿cuál es el esquema de tratamiento de primera línea para erradicación de Helicobacter pylori?

Introducción

El tratamiento antibiótico para la erradicación de Helicobacter pylori se basa en la utilización de terapias combinadas que potencian el efecto individual de cada antibiótico a partir de mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos(47). Se ha evaluado múltiples esquemas de tratamiento para la terapia con Helicobacter pylori; sin embargo, la eficacia de las terapias combinadas es variable según factores como la resistencia a macrólidos y nitroimidazoles en diferentes grupos poblacionales (3).

La terapia triple basada en claritromicina, es el esquema más conocido y recomendado por GPC (40) y consensos (48); sin embargo, existen otros esquemas de tratamiento como la terapia secuencial (24), la terapia cuádruple (40), la terapia cuádruple basada en bismuto (40) y otros que se muestran efectivos como tratamientos de primera línea.

La resistencia antibiótica es una preocupación importante porque disminuye la efectividad de las terapias y condiciona el uso de las mismas según tasas de resistencia locales (49). Sin embargo, en el Perú, existen datos limitados sobre las tasas de resistencia a los antibióticos de H. pylori para guiar la terapia, generalmente provenientes de estudios sin muestras representativas (50, 51).

En ese sentido, considerando que existen más de 10 potenciales esquemas de tratamiento de primera línea, el GEG considera importante evaluar la efectividad y seguridad de dichos esquemas para el tratamiento de primera línea de la infección por H. pylori.

Preguntas PCO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
5	Personas adultas con infección por H. pylori	Terapia triple Terapia secuencial Terapia concomitante Terapia híbrida Terapia cuádruple	<ul style="list-style-type: none"> • Erradicación de H. pylori • Control de síntomas • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS de ensayos clínicos aleatorizados (**Anexo N° 1**) y una búsqueda de novo de RS de ensayos clínicos aleatorizados (**Anexo N° 2**). Luego de realizar la búsqueda de novo, se encontró 4 RS de que abordaron la población, la intervención y los desenlaces de la PICO: las RS de Yeo et al 2016 (52), Li et al 2015 (49), Jung et al 2017 (53); y Xin et al 2016 (54). Se seleccionó a las RS de Yeo et al 2016 (52) y Li et al 2015 (49) por tener mayor calidad metodológica y una mayor capacidad de comparar los posibles esquemas de tratamiento de primera línea. En dichas RS se realiza un network metaanálisis (NMA) con múltiples comparaciones tanto directas como indirectas sobre la base de la terapia triple (TT).

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Yeo 2016	15	Febrero 2018	117 ECA	• Erradicación de HP
Li 2015	12	Diciembre 2013	143 ECA	• Erradicación de HP • Eventos adversos
Jung 2017	10	Enero 2017	10 ECA	• Erradicación de HP
Xin 2017	11	Febrero 2016	30 ECA	• Erradicación de HP

Evidencia por cada desenlace:

PICO 5: terapia triple vs terapia cuádruple vs terapia secuencial vs terapia concomitante

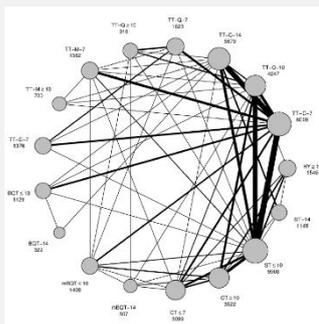
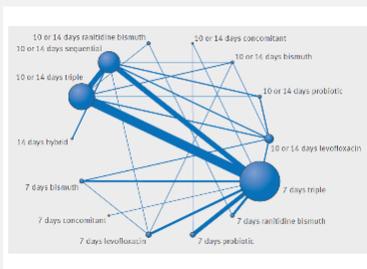
Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Erradicación de *Helicobacter pylori*
 - Se decidió utilizar la RS - NMA de Yeo et al 2016 (52) debido a que fue la de mayor calidad metodológica (**Anexo N° 3**)
 - Para erradicación de *H. pylori*, la RS de Yeo et al 2016 (52) realizó un NMA que:
 - Incluyó 117 ECA (n=32 852 pacientes)
 - La población fue conformada por adultos con infección confirmada de *H. pylori*.
 - Las intervenciones incluyeron diferentes terapias de primera línea: terapia triple (en su mayoría, los ECA incluían un IBP más amoxicilina y claritromicina) por 7 días o más días; terapia triple basada en quinolonas por 7 días o más días, terapia concomitante menos de 7 días, o 10 o más días; terapia secuencial de menos de 10 días o de 14 días y terapia híbrida de más de 10 días.
 - La terapia de referencia fue Terapia triple basada en claritromicina de 7 días.
 - El desenlace de erradicación de *H. pylori* fue definido según cada autor de los estudios primarios. Los estudios para confirmación de erradicación incluidos fueron: prueba de aliento, en la prueba rápida de ureasa, prueba histológica, antígeno fecal y cultivo.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Yeo et al 2016 (52) debido a que su búsqueda fue reciente.

- Efectos adversos
 - Para eventos adversos se consideró la RS de Li et al 2015 (49) realizó un MA que:
 - Incluyó 143 ECA (n= 32 056)
 - La población fue conformada por adultos en los que el tratamiento de primera línea para erradicación de *H. pylori* falló.
 - Entre las intervenciones se encontraron a la terapia triple de 7 días, a la terapia concomitante de 7 días, a la terapia secuencial de 10 o 14 días, a la terapia triple de 10 o 14 días, a la terapia de 10 o 14 días con bismuto, a la terapia concomitante de 10 o 14 días, a la terapia de 7 días con probióticos, a la terapia de 7 días con ranitidina y bismuto, a la terapia de 10 o 14 días con ranitidina y bismuto, a la terapia de 7 días con levofloxacino, a la terapia de 10 o 14 días con levofloxacino y a la terapia híbrida de 14 días.
 - La comparación fue terapia triple basada en claritromicina de 7 o más días.

- El desenlace de eventos adversos fue definido como el reporte de efectos adversos gastrointestinales que pueden incluir dolor epigástrico o dolor abdominal.
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Li et al 2015 (49) debido a que su búsqueda fue reciente.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings, SoF):

<p>Pregunta: En personas con infección por <i>Helicobacter pylori</i>, ¿cuál es el esquema de tratamiento de primera línea para erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>?</p> <p>Autor: David García con la información de las RS de Yeo et al 2016 (52) y Li et al. 2015 (49).</p> <p>Población: Pacientes con diagnóstico de infección por <i>H. pylori</i></p> <p>Intervención: Terapias de erradicación <i>H. pylori</i>.</p> <p>Comparador (Referencia): Terapia triple basada en claritromicina por 7 días.</p> <p>Desenlace: Erradicación de <i>H. pylori</i></p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erradicación de HP: RS NMA Yeo et al 2016 (52) • Reacciones adversas: RS NMA Li et al 2015 (49) 		<p>Yeo (2018)</p> 		<p>Li (2015)</p> 		
		Desenlace	Intervenciones	OR IC 95% Network	Referencia	Diferencia con referencia al 80%
Eficacia (Yeo 2018)	Categoría 2: Entre los más efectivos	ST-14	3,74 (2,37-5,96)	800 por 1000	137 más por 1,000 (de 105 más a 160 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a
		CT≥10	2,80 (2,06-3,82)	800 por 1000	118 más por 1,000 (de 92 más a 139 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b
		HY≥10	2,94 (1,93-4,49)	800 por 1000	122 más por 1,000 (de 85 más a 147 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}
		mBQT-14	2,87 (1,61-5,17)	800 por 1000	120 más por 1,000 (de 66 más a 154 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,d}
	Categoría 1: Más efectivos que el comparador	TT-C-10	1,32 (1,04-1,69)	800 por 1000	41 más por 1,000 (de 6 más a 71 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
		TT-C-14	1,72 (1,37-2,17)	800 por 1000	73 más por 1,000 (de 46 más a 97 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b
		BQT-14	2,64 (1,21-5,78)	800 por 1000	113 más por 1,000 (de 29 más a 159 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^d
		CT≤7	2,08 (1,51-2,90)	800 por 1000	93 más por 1,000 (de 58 más a 121 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^d
		TT-Q≥10	2,31 (1,52-3,53)	800 por 1000	102 más por 1,000 (de 59 más a 134 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}
		TT-D-7	1,80 (1,19-2,76)	800 por 1000	78 más por 1,000 (de 26 más a 117 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^c
		BQT≤10	2,60 (1,75-3,87)	800 por 1000	112 más por 1,000 (de 75 más a 139 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^d
		mBQT≤10	1,88 (1,28-2,77)	800 por 1000	83 más por 1,000 (de 37 más a 117 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,d}
		ST≤10	2,04 (1,08-2,49)	800 por 1000	91 más por 1,000 (de 12 más a 109 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}
Categoría 0: equivalente a la terapia triple	TTQ-7	1,21 (0,86-1,71)	800 por 1000	-	⊕○○○ MUY BAJA ^c	
	TTM-7	0,82 (0,56-1,19)	800 por 1000	-	⊕○○○ MUY BAJA ^d	

Desenlace	Intervenciones	OR IC 95% Network	Referencia	Diferencia con referencia al 75%	Certeza GRADE	
	TTM≥10	1,29 (0,56-3,01)	800 por 1000	-	⊕⊕○○ BAJA ^{b,d}	
Reacciones adversas (Li 2015)	Categoría 2: Entre los que tienen menos reacciones adversas					
	L-7	0.69 (0.49-0.94)		76 menos por 1000 (de 155 menos a 12 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	
	P-7	0.65 (0.47-0.87)		89 menos por 1000 (de 165 menos a 27 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,d}	
	Categoría 1: Reacciones adversas equivalentes a la terapia triple					
	C-7	1.19 (0.49-2.20)		-	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	
	ST-10 o 14	1.00 (0.85-1.18)		-	⊕○○○ MUY BAJA ^c	
	TT-10 o 14	1.10 (0.94 -1.26)		-	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	
	B-10 o 14	1.08 (0.85-1.34)		-	⊕○○○ MUY BAJA ^d	
	B-7	0.97 (0.69-1.32)		-	⊕○○○ MUY BAJA ^d	
	C-10 o 14	1.13 (0.83-1.48)		-	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	
	P-10 o 14	1.59 (0.44-3.18)		-	⊕⊕○○ BAJA ^{b,d}	
RB-10 o 14	1.16 (0.81-1.59)		-	⊕⊕○○ BAJA ^{c,d}		
					⊕○○○ MUY BAJA ^c	

IC: Intervalo de confianza; OR: razón de odds

Explicaciones de riesgo de sesgo:

- Las comparaciones directas que contribuyeron al resultado tuvieron evidencia indirecta.
- Se encontró imprecisión en las comparaciones directas.
- Se encontró estudios con alto riesgo de sesgo en las comparaciones directas.
- Las comparaciones indirectas que contribuyeron al resultado son de muy baja certeza.

