		Intervenciones	OR IC 95% Network	Diferencia con referencia al 759				
	Categoría 1: Entre los que tienen	L-7	0.69 (0.49 a 0.94)	76 menos por 100 (de 155 menos a menos)		El GEG considera que la terapia		
	menos reacciones adversas	P-7	0.65 (0.47 a 0.87)	89 menos por 10 (de 165 menos a menos)	Ι ΚΔΙΔ	triple (TT) de 10 o 14 días, la terapia secuencial (ST) de 10 o 14 días y la terapia concomitante		
Las		C-7	1.19 (0.49 a 2.20		BAJA ⊕⊕○○	(CT) de 10 o 14 días tienen similar		
intervenciones ST 10 o 14 y CT 10 o		ST-10 o 14	1.00 (0.85 a 1.18)		MUY BAJA	frecuencia de efectos adversos. No tenemos evidencia para la		
14 presentan daños similares a	Categoría 0:	TT-10 o 14	1.10 (0.94 a 1.26		BAJA ⊕⊕○○	terapia cuádruple basada en bismuto; sin embargo, existe		
los daños de la terapia triple	Reacciones	B-10 o 14	1.08 (0.85 a 1.34)		MUY BAJA	información respecto a la terapia basada en bismuto con 10 o 14		
	equivalent es o	B-7	0.97 (0.69 a 1.32)		MUY BAJA ⊕○○○	días, en la cual, se reporta, igualmente, un perfil similar de		
	menores a	C-10 o 14	1.13 (0.83 a 1.48)		BAJA ⊕⊕○○	reacciones adversas que la TT de 7 días.		
	triple	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			
	ċLa			antes para los pac esenlaces importan		ntes?		
Juicio			Evidencia	P	то разго разго	Consideraciones adicionales		
o No o Probablemente no ● Probablemente sí o 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						
			Balance	de los efectos:		y cáncer gástrico.		
(to			•	enen un mejor bala e la evidencia y la r		daños? nlaces importantes)		
Juicio	mar erredente	rios benencios,	Evidencia	. la evidencia y la p	reserreia de deser	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	Evidencia					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.		
●Terapia cuádruple basada en bismuto (BQT) de 10 o 14 días	Tomando en cuenta el conto de posible resistencia antibió el GEG no considera que terapia tenga un mejor bala riesgo beneficio que la otra.							
	ئ Oué t	an grandes son		l <mark>e recursos:</mark> os de recursos (cos	stos) de las interve	enciones?		
Juicio	- CQUC		Evidencia		and the same of th	Consideraciones adicionales		
o Todas son						El GEG considera que los costos		
igualmente costosas		Terapia		Costo por 10 días	Costo por 14 días	correspondientes a tanto la terapia secuencial (ST) de 14 días		
• Unac con		le de 14 días			9 soles	basada en claritromicina, la		
 Unas son visiblemente más 	· ·	uencial de 10 o 14 o		8.00 soles	14.00 soles	terapia concomitante (CT) de 10 días o más basada en		
costosas que	<u> </u>	comitante de 10 o		12.00 soles 18.00 soles	16.00 soles 25.00 soles	claritromicina, las terapias triples		
otras (mencionar cuáles):	Terapia cuá	druple con bismuto	de 10 o 14 días basados en claritromicina (TT-C-10 y TT-C-14),					

		son similares y reducidos. La
Terapia		terapia cuádruple basada en
cuádruple con		bismuto (BQT-14) es más costosa
bismuto de 10 o 14 días		que los esquemas antes
14 ulas	F., 14.4	mencionados.
	Equidad: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir cada intervenc	ión?
(Equidad: favorece	r a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos e	
(Equidad: Tavorece	contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de sal	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
		El GEG consideró que las terapias
		triples y cuádruples son menos
		complejas que las secuenciales y
Todas son		concomitante, ya que éstas
igualmente		últimas serían más difíciles de
equitativas		comprender y adherirse para
		ciertos pacientes, especialmente
o Unas son		la población de la tercera edad.
visiblemente más		6. 1 1050 ~ 1
equitativas que		Sin embargo, el GEG señala que, a
otras (mencionar cuáles):		pesar de que existan estas diferencias y algunas personas se
cuaics).		puedan ver perjudicadas, ninguna
		es visiblemente más o menos
		equitativa que la otra, por lo que,
		a su juicio, todas son igualmente
		equitativas.
	Aceptabilidad:	ı
	¿Cuán aceptables son las intervenciones para el personal de salud y los pac	cientes?
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
		Personal de salud:
		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
		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
Todas son		de los pacientes.
igualmente		Adicionalmente, el GEG toma en
aceptables		consideración la problemática de
		resistencia antibiótica sugerida
 Unas son visiblemente más 		por la RS de Camargo et al 2014 (55) y la RS de Savoldi (56) y
aceptables que		estudios peruanos con muestras
otras (mencionar		pequeñas y no representativas de
cuáles):		la población general (50, 51). En
		estos últimos se reporta tasas
Las terapias TT-C-		altas de resistencia a
10 y TT-C-14, la		claritromicina y metronidazol, por
BQT-14		lo que el GEG considera que el
		personal de salud aceptaría las
oVaría		terapias que podrían disminuir
		esta probable resistencia como la
		adición de otro antibiótico o
		bismuto al régimen con
		metronidazol (57).
		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