Legenda:

- ST-14: terapia secuencial de 14 días
- CT≥10: terapia concomitante de 10 días o más
- HY≥10: terapia híbrida de 10 días o más
- mBQT-14: terapia cuádruple modificada basada en bismuto de 14 días
- TT-C-10: terapia triple basada en claritromicina de 10 días
- TT-C-14: terapia triple basada en claritromicina de 14 días
- BQT-14: terapia cuádruple basada en bismuto de 14 días
- CT≤7: terapia concomitante de 7 días o menos
- TT-Q≥10: terapia triple basada en quinolonas de 10 días o más
- TT-D-7: terapia triple basada en 2 drogas mayores de 7 días
- BQT≤10: terapia concomitante basada en bismuto de 10 días o menos
- mBQT≤10: terapia concomitante modificada basada en bismuto de 10 días o menos
- ST: terapia secuencial
- TTQ-7: terapia triple basada en quinolonas de 7 días
- TTM-7: terapia triple basada en macrólidos de 7 días
- TTM≥10: terapia triple basada en macrólidos de 10 días o más
- L-7: terapia de levofloxacina por 7 días
- P-7: terapia de probióticos por 7 días
- C-7: terapia concomitante de 7 días
- ST-10 o 14: terapia secuencial basada en macrólidos de 10 o 14 días
- TT-10 o 14: terapia triple de 10 o 14 días
- B-10 o 14: terapia de bismuto por 10 o 14 días
- B-7: terapia de bismuto por 7 días
- C-10 o 14: terapia concomitante de 10 o 14 días
- P-10 o 14: terapia con probióticos por 10 o 14 días
- RB-10 o 14: terapia con ranitidina y bismuto por 10 o 14 días
- L-10 o 14: terapia con levofloxacino por 10 o 14 días

Tabla Evidence to Decision (EtD):

Presentación:

Pregunta 5: En personas con infección por Helicobacter pylori, ¿cuál es el esquema de tratamiento de primera línea para erradicación de Helicobacter pylori?	
Población:	Población adulta con infección por H. pylori
Intervenciones a comparar:	Terapias empíricas
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Erradicación de H. pylori • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios y certeza:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar cada intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales	
	Intervenciones	OR IC 95% Network	Diferencia con referencia al 80%	Certeza GRADE		
<p>• Las intervenciones ST-14, CT>10 presentan más beneficios entre las que superaron a la terapia triple.</p> <p>• Las terapias TT-C-10 y TT-C-14, la BQT-14 son superiores al comparador</p>	Categoría 2: Entre los más efectivos	ST-14	3,74 (2,37-5,96)	137 más por 1,000 (de 105 más a 160 más)	MODERADA ⊕⊕⊕○	<p>La evidencia señala que la terapia secuencial (ST) de 14 días y la terapia concomitante (CT) de 10 días o más son las terapias más eficaces y con mejor certeza de evidencia moderada con la terapia triple (TT) de 7 días basada en claritromicina.</p> <p>El GEG considera que la terapia secuencial (ST) de 14 días y la terapia concomitante (CT) de 10 días o más son alternativas que aumentan la probabilidad de erradicación; sin embargo, debido a la potencial resistencia a metronidazol o claritromicina, sugerida por el estudio de Vásquez et al 1996 (51) y la RS de Camargo et al 2014 (55) se debe tomar en consideración las terapias triple de 10 o 14 días basados en claritromicina (TT-C-10 y TT-C-14), la cuádruple basado en bismuto (BQT-14) que también son superiores al comparador, aunque no tan efectivas como la terapia secuencial (ST) de 14 días y la terapia concomitante (CT) de 10 días o más, y tienen certeza de evidencia moderada</p>
		CT≥10	2,80 (2,06-3,82)	118 más por 1,000 (de 92 más a 139 más)	MODERADA ⊕⊕⊕○	
		HY≥10	2,94 (1,93-4,49)	122 más por 1,000 (de 85 más a 147 más)	BAJA ⊕⊕○○	
		mBQT-14	2,87 (1,61-5,17)	120 más por 1,000 (de 66 más a 154 más)	BAJA ⊕⊕○○	
	Categoría 1: Más efectivos que el comparador	TT-C-10	1,32 (1,04-1,69)	41 más por 1,000 (de 6 más a 71 más)	ALTA ⊕⊕⊕⊕	
		TT-C-14	1,72 (1,37-2,17)	73 más por 1,000 (de 46 más a 97 más)	MODERADA ⊕⊕⊕○	
		BQT-14	2,64 (1,21-5,78)	113 más por 1,000 (de 29 más a 159 más)	MODERADA ⊕⊕⊕○	
		CT≤7	2,08 (1,51-2,90)	93 más por 1,000 (de 58 más a 121 más)	MODERADA ⊕⊕⊕○	
		TT-Q≥10	2,31 (1,52-3,53)	102 más por 1,000 (de 59 más a 134 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
		TT-D-7	1,80 (1,19-2,76)	78 más por 1,000 (de 26 más a 117 más)	MUY BAJA ⊕○○○	
		BQT≤10	2,60 (1,75-3,87)	112 más por 1,000 (de 75 más a 139 más)	MUY BAJA ⊕○○○	
		mBQT≤10	1,88 (1,28-2,77)	83 más por 1,000 (de 37 más a 117 más)	BAJA ⊕⊕○○	
	Categoría 0: equivalente efectivo que la terapia triple	ST	2,04 (1,08-2,49)	91 más por 1,000 (de 12 más a 109 más)	BAJA ⊕⊕○○	
		TTQ-7	1,21 (0,86-1,71)	-	MUY BAJA ⊕○○○	
		TTM-7	0,82 (0,56-1,19)	-	MUY BAJA ⊕○○○	
	TTM≥10	1,29 (0,56-3,01)	-	MUY BAJA ⊕○○○		
Daños y certeza:						
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar cada intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales	

Las intervenciones ST 10 o 14 y CT 10 o 14 presentan daños similares a los daños de la terapia triple		Intervenciones	OR IC 95% Network	Diferencia con referencia al 75%	Certeza GRADE	El GEG considera que la terapia triple (TT) de 10 o 14 días, la terapia secuencial (ST) de 10 o 14 días y la terapia concomitante (CT) de 10 o 14 días tienen similar frecuencia de efectos adversos. No tenemos evidencia para la terapia cuádruple basada en bismuto; sin embargo, existe información respecto a la terapia basada en bismuto con 10 o 14 días, en la cual, se reporta, igualmente, un perfil similar de reacciones adversas que la TT de 7 días.														
	Categoría 1: Entre los que tienen menos reacciones adversas	L-7	0.69 (0.49 a 0.94)	76 menos por 1000 (de 155 menos a 12 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA															
	Categoría 0: Reacciones adversas equivalentes o menores a la terapia triple	P-7	0.65 (0.47 a 0.87)	89 menos por 1000 (de 165 menos a 27 menos)	BAJA ⊕⊕○○															
		C-7	1.19 (0.49 a 2.20)		BAJA ⊕⊕○○															
		ST-10 o 14	1.00 (0.85 a 1.18)		MUY BAJA ⊕○○○															
		TT-10 o 14	1.10 (0.94 a 1.26)		BAJA ⊕⊕○○															
		B-10 o 14	1.08 (0.85 a 1.34)		MUY BAJA ⊕○○○															
		B-7	0.97 (0.69 a 1.32)		MUY BAJA ⊕○○○															
		C-10 o 14	1.13 (0.83 a 1.48)		BAJA ⊕⊕○○															
		P-10 o 14	1.59 (0.44 a 3.18)		BAJA ⊕⊕○○															
RB-10 o 14	1.16 (0.81 a 1.59)		BAJA ⊕⊕○○																	
L-10 o 14	1.26 (0.83 a 1.79)		MUY BAJA ⊕○○○																	
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?																				
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales															
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí					El GEG consideró que el desenlace más importante en la pregunta PICO es la erradicación de H. pylori y eventos adversos; sin embargo, podrían considerarse algunos desenlaces a largo plazo como sangrado de úlcera péptica y cáncer gástrico.															
Balance de los efectos: ¿Cuáles son las intervenciones que tienen un mejor balance d beneficios/daños? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																				
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales															
Tienen mejor balance de beneficios/daños: ● Terapia triple de 14 días ● Terapia secuencial ST de 10 o 14 días ● Terapia concomitante de 10 o 14 días ● Terapia cuádruple basada en bismuto (BQT) de 10 o 14 días					El GEG considera que tanto la terapia secuencial (ST) de 14 días basada en claritromicina, la terapia concomitante (CT) de 10 días o más basada en claritromicina, las terapias triples de 10 o 14 días basados en claritromicina (TT-C-10 y TT-C-14), y la cuádruple basada en bismuto (BQT-14) son eficaces y tienen similar frecuencia de eventos adversos. Tomando en cuenta el contexto de posible resistencia antibiótica, el GEG no considera que una terapia tenga un mejor balance riesgo beneficio que la otra.															
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de las intervenciones?																				
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales															
○ Todas son igualmente costosas ● Unas son visiblemente más costosas que otras (mencionar cuáles):	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Terapia</th> <th>Costo por 10 días</th> <th>Costo por 14 días</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Terapia triple de 14 días</td> <td>--</td> <td>9 soles</td> </tr> <tr> <td>Terapia secuencial de 10 o 14 días</td> <td>8.00 soles</td> <td>14.00 soles</td> </tr> <tr> <td>Terapia concomitante de 10 o 14 días</td> <td>12.00 soles</td> <td>16.00 soles</td> </tr> <tr> <td>Terapia cuádruple con bismuto de 10 o 14 días</td> <td>18.00 soles</td> <td>25.00 soles</td> </tr> </tbody> </table>			Terapia	Costo por 10 días	Costo por 14 días	Terapia triple de 14 días	--	9 soles	Terapia secuencial de 10 o 14 días	8.00 soles	14.00 soles	Terapia concomitante de 10 o 14 días	12.00 soles	16.00 soles	Terapia cuádruple con bismuto de 10 o 14 días	18.00 soles	25.00 soles	El GEG considera que los costos correspondientes a tanto la terapia secuencial (ST) de 14 días basada en claritromicina, la terapia concomitante (CT) de 10 días o más basada en claritromicina, las terapias triples de 10 o 14 días basados en claritromicina (TT-C-10 y TT-C-14),	
Terapia	Costo por 10 días	Costo por 14 días																		
Terapia triple de 14 días	--	9 soles																		
Terapia secuencial de 10 o 14 días	8.00 soles	14.00 soles																		
Terapia concomitante de 10 o 14 días	12.00 soles	16.00 soles																		
Terapia cuádruple con bismuto de 10 o 14 días	18.00 soles	25.00 soles																		

Terapia cuádruple con bismuto de 10 o 14 días		son similares y reducidos. La terapia cuádruple basada en bismuto (BQT-14) es más costosa que los esquemas antes mencionados.
Equidad: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir cada intervención? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Todas son igualmente equitativas ○ Unas son visiblemente más equitativas que otras (mencionar cuáles): _____ 		<p>El GEG consideró que las terapias triples y cuádruples son menos complejas que las secuenciales y concomitante, ya que éstas últimas serían más difíciles de comprender y adherirse para ciertos pacientes, especialmente la población de la tercera edad.</p> <p>Sin embargo, el GEG señala que, a pesar de que existan estas diferencias y algunas personas se puedan ver perjudicadas, ninguna es visiblemente más o menos equitativa que la otra, por lo que, a su juicio, todas son igualmente equitativas.</p>
Aceptabilidad: ¿Cuán aceptables son las intervenciones para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Todas son igualmente aceptables ● Unas son visiblemente más aceptables que otras (mencionar cuáles): <p>Las terapias TT-C-10 y TT-C-14, la BQT-14</p> <p>○Varía</p>		<p>Personal de salud:</p> <p>El GEG considera que las terapias más aceptadas serían las triples basadas en claritromicina y las cuádruples basada en bismuto dado su amplio uso y conocimiento por los médicos. Por otro lado, las terapias secuenciales y concomitantes podrían ser menos aceptadas por los médicos debido a su poco uso y a la probable poca adherencia de los pacientes.</p> <p>Adicionalmente, el GEG toma en consideración la problemática de resistencia antibiótica sugerida por la RS de Camargo et al 2014 (55) y la RS de Savoldi (56) y estudios peruanos con muestras pequeñas y no representativas de la población general (50, 51). En estos últimos se reporta tasas altas de resistencia a claritromicina y metronidazol, por lo que el GEG considera que el personal de salud aceptaría las terapias que podrían disminuir esta probable resistencia como la adición de otro antibiótico o bismuto al régimen con metronidazol (57).</p> <p>Por ende, el GEG considera que no todo el personal de salud aceptaría las terapias secuencial o concomitante tanto como las triples y cuádruple con bismuto y que se debería realizar una evaluación individualizada sobre el probable riesgo a resistencia</p>

		<p>según la exposición antibiótica previa del paciente.</p> <p>Pacientes: El GEG considera que los pacientes podrían encontrar difícil el uso de la terapia secuencial (ST) y la terapia concomitante (CT) por lo complicado del esquema de administración y esto conllevaría a limitar su aceptación por los pacientes, mientras que las terapias triples y cuádruples les serían más sencillas de usar.</p> <p>Con todo, el GEG considera que las terapias más aceptables serían las triples y la cuádruple con bismuto, aunque a falta de un perfil de resistencia representativo, la aceptabilidad puede variar de acuerdo al contexto en el que se encuentra el paciente.</p>
Factibilidad:		
¿Cuán factibles de implementar son las intervenciones?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<p>• Todas son igualmente factibles</p> <p>o Unas son visiblemente más factibles que otras (mencionar cuáles):</p> <p>_____</p>		<p>El GEG considera que las terapias más eficaces son factibles, pero se debe considerar una mayor capacitación del personal de salud y estrategias para garantizar la adherencia de los pacientes a los esquemas de tratamiento.</p>

Recomendaciones y justificación:

N°	Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
5.1	<p>Dirección: La terapia triple de 10 o 14 días resultó ser más efectiva que la referencia, además de ser, probablemente la más aceptada, por ende, se emitió una recomendación a favor de su uso</p> <p>Fuerza: Considerando que no fue la terapia más efectiva y que la certeza de la evidencia es moderada, se emitió una recomendación condicional.</p> <p>Dirección: La terapia secuencial de 14 días basada en claritromicina fue una de las de mayor eficacia, por ende, se emitió una recomendación a favor de su uso.</p>	<p>En personas con infección por H. pylori, sugerimos optar por una de las siguientes terapias de primera línea, en base a la factibilidad y aceptabilidad de la terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia triple basada en claritromicina de 10 a 14 días (Recomendación condicional a favor. Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖), o • Terapia secuencial basada en claritromicina de 14 días (Recomendación condicional a favor. Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖),

<p>Fuerza: A pesar de que presenta una certeza de evidencia moderada, la aceptabilidad por los médicos y pacientes podría ser baja por la complejidad del esquema, por lo que decide emitir una recomendación condicional</p>	<p>o</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia concomitante basada en claritromicina de 10 a 14 días (Recomendación condicional a favor. Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖), <p>o</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia cuádruple basada en bismuto de 10 o 14 días (Recomendación condicional a favor. Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖)
<p>Dirección: La terapia concomitante de 10 días o más basada en claritromicina fue una de las de mayor eficacia, por ende, se emitió una recomendación a favor de su uso.</p>	
<p>Fuerza: A pesar de que presenta una certeza de evidencia moderada, la aceptabilidad por los médicos y pacientes también podría ser baja por la complejidad del esquema, por lo que decide emitir una recomendación condicional.</p>	
<p>Dirección: La terapia cuádruple con bismuto de 14 días es más efectiva que el comparador y presenta una opción para contrarrestar la resistencia nitroimidazoles, por ende, se emitió una recomendación a favor de su uso.</p> <p>Fuerza: Considerando que no fue la terapia más efectiva, que la certeza de la evidencia es moderada y, se decidió emitir una recomendación condicional.</p>	

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

N°	Justificación	Punto de BPC																								
5.2	El IV consenso de Florencia (1), especifica las dosis en los esquemas de tratamiento de las terapias secuencial, concomitante y la terapia triple basados en macrólidos: claritromicina. Si existe antecedente de alergia a penicilinas se substituirá la amoxicilina por metronidazol.	<p>Los esquemas de tratamiento de primera línea sugeridos en base a las terapias recomendadas son:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="4" style="text-align: center;">Esquemas de tratamiento de Primera Línea</th> </tr> <tr> <th style="width: 15%;">Terapia</th> <th style="width: 40%;">Drogas y dosis</th> <th style="width: 25%;">Frecuencia</th> <th style="width: 20%;">Duración</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>La terapia triple (TT)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina* 1 gr • Omeprazol 20 mg • Claritromicina 500 mg </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas </td> <td style="text-align: center;">14 días</td> </tr> <tr> <td>La terapia secuencial (ST)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Primeros 5/7 días: • Amoxicilina* 1gr • Omeprazol 20 mg Siguientes 5/7 días: • Claritromicina 500 mg • Omeprazol 20 mg • Metronidazol 500 mg </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Primeros 5/7 días: • Cada 12 horas • Cada 12 horas Siguientes 5/7 días: • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas </td> <td style="text-align: center;">10 a 14 días (en total)</td> </tr> <tr> <td>La terapia concomitante (CT)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina* 1 gr • Omeprazol 20 mg • Claritromicina 500 mg • Metronidazol 500 mg </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas </td> <td style="text-align: center;">10 o 14 días</td> </tr> <tr> <td>La terapia cuádruple basada en bismuto (BQT)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Subsalicilato de bismuto 300 mg • Omeprazol 20 mg • Metronidazol 500 mg • Amoxicilina 1 gr </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Cada 6 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas </td> <td style="text-align: center;">10 a 14 días</td> </tr> </tbody> </table> <p>(*) En personas con alergia a amoxicilina, éste será substituido por metronidazol.</p>	Esquemas de tratamiento de Primera Línea				Terapia	Drogas y dosis	Frecuencia	Duración	La terapia triple (TT)	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina* 1 gr • Omeprazol 20 mg • Claritromicina 500 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas 	14 días	La terapia secuencial (ST)	<ul style="list-style-type: none"> Primeros 5/7 días: • Amoxicilina* 1gr • Omeprazol 20 mg Siguientes 5/7 días: • Claritromicina 500 mg • Omeprazol 20 mg • Metronidazol 500 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Primeros 5/7 días: • Cada 12 horas • Cada 12 horas Siguientes 5/7 días: • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas 	10 a 14 días (en total)	La terapia concomitante (CT)	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina* 1 gr • Omeprazol 20 mg • Claritromicina 500 mg • Metronidazol 500 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas 	10 o 14 días	La terapia cuádruple basada en bismuto (BQT)	<ul style="list-style-type: none"> • Subsalicilato de bismuto 300 mg • Omeprazol 20 mg • Metronidazol 500 mg • Amoxicilina 1 gr 	<ul style="list-style-type: none"> • Cada 6 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas 	10 a 14 días
Esquemas de tratamiento de Primera Línea																										
Terapia	Drogas y dosis	Frecuencia	Duración																							
La terapia triple (TT)	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina* 1 gr • Omeprazol 20 mg • Claritromicina 500 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas 	14 días																							
La terapia secuencial (ST)	<ul style="list-style-type: none"> Primeros 5/7 días: • Amoxicilina* 1gr • Omeprazol 20 mg Siguientes 5/7 días: • Claritromicina 500 mg • Omeprazol 20 mg • Metronidazol 500 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Primeros 5/7 días: • Cada 12 horas • Cada 12 horas Siguientes 5/7 días: • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas 	10 a 14 días (en total)																							
La terapia concomitante (CT)	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina* 1 gr • Omeprazol 20 mg • Claritromicina 500 mg • Metronidazol 500 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas 	10 o 14 días																							
La terapia cuádruple basada en bismuto (BQT)	<ul style="list-style-type: none"> • Subsalicilato de bismuto 300 mg • Omeprazol 20 mg • Metronidazol 500 mg • Amoxicilina 1 gr 	<ul style="list-style-type: none"> • Cada 6 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas 	10 a 14 días																							

<p>5.3</p>	<p>El GEG considera señalar que debido a la potencial problemática de resistencia antibiótica, se deberían tomar en cuenta los factores de riesgo para resistencia a macrólidos, como el su uso previo de ellos por cualquier razón, una tasa de resistencia a claritromicina local mayor al 15% o a una tasa de erradicación menor al 85% de las terapias triples basadas en claritromicina(47) y los factores de resistencia a nitroimidazoles como su uso en los últimos 5 años por cualquier causa(47) o una tasa de resistencia local mayor al 40%(24). Dado que en el contexto peruano no existen estudios grandes, representativos y regionales que orienten el perfil de resistencia antibiótica, el GEG considera un abordaje individualizado de la resistencia a macrólidos y nitroimidazoles.</p>	<p>En personas con infección por H. pylori, se deberá tener en cuenta, la exposición previa a macrólidos y a nitroimidazoles del paciente para la elección de la terapia a administrar.</p>
------------	--	---

Pregunta 6. En personas con infección por Helicobacter pylori que no respondieron al tratamiento de primera línea, ¿cuál debería ser el tratamiento de segunda línea?

Introducción

El tratamiento de primera línea de erradicación de H. pylori generalmente solo alcanza entre el 70 al 80% de erradicación. Estudios afirman que la resistencia antibiótica, especialmente a la claritromicina, así como la presencia de el gen CagA serían las principales razones de esta baja proporción de erradicación (58-60). Existen pocos estudios sobre la resistencia antibiótica, así como de la presencia del gen CagA realizados a nivel nacional (51, 61, 62), por lo que se opta por un tratamiento de segunda línea empírico.

Existen diferentes tipos de terapias empíricas de segunda línea que incluyen diferentes antibióticos, dosis y duración (63). En este sentido, el GEG considera muy importante evaluar la efectividad y seguridad de las alternativas terapéuticas de segunda línea.

Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica

Para responder a la pregunta clínica se formularon las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6	Personas adultas infección de Helicobacter pylori que no ha respondido al tratamiento de primera línea	Terapia triple Terapia cuádruple Terapia secuencial Terapia concomitante	<ul style="list-style-type: none"> • Erradicación de HP • Efectos secundarios

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta se realizó una búsqueda de GPC que contengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**).

La GPC de Colombia 2016 (24) presenta 3 RS para contestar una pregunta similar; sin embargo, son estudios de comparaciones directas y con búsquedas desactualizadas. Adicionalmente, se encontró que la GPC del Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) 2017 (40), realizó sus propios RS y MA para diferentes comparaciones directas (terapia cuádruple más bismuto; terapia triple con levofloxacino -IBP, amoxicilina, levofloxacino-; terapia concomitante; terapia triple con claritromicina; terapia triple basada en rifabutin -IBP, amoxicilina, rifabutin-; altas dosis de terapias duales con amoxicilina; otros). La GPC de NICE 2014 (30) realiza una RS acompañada de NMA en la que compara de manera directa en indirecta diferentes terapias de segunda línea.

Adicionalmente se realizó una búsqueda de RS de novo en la que se hallaron 7 RS (63-69).

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Yeo 2019	10	Febrero 2018	26 ECA	• Erradicación de HP
Muñoz 2018	6	Junio 2015	58 ECA 57 OBS	• Erradicación de HP
Liu 2015	6	Junio 2014	3 ECA 18 OBS	• Erradicación de HP
Marin 2013	4	Mayo 2012	23 ECA	• Erradicación de HP
DiCaro 2012	5	Octubre 2010	14 ECA	• Erradicación de HP

				• Eventos adversos
Wu 2011	11	Diciembre 2010	7 ECA	• Erradicación de HP • Eventos adversos
Li 2010	4	Marzo 2009	16 ECA	• Erradicación de HP

Evidencia por cada desenlace:

PICO 6: terapia triple vs terapia cuádruple vs terapia secuencial vs terapia concomitante

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Erradicación de HP
 - Para este desenlace se contó con 7 RS: Yeo et al 2019 (63); Muñoz et al 2018 (68); Liu et al 2015 (66); Marin et al 2013 (67); Di Caro et al 2012 (64); Wu et al 2011 (69); y Li et al 2010 (65).
 - Se decidió utilizar la RS de Yeo et al 2019 (63) debido a que fue la de mayor calidad (**Anexo N° 3**), la que realizó la búsqueda más reciente y la que comparaba todos los tratamientos entre sí mediante un NMA.
 - Para erradicación de H. pylori, la RS de Yeo et al 2019 (63) realizó un NMA que:
 - Incluyó 26 ECA (n=3628)
 - La población fue conformada por adultos en los que el tratamiento de primera línea para erradicación de H. pylori falló.
 - Las intervenciones incluyeron diferentes terapias de segunda línea: terapia triple (en su mayoría, los ECA incluían un IBP más una quinolona y amoxicilina) por 10 días o más días; terapia cuádruple no basada en quinolona por 7 días, o 10 o más días; terapia cuádruple basada en quinolona igual de 10 o más días; terapia secuencial basada en quinolona y terapia concomitante.
 - La terapia de referencia fue Terapia triple con quinolona de 7 días.
 - El desenlace de erradicación de HP fue definido según cada autor de los estudios primarios. Los estudios para confirmación de erradicación incluidos fueron: prueba de aliento, en la prueba rápida de ureasa, prueba histológica, antígeno fecal y cultivo.

- Efectos adversos
 - Para este desenlace se contó con 2 RS de Wu et al 2011 (69) y Li et al 2010 (65), ambos evaluaban diferentes comparaciones, pero se decidió usar la RS de Wu et al 2011 (69) por ser la de mayor calidad. La RS de Wu et al 2011 (69) compara terapia triple con moxifloxacino contra terapia cuádruple con bismuto (que en su mayoría incluían metronidazol y tetraciclina).
 - Para eventos adversos a RS de Wu et al 2011 (69) realizó un MA que:
 - Incluyó 7 ECA (n=787) con un seguimiento de 7 días.
 - La población fue conformada por adultos en los que el tratamiento de primera línea para erradicación de H. pylori falló, de los que la mayoría tuvo un tratamiento de primera línea con terapia triple (IBP + amoxicilina + claritromicina).
 - La intervención fue terapia triple con quinolona de 7 o más días.
 - La comparación fue Terapia cuádruple sin quinolona de 7 o más días.
 - El desenlace de eventos adversos fue definido como el reporte de efectos adversos gastrointestinales que pueden incluir náusea, diarrea, dolor

abdominal, constipación, y no gastrointestinales como prurito o urticaria, entre otros.

- Descontinuación de la terapia debido a eventos adversos
 - Para este desenlace se contó con 2 RS Wu et al 2011 (69) y Li et al 2010 (65), ambos evaluaban diferentes comparaciones, pero se decidió usar la RS de Wu et al 2011 por ser la de mayor calidad.
 - Para eventos adversos a RS de Wu et al 2011 (69) realizó un MA que:
 - Incluyó 7 ECA (n=787) con un seguimiento de 7 días.
 - La población fue conformada por adultos en los que el tratamiento de primera línea para erradicación de H. pylori falló.
 - La intervención fue terapia triple con quinolona de 7 o más días.
 - La comparación fue Terapia cuádruple sin quinolona de 7 o más días.
 - El desenlace de descontinuación de terapia por eventos adversos fue definido como abandono del tratamiento debido a efectos adversos reportado por el paciente.

Tablas *Summary of Findings* (SoF):

<p>Pregunta: En personas con infección por <i>Helicobacter pylori</i> que no respondieron al tratamiento de primera línea, ¿cuál debería ser el tratamiento de segunda línea?</p> <p>Autores: Naysha Becerra con la información de RS de Yeo et al 2019 (63)</p> <p>Población: Pacientes que no respondieron a terapia de primera línea contra <i>H. pylori</i>.</p> <p>Intervención: Terapias de erradicación <i>H. pylori</i>.</p> <p>Comparador (Referencia): Terapia triple con quinolona de 7 días.</p> <p>Desenlace: Erradicación de <i>H. pylori</i></p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erradicación de HP: RS NMA Yeo et al 2019 (63) 	
---	--

Beneficios (NMA):

Desenlace	Clasificación	Intervenciones	OR IC 95% Network	Riesgo absoluto			Certeza
				Intervención	Referencia	Diferencia (con ref. de 67%)	
Erradicación de HP	Categoría 1: Mejor que el tratamiento de referencia	Q-BQT-≥ 10	4.29 (1.67–12.12)	897 por 1000	670 por 10000	227 más por 1,000 (de 102 más a 291 más)	ALTA ⊕⊕⊕⊕ ^a
		non-Q-BQT-≥ 10	2.25 (1.10–4.62)	820 por 1000	670 por 10000	150 más por 1,000 (de 21 más a 234 más)	ALTA ⊕⊕⊕⊕
		ST	2.91 (1.16–7.65)	855 por 1000	670 por 10000	185 más por 1,000 (de 32 más a 270 más)	BAJA ⊕⊕○○ ^c
	No diferente a tratamiento de referencia	non-Q-BQT-7	1.14 (0.65–2.02)	-	-	-	ALTA ⊕⊕⊕⊕
		TT ≥ 10	1.66 (0.83–3.40)	-	-	-	BAJA ⊕⊕○○ ^c
		CT	1.25 (0.34–4.82)	-	-	-	BAJA ⊕⊕○○ ^c

IC: Intervalo de confianza; OR: razón de odds

Explicaciones de riesgo de sesgo:

- a. Se encontró imprecisión en las comparaciones directas.
- b. Se encontró estudios con alto riesgo de sesgo en las comparaciones directas.
- c. Las comparaciones indirectas que contribuyeron al resultado es de muy baja certeza.
- d. Las comparaciones indirectas que contribuyeron al resultado presentan imprecisión.

Legenda:

- Terapia Ref:** terapia triple con quinolona de 7 días
- Q-BQT-≥ 10:** Terapia cuádruple con quinolona de 10 días o más
- ST:** Terapia Secuencial
- non-Q-BQT-≥ 10:** Terapia cuádruple sin quinolona de 10 días o más
- TT ≥ 10:** Terapia triple con quinolona de 10 días o más
- CT:** Terapia Concomitante
- non-Q-BQT-7:** Terapia cuádruple sin quinolona de 7 días

Pregunta: Terapia cuádruple que contenga quinolona comparado con terapia cuádruple que no contenga quinolona para pacientes adultos que no respondieron a terapia de primera línea contra H. Pylori.

Autor: Naysha Becerra Chauca

Bibliografía por desenlace:

- **Eventos adversos:** RS Wu et al 2011 (69)
- **Descontinuación de terapia debido a evento adverso:** RS Wu et al 2011 (69)

Daños:

Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	terapia cuádruple que contenga quinolona	terapia cuádruple que no contenga quinolona	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto -Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Eventos adversos	7 ECA	44/435 (10.1%)	98/352 (27.8%)	OR 0.27 (0.18 a 0.41)	184 menos por 1,000 (de 213 menos a 142 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Descontinuación de terapia debido a evento adverso	5 ECA	6/474 (1.3%)	29/265 (10.9%)	OR 0.18 (0.08 a 0.40)	88 menos por 1,000 (de 100 menos a 63 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo, **DM:** Diferencia de medias

Explicaciones de riesgo de sesgo:

- a. Se decidió disminuir 2 niveles por riesgo de sesgo incierto en el parámetro de cegamiento en todos los estudios incluidos, especialmente por ser un desenlace autoreportado.
- b. Se decidió disminuir un nivel por evidencia indirecta ya que los estudios evaluaban terapias diferentes a lo buscado.

Tabla Evidence to Decision (EtD):

Presentación:

Pregunta 6: En personas con infección por Helicobacter pylori que no respondieron al tratamiento de primera línea, ¿cuál debería ser el tratamiento de segunda línea?	
Población:	Población adulta que no ha respondido a tratamiento de primera línea de erradicación de HP.
Intervenciones a comparar:	
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Erradicación de H. pylori • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios y certeza:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar cada intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<p>Las terapias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuádruple con quinolona de 10 o más días (Q-BQT ≥ 10) • Cuádruple sin quinolona de 10 o más días (non-Q-BQT ≥ 10) y • Secuencial (ST) <p>son mejores que la terapia de referencia, Terapia triple con quinolona de 7 días.</p>	Clasificación	Intervenciones	OR IC 95% Network	Riesgo absoluto (con ref. de 67%)	Certeza	<p>La evidencia, que proviene de un NMA en la que se compararon diversas terapias, sugiere que tres de ellas: la terapia cuádruple en base a quinolona de 10 a más días, la terapia cuádruple sin quinolona de 10 a más días y la terapia secuencial en base a quinolona superaron a la terapia de referencia, que en este caso fue la terapia triple con quinolona de 7 días. Sin embargo, estas tres terapias fueron de similar eficacia entre sí.</p> <p>El GEG consideró importante reconocer que estas tres terapias ofrecían un porcentaje de erradicación de más de 70% según la misma RS de Yeo 2019 (63).</p>
	Categoría 1: Mejor que el tratamiento de referencia	Q-BQT ≥ 10	4.29 (1.67–12.12)	227 más por 1,000 (de 102 más a 291 más)	ALTA ⊕⊕⊕⊕ ^a	
		non-Q-BQT ≥ 10	2.25 (1.10–4.62)	150 más por 1,000 (de 21 más a 234 más)	ALTA ⊕⊕⊕⊕ ^b	
		ST	2.91 (1.16–7.65)	185 más por 1,000 (de 32 más a 270 más)	BAJA ⊕⊕○○ ^c	
	No diferente a tratamiento de referencia	non-Q-BQT-7	1.14 (0.65–2.02)	-	ALTA ⊕⊕⊕⊕	
		CT	1.25 (0.34–4.82)	-	BAJA ⊕⊕○○	
		TT ≥ 10	1.66 (0.83–3.40)	-	BAJA ⊕⊕○○	
<p>Legenda: Terapia Ref: terapia triple con quinolona de 7 días Q-BQT ≥ 10: Terapia cuádruple con quinolona de 10 días o más ST: Terapia Secuencial non-Q-BQT ≥ 10: Terapia cuádruple sin quinolona de 10 días o más TT ≥ 10: Terapia triple con quinolona de 10 días o más CT: Terapia Concomitante non-Q-BQT-7: Terapia cuádruple sin quinolona de 7 días</p>						
Daños y certeza:						
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar cada intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<p>La terapia cuádruple con quinolonas presenta menores efectos adversos que la terapia cuádruple sin quinolona.</p>	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto		Certeza
	Eventos adversos	7 ECA	OR 0.27 (0.18 a 0.41)	Riesgo con terapia cuádruple que contenga quinolona	Riesgo con terapia cuádruple que no contenga quinolona	Efecto absoluto - Diferencia (IC 95%)
				94 por 1000	278 por 1000	
Descontinuación de terapia debido a evento adverso	5 ECA	OR 0.18 (0.08 a 0.40)	22 por 1000	109 por 1000	88 menos por 1,000 (de 100 menos a 63 menos)	MUY BAJA ⊕○○○
<p>La evidencia mostrada revela que los daños de la terapia cuádruple con quinolona son menores que la terapia cuádruple sin quinolona.</p> <p>El GEG considera que, a pesar de no tener un estimado puntual que compare los efectos adversos de las otras terapias, puede emitir un juicio en base a su experiencia y otros estudios no comparativos. En ellos se evidencia que la terapia cuádruple con quinolonas de 10 o más días tiene menos efectos adversos que la terapia cuádruple sin quinolonas de 10 o más días, pero presenta más efectos adversos que la terapia secuencial (63).</p> <p>Por ende, el GEG concluye que la terapia basada en quinolona presenta menores efectos adversos</p>						

		que la terapia cuádruple sin quinolona.
Desenlaces importantes para los pacientes:		
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí 		<p>El GEG considera que los desenlaces priorizados de erradicación de HP y efectos adversos de la terapia son también importantes para los pacientes, especialmente cuando se relaciona la infección por HP con cáncer gástrico.</p> <p>Considera; sin embargo, que no se pudieron evaluar desenlaces como disminución de síntomas digestivos o calidad de vida que también son bastante valorados por los pacientes.</p>
Balance de los efectos:		
¿Cuáles son las intervenciones que tienen un mejor balance de beneficios/daños? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<p>Tienen mejor balance de beneficios/daños:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Cuádruple sin quinolona de 10 días a más. <p>Tienen balance de beneficios/daños adecuado:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Cuádruple con quinolona de 10 días a más. ● Secuencial (ST) 		<p>El GEG consideró la evidencia que señalaba a la terapia cuádruple con quinolona de 10 a más días, la cuádruple sin quinolona de 10 a más días y la secuencial basada en quinolona de 10 días (con certeza alta, alta y baja, respectivamente) como superiores a la terapia de referencia (triple con quinolona de 7 días). Así como la evidencia de los efectos adversos de las mismas (con certeza muy baja). Además, se valoró la importancia que le daban los pacientes a de los desenlaces evaluados y finalmente concluyó que la terapia con mejor balance es terapia cuádruple con quinolona de 10 a más días, pero no descarta la utilidad de las otras dos terapias (cuádruple sin quinolona de 10 a más días y la terapia secuencial).</p> <p>Sin embargo, el GEG considera importante señalar que en el contexto peruano existe la problemática de resistencia antibiótica a quinolonas en diferentes condiciones como gastroenteritis e infecciones del tracto urinario, además de la TBC, un problema de salud pública, especialmente el régimen de segunda línea (que incluye a quinolonas) por lo que éste debe ser un factor a tener en cuenta en el balance de los efectos (62, 70-74).</p> <p>Si bien la terapia con quinolonas de 10 o 14 días es bastante efectiva y presenta menos efectos adversos, la restricción de su uso, esté probablemente justificada en el contexto peruano, por lo que, en este caso el GEG considera que la terapia cuádruple sin quinolonas sería una mejor opción.</p>
Uso de recursos:		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de las intervenciones?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

<p>o Todas son igualmente costosas</p> <p>• Unas son visiblemente más costosas que otras (mencionar cuáles):</p> <p>-Terapia cuádruple con quinolona de 10 a más días</p> <p>-Terapia cuádruple sin quinolona de 10 a más días:</p> <p>• Unas son visiblemente menos costosas que otras (mencionar cuáles):</p> <p>- Secuencial (ST)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Terapia</th> <th>Costo por 10 días</th> <th>Costo por 14 días</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Terapia cuádruple con quinolona de 10 a más días</td> <td>9.4 soles (1 frasco)</td> <td>14.48 (2 frascos)</td> </tr> <tr> <td>Terapia cuádruple sin quinolona de 10 a más días</td> <td>9.6 soles (1 frasco)</td> <td>14.76 (2 frascos)</td> </tr> <tr> <td>Terapia secuencial</td> <td>4.80 soles</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Terapia	Costo por 10 días	Costo por 14 días	Terapia cuádruple con quinolona de 10 a más días	9.4 soles (1 frasco)	14.48 (2 frascos)	Terapia cuádruple sin quinolona de 10 a más días	9.6 soles (1 frasco)	14.76 (2 frascos)	Terapia secuencial	4.80 soles		<p>El GEG tomó en cuenta las terapias que mostraron más beneficios que la referencias y, entre ellos, se evidenció que las terapias que incluían bismuto superaban ampliamente en costos a las terapias que no las incluían.</p> <p>A pesar de no tener evidencia, el GEG considera que el beneficio de estas terapias, se traduciría en ahorro al no necesitar de procedimientos terapéuticos adicionales para tratar la infección por H. Pylori.</p>
	Terapia	Costo por 10 días	Costo por 14 días											
	Terapia cuádruple con quinolona de 10 a más días	9.4 soles (1 frasco)	14.48 (2 frascos)											
	Terapia cuádruple sin quinolona de 10 a más días	9.6 soles (1 frasco)	14.76 (2 frascos)											
Terapia secuencial	4.80 soles													
<p>Equidad:</p> <p>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir cada intervención?</p> <p>(Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</p>														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												
<p>o Todas son igualmente equitativas</p> <p>• Unas son visiblemente más equitativas que otras (mencionar cuáles):</p> <p>- Cuádruples sin quinolona de 10 o 14 días.</p> <p>•Unas son visiblemente menos equitativas que otras (mencionar cuáles)</p> <p>-Cuádruple con quinolona de 10 o 14 días.</p> <p>- Secuencial (ST)</p>		<p>El GEG consideró que las terapias cuádruples son menos complejas que las secuenciales, ya que éstas últimas serían más difíciles de comprender y adherirse para ciertos pacientes, especialmente la población de la tercera edad.</p> <p>Igualmente consideró que algunos medicamentos, como las quinolonas, no están disponibles en los niveles primarios de atención, por lo que cierta población no podrá acceder al tratamiento o necesitará de mayor tiempo y trámites para hacerlo.</p> <p>Así, el GEG consideró que el tratamiento cuádruple sin quinolona sería el más equitativo por ser un régimen simple y por estar disponible en todos los niveles de atención.</p>												
<p>Aceptabilidad:</p> <p>¿Cuán aceptables son las intervenciones para el personal de salud y los pacientes?</p>														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												

<p>o Todas son igualmente aceptables</p> <p>o Unas son visiblemente más aceptables que otras (mencionar cuáles):</p> <ul style="list-style-type: none"> ●Varía 		<p>Personal de salud: El GEG considera que el personal de salud aceptaría brindar el mejor tratamiento posible a su paciente por lo que aceptaría brindar cualquiera de las 3 terapias que superaron la referencia. Por otro lado, el GEG es consciente de la preocupación de los médicos sobre el impacto de la resistencia antibiótica que posiblemente generaría el uso indiscriminado de las quinolonas en la problemática de la Tuberculosis (TBC) MDR que el Perú padece. Por ende, algunos miembros del GEG consideran que no todos los médicos aceptarían los regímenes que contienen quinolonas como una primera opción para sus pacientes, especialmente si provienen de zonas donde la TBC es endémica.</p> <p>Pacientes: Los efectos adversos y la duración de la terapia asignada serían un factor importante para su aceptación por los pacientes. El GEG considera que ellos preferirían una terapia de menor duración como la secuencial, pero a la vez con los menores efectos adversos como la cuádruple con quinolonas de 10 a más días. Por otro lado, podría haber subgrupos de pacientes que se convirtieron en asintomáticos después del tratamiento de primera línea y no aceptarían el tratamiento adicional a pesar de una prueba de confirmación positiva, así como pacientes de la zona rural, en los que el tratamiento con bismuto les resulte extraño y no acepten tomarlo, u otro subgrupo que no acepte una terapia más compleja de entender como la secuencial.</p> <p>El GEG concluye que existen varios factores que impiden elegir una de las terapias como más aceptable que la otra, por lo que considera que la aceptabilidad varía de acuerdo al contexto del paciente.</p>
<p>Factibilidad: ¿Cuán factibles de implementar son las intervenciones?</p>		
<p>Juicio</p>	<p>Evidencia</p>	<p>Consideraciones adicionales</p>
<p>o Todas son igualmente factibles</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Unas son visiblemente más factibles que otras (mencionar cuáles): Terapia cuádruple sin quinolonas de 10 o 14 días. 		<p>El GEG toma en cuenta que no todos los medicamentos, en especial el levofloxacino, están disponibles en los diferentes niveles de atención. En este sentido, la terapia cuádruple sin quinolonas sería la más factible.</p>

Recomendaciones y justificación:

N°	Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
		<p>En personas con infección por H. pylori que no respondieron al tratamiento de primera línea, sugerimos optar por una de las siguientes terapias de segunda línea, en base a terapia de primera línea utilizada y factibilidad de medicamentos:</p>
6.1	<p>Dirección: La terapia cuádruple sin quinolona de 10 o 14 días de duración es más eficaz que el comparador, por lo que se emitió una recomendación a favor de su uso.</p> <p>Fuerza: Debido a que presenta una certeza de evidencia alta, ofrece una alternativa ante la resistencia a quinolonas, una problemática de nuestro contexto y es aceptable por el personal y los pacientes, se emitió una recomendación fuerte, a pesar de presentar mayores efectos adversos que las demás terapias.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia cuádruple sin levofloxacino de 10 o 14 días (Recomendación fuerte a favor. Certeza de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕), o
	<p>Dirección: La terapia cuádruple con quinolona de 10 o 14 días de duración, también, es más eficaz que el comparador, por lo que se emitió una recomendación a favor de su uso.</p> <p>Fuerza: A pesar de la alta certeza de la evidencia, el GEG tomó en cuenta la problemática de resistencia a las quinolonas en nuestro país, así como la limitada factibilidad de uso de este medicamento, por lo que decidió emitir una recomendación condicional.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia cuádruple con levofloxacino de 10 o 14 días (Recomendación condicional a favor. Certeza de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕), o
	<p>Dirección: La terapia secuencial en base a quinolona de 10 días de duración, también, es más eficaz que el comparador, por lo que se emitió una recomendación a favor de su uso.</p> <p>Fuerza: Debido a la baja certeza de la evidencia, la problemática de la resistencia antibiótica a quinolonas, la limitada factibilidad del medicamento y la posible baja aceptabilidad del esquema por los pacientes, el GEG decide emitir una recomendación condicional.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia secuencial con levofloxacino de 10 días (Recomendación condicional a favor. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕⊖⊖)

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

N°	Justificación	Punto de BPC																				
6.2	<p>El GEG considera importante emitir un BPC en relación a las dosis de las terapias recomendadas. Estas dosis son basadas en los regímenes usados en los estudios analizados en esta pregunta (63). En caso de alergia a amoxicilina, se evitará la terapia secuencial con levofloxacino y se cambiará la amoxicilina por una tetraciclina (40).</p>	<p>Los esquemas de tratamiento de segunda línea sugeridos en base a las terapias recomendadas son:</p> <table border="1" data-bbox="719 495 1441 842"> <thead> <tr> <th colspan="4" data-bbox="719 495 1441 521">Esquemas de tratamiento de Segunda Línea</th> </tr> <tr> <th data-bbox="719 521 858 544">Terapia</th> <th data-bbox="858 521 1150 544">Drogas y dosis</th> <th data-bbox="1150 521 1326 544">Frecuencia</th> <th data-bbox="1326 521 1441 544">Duración</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="719 544 858 622">La terapia cuádruple sin levofloxacino</td> <td data-bbox="858 544 1150 622"> <ul style="list-style-type: none"> • Subsalicilato de bismuto 300 mg • Tetraciclina 500 mg • Omeprazol 20mg • Metronidazol 500mg </td> <td data-bbox="1150 544 1326 622"> <ul style="list-style-type: none"> • Cada 6 horas • Cada 6 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas </td> <td data-bbox="1326 544 1441 622">10 a 14 días</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 622 858 701">La terapia cuádruple con levofloxacino</td> <td data-bbox="858 622 1150 701"> <ul style="list-style-type: none"> • Subsalicilato de bismuto 300 mg • Tetraciclina 500 mg • Omeprazol 20mg • Levofloxacino 500 mg </td> <td data-bbox="1150 622 1326 701"> <ul style="list-style-type: none"> • Cada 6 horas • Cada 6 horas • Cada 12 horas • Cada 24 horas </td> <td data-bbox="1326 622 1441 701">10 o 14 días</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 701 858 842">La terapia secuencial con levofloxacino</td> <td data-bbox="858 701 1150 842"> Primeros 5 días: <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina* 1gr • Omeprazol 20mg Siguyentes 5 días: <ul style="list-style-type: none"> • Metronidazol 500mg • Omeprazol 20mg • Levofloxacino 500 mg </td> <td data-bbox="1150 701 1326 842"> Primeros 5 días: <ul style="list-style-type: none"> • Cada 12 horas • Cada 12 horas Siguyentes 5 días: <ul style="list-style-type: none"> • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 24 horas </td> <td data-bbox="1326 701 1441 842">10 días (en total)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="719 842 1441 887">(*) En personas con alergia a amoxicilina, se evitará el uso de terapia secuencial y se cambiará la amoxicilina por tetraciclina.</p>	Esquemas de tratamiento de Segunda Línea				Terapia	Drogas y dosis	Frecuencia	Duración	La terapia cuádruple sin levofloxacino	<ul style="list-style-type: none"> • Subsalicilato de bismuto 300 mg • Tetraciclina 500 mg • Omeprazol 20mg • Metronidazol 500mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Cada 6 horas • Cada 6 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas 	10 a 14 días	La terapia cuádruple con levofloxacino	<ul style="list-style-type: none"> • Subsalicilato de bismuto 300 mg • Tetraciclina 500 mg • Omeprazol 20mg • Levofloxacino 500 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Cada 6 horas • Cada 6 horas • Cada 12 horas • Cada 24 horas 	10 o 14 días	La terapia secuencial con levofloxacino	Primeros 5 días: <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina* 1gr • Omeprazol 20mg Siguyentes 5 días: <ul style="list-style-type: none"> • Metronidazol 500mg • Omeprazol 20mg • Levofloxacino 500 mg 	Primeros 5 días: <ul style="list-style-type: none"> • Cada 12 horas • Cada 12 horas Siguyentes 5 días: <ul style="list-style-type: none"> • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 24 horas 	10 días (en total)
Esquemas de tratamiento de Segunda Línea																						
Terapia	Drogas y dosis	Frecuencia	Duración																			
La terapia cuádruple sin levofloxacino	<ul style="list-style-type: none"> • Subsalicilato de bismuto 300 mg • Tetraciclina 500 mg • Omeprazol 20mg • Metronidazol 500mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Cada 6 horas • Cada 6 horas • Cada 12 horas • Cada 12 horas 	10 a 14 días																			
La terapia cuádruple con levofloxacino	<ul style="list-style-type: none"> • Subsalicilato de bismuto 300 mg • Tetraciclina 500 mg • Omeprazol 20mg • Levofloxacino 500 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Cada 6 horas • Cada 6 horas • Cada 12 horas • Cada 24 horas 	10 o 14 días																			
La terapia secuencial con levofloxacino	Primeros 5 días: <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina* 1gr • Omeprazol 20mg Siguyentes 5 días: <ul style="list-style-type: none"> • Metronidazol 500mg • Omeprazol 20mg • Levofloxacino 500 mg 	Primeros 5 días: <ul style="list-style-type: none"> • Cada 12 horas • Cada 12 horas Siguyentes 5 días: <ul style="list-style-type: none"> • Cada 12 horas • Cada 12 horas • Cada 24 horas 	10 días (en total)																			
6.3	<p>Debido a la posible resistencia antibiótica generada por el tratamiento de primera línea, El GEG, en base a recomendaciones de otras GPC (24, 40, 75) considera que el tratamiento de segunda línea debe evitar los antibióticos usados en la primera línea. Sin embargo, amoxicilina o tetraciclina pueden ser usadas porque la resistencia es rara incluso después de uso previo (76). Por ende, el GEG señala que, de administrar terapia secuencial o concomitante como tratamiento de primera línea, se debería usar un tratamiento que incluya quinolona como segunda línea; mientras que, si se usa terapia triple como primera línea, se puede usar terapia con o sin quinolona.</p>	<p>En personas que necesiten terapia de segunda línea, evitar los antibióticos previamente usados en la terapia de primera línea, a excepción de la amoxicilina y tetraciclina. Si se administra terapia secuencial o concomitante como tratamiento de primera línea, se debería usar, como segunda línea, un tratamiento que incluya quinolona; mientras que, si se usa terapia triple como primera línea, se podría usar terapia con o sin levofloxacino.</p>																				
6.4	<p>El GEG considera que el paciente con terapia de segunda línea fallida debería tener un manejo individualizado con seguimiento endoscópico.</p>	<p>En personas con infección por H. pylori que no respondieron al tratamiento de segunda línea, se planteará manejo individualizado a criterio médico.</p>																				

Pregunta 7: En personas con infección por Helicobacter pylori que completaron el tratamiento de erradicación, ¿cuál es la mejor prueba para confirmar la erradicación de Helicobacter pylori?

Introducción

Debido a las bajas tasas de erradicación, diversas guías y consensos consideran que se debe realizar una prueba para confirmar de la erradicación después de la administración de tratamiento (1). Según la literatura disponible, la erradicación se puede confirmar con una prueba de aliento con urea, pruebas de antígeno en heces o pruebas basadas en endoscopia (2). En dicho contexto, es necesario tener en cuenta cuáles son las necesidades de seguimiento endoscópico, además de las precauciones previas a la realización del test.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención	Comparación	Desenlaces
7	Personas adultas con infección por H. pylori que hayan finalizado tratamiento de erradicación	Prueba de aliento	Biopsia + prueba histológica	<ul style="list-style-type: none"> • Exactitud diagnóstica • Sensibilidad • Especificidad • Curva SROC • DOR • Verdadero positivo • Falso positivo • Verdadero negativo • Falso Negativo

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS de estudios diagnósticos u observacionales (**Anexo N° 1**) y de RS de estudios diagnósticos u observacionales como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Luego de realizar la búsqueda en dos bases de datos, no se encontraron RS que respondan a la pregunta formulada. En tal sentido, El GEG consideró formular puntos de buena práctica clínica.

BPC:

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

N°	Justificación	BPC
7.1	En acuerdo con lo señalado por la GPC del Colegio Americano de Gastroenterología (2), el IV consenso de Florencia (1), y en base a la RS de Best et al 2018, evidencia presentada en la pregunta 1 (20), el GEG señala que se deberá demostrar la erradicación a todos los pacientes, cuatro semanas después que culminen tratamiento, mediante la prueba de aliento con C13 o biopsia más evaluación histológica de tener indicación de endoscopia	En personas con infección por H. pylori que completaron el tratamiento de erradicación, se deberá demostrar la erradicación de la infección mediante la prueba de aliento con C13, al menos cuatro semanas después de completar el tratamiento. En los casos donde se necesite realizar endoscopia en las personas que completaron el tratamiento de erradicación, se podrá

	digestiva alta, por lo menos cuatro semana después.	demostrar la erradicación de la infección mediante una biopsia más evaluación histológica, al menos cuatro semanas después de completar el tratamiento.
7.2	El GEG consideró importante señalar que las pruebas serológicas no son adecuadas para confirmar erradicación de H. pylori debido a que reflejan la presencia de anticuerpos que pueden permanecer luego de erradicada la infección (3) y dar falsos positivos.	En personas con infección por H. pylori que completaron el tratamiento de erradicación, no se deben realizar pruebas serológicas para confirmar la erradicación.
7.3	<p>La reinfección se da generalmente dentro del primer año y generalmente es causado por una recrudescencia, es decir el paciente es infectado por una cepa similar al de la prima infección (77) La RS de Navibi et al 2011 (78) y el estudio de Bürges 2008 (79) señala una fuerte correlación entre la presencia de H. pylori en el estómago y en la cavidad oral.</p> <p>La RS de Ren et al 2016 (80) señala que una buena higiene bucal que incluya educación, el uso de compuesto de borax, clorexhidina oral, raspaje y alisado radicular para limpieza de placa dental aumenta la probabilidad de no reinfección (OR 3.60 (2.11 - 6.15).</p> <p>Por ende, el GEG considera que, para disminuir el riesgo de reinfección de H. pylori los pacientes con erradicación de H. pylori, deben tener una evaluación periodontal.</p>	En personas con erradicación de H. pylori confirmada, se realizará referencia al servicio de odontología para una evaluación periodontal.
7.4	El GEG consideró importante emitir un BPC en cuanto a medidas de higiene sobre todo en lo que concierne a la ingesta de alimentos. El estudio de Xue et al 2019 (81), encontró que la higiene en los lugares donde se preparaban y ofrecían alimentos era un factor que influía en la recurrencia de la infección.	En personas con erradicación de H. pylori confirmada, se les informará sobre las medidas higiénicas básicas en la preparación e ingesta de alimentos para evitar reinfección.

VI. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC tiene una vigencia de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión, de acuerdo a la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.

VII. Referencias

1. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *The American journal of medicine*. 1996;100(5a):12S-7S; discussion 7S-8S.
2. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1995;9 Suppl 2:33-9.
3. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology clinics of North America*. 1993;22(1):5-19.
4. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2008;134(1):306-23.
5. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1994;61:1-241.
6. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbințeanu-Braticevici C. *Helicobacter pylori* infection: old and new. *J Med Life*. 2017;10(2):112-7.
7. Joo M. Rare Gastric Lesions Associated with *Helicobacter pylori* Infection: A Histopathological Review. *Journal of pathology and translational medicine*. 2017;51(4):341-51.
8. Castillo Contreras O, Maguiña Quispe J, Benites Goñi H, Chacaltana Mendoza A, Guzmán Calderón E, Dávalos Moscol M, et al. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos de consulta externa de la Red Rebagliati (EsSalud), Lima, Perú, en el período 2010-2013. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2016;36(1):49-55.
9. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*. 2010;182(18):E839-E42.
10. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSA; 2015.
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
12. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
13. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.
14. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
15. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
16. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *bmj*. 2016;353:i2016.
17. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *bmj*. 2016;353:i2089.
18. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.

19. Ministros PdCd. DS N° 156-2020-PCM Decreto Supremo que modifica el Decreto Supremo N° 116-2020-PCM, Decreto supremo que establece las medidas que debe seguir la ciudadanía en la nueva convivencia social y prorroga el Estado de Emergencia Nacional por las graves circunstancias que afectan la vida de la Nación a consecuencia del COVID-19, modificado por los Decretos Supremos N° 129-2020-PCM, N° 135-2020-PCM, N° 139-2020-PCM, N° 146-2020-PCM y N° 151-2020-PCM. Lima: Presidencia del Consejo de Ministros; 2020.
20. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, Selladurai A, Gandhi A, Low B, et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(3).
21. Early DS, Ben-Menachem T, Decker GA, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, et al. Appropriate use of GI endoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;75(6):1127-31.
22. Hudak L, Jaraisy A, Haj S, Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter*. 2017;22(1):e12330.
23. Kim BJ, Kim HS, Jang HJ, Kim JH. *Helicobacter pylori* eradication in idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of randomized trials. *Gastroenterology research and practice*. 2018;2018.
24. Otero W, Trespalacios AA, Otero L, Vallejo MT, Amaya MT, Pardo R, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2016;30(1):17-33.
25. Ling D. Carbon-13 urea breath test for *Helicobacter pylori* infection in patients with uninvestigated ulcer-like dyspepsia: an evidence-based analysis. *Ontario health technology assessment series*. 2013;13(19):1.
26. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2015;21(4):1305.
27. Mock T, Yatscoff R, Foster R, Hyun J-H, Chung I-S, Shim C-S, et al. Clinical validation of the Helikit™: a 13C urea breath test used for the diagnosis of *Helicobacter Pylori* infection. *Clinical biochemistry*. 1999;32(1):59-63.
28. Talebi Bezmin Abadi A. Diagnosis of *Helicobacter pylori* using invasive and noninvasive approaches. *Journal of pathogens*. 2018;2018.
29. Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Annals of translational medicine*. 2015;3(1).
30. National Institute for Health and Care Excellence. Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease: investigation and management of dyspepsia, symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease, or both: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
31. Uehara G, Nago A, Espinoza R, Vargas G, Astete M, Morán L, et al. Edad óptima para el despistaje endoscópico de cáncer gástrico en pacientes con dispepsia sin síntomas de alarma. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2007;27(4):339-48.
32. Bravo LE, Realpe JL, Campo C, Mera R, Correa P. Effects of acid suppression and bismuth medications on the performance of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(9):2380-3.
33. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Annals of internal medicine*. 1998;129(7):547-50.
34. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system. *The American journal of surgical pathology*. 1996;20(10):1161-81.
35. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointestinal endoscopy*. 1994;40(3):342-5.

36. Tian X-Y, Zhu H, Zhao J, She Q, Zhang G-X. Diagnostic performance of urea breath test, rapid urea test, and histology for *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastrectomy: a meta-analysis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2012;46(4):285-92.
37. Tang CL, Ye F, Liu W, Pan XL, Qian J, Zhang GX. Eradication of *Helicobacter pylori* Infection Reduces the Incidence of Peptic Ulcer Disease in Patients using Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Meta-Analysis. *Helicobacter*. 2012;17(4):286-96.
38. Saad AM, Choudhary A, Bechtold ML. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): meta-analysis of randomized controlled trials. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2012;47(2):129-35.
39. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, Repici A, Manta R, Tomao S, et al. *Helicobacter pylori* and functional dyspepsia: an unsolved issue? *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(27):8957.
40. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(2):212-39.
41. Du L-J, Chen B-R, Kim JJ, Kim S, Shen J-H, Dai N. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(12):3486.
42. Kang SJ, Park B, Shin CM. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: A meta-analysis by region and *H. pylori* prevalence. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(9):1324.
43. Zhao B, Zhao J, Cheng W-F, Shi W-J, Liu W, Pan X-L, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *Journal of clinical gastroenterology*. 2014;48(3):241-7.
44. Nieto YB. Úlcera péptica. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2012;11(3):137-41.
45. Ford AC, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006(2).
46. Zullo A, Hassan C, Ridola L, Ridola L, De Francesco V, De Francesco V, Rossi L, Rossi L, Tomao S, Tomao S, Vaira D, et al. Eradication therapy in *Helicobacter pylori*-negative, gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma patients: a systematic review. (1539-2031 (Electronic)).
47. Crowe MD. Treatment regimens for *Helicobacter pylori*. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on September 30, 2020.).
48. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69.e14.
49. Li B-Z, Threapleton DE, Wang J-Y, Xu J-M, Yuan J-Q, Zhang C, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *bmj*. 2015;351.
50. Guzmán J, Castillo D, Ojeda M, Sauvain M. Susceptibilidad antimicrobiana y mutaciones en el gen ARNr 23S de *Helicobacter pylori* en pacientes dispépticos. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública*. 2019;36:270-4.
51. Vasquez A, Valdez Y, Gilman RH, McDonald J, Westblom T, Berg D, et al. Metronidazole and clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* determined by measuring MICs of antimicrobial agents in color indicator egg yolk agar in a miniwell format. The Gastrointestinal Physiology Working Group of Universidad Peruana Cayetano Heredia and the Johns Hopkins University. *Journal of clinical microbiology*. 1996;34(5):1232-4.
52. Yeo YH, Shiu S-I, Ho HJ, Zou B, Lin J-T, Wu M-S, et al. First-line *Helicobacter pylori* eradication therapies in countries with high and low clarithromycin resistance: a systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2018;67(1):20-7.

53. Jung YS, Park CH, Park JH, Nam E, Lee HL. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapies in Korea: a systematic review and network meta-analysis. *Helicobacter*. 2017;22(4):e12389.
54. Xin Y, Manson J, Govan L, Harbour R, Bennison J, Watson E, et al. Pharmacological regimens for eradication of Helicobacter pylori: an overview of systematic reviews and network meta-analysis. *BMC gastroenterology*. 2016;16(1):80.
55. Camargo MC, García A, Riquelme A, et al. The problem of Helicobacter pylori resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(4):485-495. doi:10.1038/ajg.2014.24.
56. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1372-82. e17.
57. Pajares García J. M., Pajares-Villarroya R., Gisbert J. P.. Helicobacter pylori: resistencia a los antibióticos. *Rev. esp. enferm. dig.* [Internet]. 2007 Feb [citado 2020 Oct 01]; 99(2): 63-70. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082007000200001&lng=es.
58. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, Hassan C, Troiani L, Burattini O, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of Helicobacter pylori. *Annals of internal medicine*. 2006;144(2):94-100.
59. Suzuki T, Matsuo K, Sawaki A, Ito H, Hirose K, Wakai K, et al. Systematic review and meta-analysis: importance of CagA status for successful eradication of Helicobacter pylori infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;24(2):273-80.
60. van Der Hulst RW, Keller JJ, Rauws EA, Tytgat GN. Treatment of Helicobacter pylori infection: a review of the world literature. *Helicobacter*. 1996;1(1):6-19.
61. Mochizuki Tamayo H, Noriega Aldave AP. Determinación de la susceptibilidad de cepas de Helicobacter pylori a Levofloxacino en formato pequeño y método de difusión en disco usando Agar yema de huevo. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2011;31(3):224-9.
62. Revoredo F, Huamán EH, Zegarra S, Auris H, Valderrama R. Perfil microbiológico de las infecciones intra abdominales en el Servicio de Cirugía de Emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2016;36(2):115-22.
63. Yeo YH, Hsu CC, Lee CC, Ho HJ, Lin JT, Wu MS, et al. Systematic review and network meta-analysis: Comparative effectiveness of therapies for second-line Helicobacter pylori eradication. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2019;34(1):59-67.
64. Di Caro S, Fini L, Daoud Y, Grizzi F, Gasbarrini A, De Lorenzo A, et al. Levofloxacin/amoxicillin-based schemes vs quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication in second-line. *World J Gastroenterol*. 2012;18(40):5669-78.
65. Li Y, Huang X, Yao L, Shi R, Zhang G. Advantages of Moxifloxacin and Levofloxacin-based triple therapy for second-line treatments of persistent Helicobacter pylori infection: a meta analysis. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2010;122(13-14):413-22.
66. Liu X, Wang H, Lv Z, Wang Y, Wang B, Xie Y, et al. Rescue Therapy with a Proton Pump Inhibitor Plus Amoxicillin and Rifabutin for Helicobacter pylori Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:415648.
67. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for Helicobacter pylori eradication). *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2013;14(7):843-61.
68. Muñoz N, Sánchez-Delgado J, Baylina M, Puig I, López-Góngora S, Suarez D, et al. Systematic review, meta-analysis, and meta-regression: Successful second-line treatment for Helicobacter pylori. *Helicobacter*. 2018;23(3):e12488.
69. Wu C, Chen X, Liu J, Li MY, Zhang ZQ, Wang ZQ. Moxifloxacin-containing triple therapy versus bismuth-containing quadruple therapy for second-line treatment of Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2011;16(2):131-8.

70. Boehnke KF, Valdivieso M, Bussalleu A, Sexton R, Thompson KC, Osorio S, et al. Antibiotic resistance among *Helicobacter pylori* clinical isolates in Lima, Peru. *Infection and drug resistance*. 2017;10:85-90.
71. Fernández HP-P, G. *Campylobacter*: fluoroquinolone resistance in Latin-American countries. *Arch Med Vet*. 2016;48:255-9.
72. Palma N, Pons MJ, Gomes C, Mateu J, Riveros M, García W, et al. Resistance to quinolones, cephalosporins and macrolides in *Escherichia coli* causing bacteraemia in Peruvian children. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2017;11:28-33.
73. Pons MJ, Mosquito S, Ochoa TJ, Vargas M, Molina M, Lluque A, et al. [Levels of quinolones resistance and other antimicrobial in non-pathogenic *Escherichia coli* strains in children from the periurban area of Lima, Peru]. *Revista peruana de medicina experimental y salud publica*. 2012;29(1):82-6.
74. Quino W, Hurtado CV, Escalante-Maldonado O, Flores-León D, Mestanza O, Vences-Rosales F, et al. [Multidrug resistance of *Salmonella infantis* in Peru: a study through next generation sequencing]. *Revista peruana de medicina experimental y salud publica*. 2019;36(1):37-45.
75. Hunt RX, S; Megraud, F; Leon-Barua, R; Bazzoli, F; van der Merwe, S; Vaz Coelho, L; Fock, M; Fedail, S; Cohen, H; Malfertheiner, P; Vakil N; Hamid, S; Goh, K; Wong, B; Krabshuis, J; Le Mair, A. *Helicobacter pylori* en los países en desarrollo: Organización Mundial de Gastroenterología; 2010.
76. Shiota S, Reddy R, Alsarraj A, El-Serag HB, Graham DY. Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Among Male United States Veterans. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(9):1616-24.
77. Kayali SM, Marco; Gaiani, Federica; Bianchi, Laura; Bizzarri, Barbara; Leandro, Gioacchino; di Mario, Francesco; de'Angelis, Gian Luigi. *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Biomed*. 2018;89(8):72-6.
78. Navabi N, Aramon M, Mirzazadeh A. Does the presence of the *Helicobacter pylori* in the dental plaque associate with its gastric infection? A meta-analysis and systematic review. *Dent Res J (Isfahan)*. 2011;8(4):178-82.
79. Bürgers R, Schneider-Brachert W, Reischl U, Behr A, Hiller KA, Lehn N, et al. *Helicobacter pylori* in human oral cavity and stomach. *European journal of oral sciences*. 2008;116(4):297-304.
80. Ren Q, Yan X, Zhou Y, Li WX. Periodontal therapy as adjunctive treatment for gastric *Helicobacter pylori* infection. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;2:Cd009477.
81. Xue Y, Zhou LY, Lu HP, Liu JZ. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection: incidence and influential factors. *Chinese medical journal*. 2019;132(7):765-71.