		según la exposición antibiótica
		previa del paciente.
		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. Con todo, el GEG considera que las terapias más aceptables serían las triples y la cuádruple con
		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.
	Factibilidad: ¿Cuán factibles de implementar son las intervenciones?	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
• Todas son	Erracioa	considerationes adicionales
igualmente factibles		El GEG considera que las terapias
lactibles		más eficaces son factibles, pero se
o Unas son		debe considerar una mayor
visiblemente más		capacitación del personal de salud
factibles que		y estrategias para garantizar la
otras (mencionar		adherencia de los pacientes a los
cuáles):		esquemas de tratamiento.

Recomendaciones y justificación:

N°	Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
		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:
5.1	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 Fuerza: Considerando que no fue la terapia más efectiva y que la certeza de la evidencia es moderada, se emitió una recomendación condicional.	 Terapia triple basada en claritromicina de 10 a 14 días (Recomendación condicional a favor. Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖),
	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.	 Terapia secuencial basada en claritromicina de 14 días (Recomendación condicional a favor. Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊕),

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

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.

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.

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.

Fuerza: Considerando que no fue la terapia más efectiva, que la certeza de la evidencia es moderada y, se decidió emitir una recomendación condicional.

0

 Terapia concomitante basada en claritromicina de 10 a 14 días (Recomendación condicional a favor. Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊕),

O

 Terapia cuádruple basada en bismuto de 10 o 14 días (Recomendación condicional a favor. Certeza de la evidencia:

Moderada $\bigoplus \bigoplus \bigoplus \bigcirc$

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			
		•	mas de tratamiento de terapias recomendadas	son:	igeridos en
	El IV consenso de Florencia (1),	Terapia	Drogas y dosis	Frecuencia	Duración
	especifica las dosis en los esquemas de tratamiento de las	La terapia triple (TT)	Amoxicilina* 1 gr Omeprazol 20 mg Claritromicina 500 mg	Cada 12 horas Cada 12 horas Cada 12 horas Cada 12 horas	14 días
5.2	terapias secuencial, concomitante y la terapia triple basados en macrólidos: claritromicina. Si existe	La terapia secuencial (ST)	Primeros 5/7 días: • Amoxicilina* 1gr • Omeprazol 20 mg Siguientes 5/7 días: • Claritromicina 500 mg • Omeprazol 20 mg • Metronidazol 500 mg	Primeros 5/7 días: Cada 12 horas Cada 12 horas Gada 12 horas Siguientes 5/7 días: Cada 12 horas Cada 12 horas Cada 12 horas	10 a 14 días (en total)
	antecedente de alergia a penicilinas se substituirá la	La terapia concomitante (CT)	Amoxicilina* 1 gr Omeprazol 20 mg Claritromicina 500 mg Metronidazol 500 mg	Cada 12 horasCada 12 horasCada 12 horasCada 12 horasCada 12 horas	10 o 14 días
	amoxicilina por metronidazol.	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 12horas Cada 12 horas	10 a 14 días
		(*) En personas	con alergia a amoxicilina, éste será substitu	uido por metronidazol.	

El GEG considera señalar que debido а 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.

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.

5.3

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	Terapia triple	 Erradicación de HP
	Helicobacter pylori que no ha	Terapia cuádruple	 Efectos secundarios
	respondido al tratamiento de	Terapia secuencial	
	primera línea	Terapia concomitante	

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 HPEventos 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.
- o 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 nausea, 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.
 - o 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):

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

Autores: Naysha Becerra con la información de RS de Yeo et al 2019 (63)

Población: Pacientes que no respondieron a terapia de primera línea contra H. pylori.

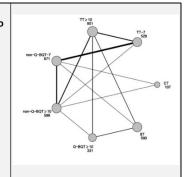
Intervención: Terapias de erradicación H. pylori.

Comparador (Referencia): Terapia triple con quinolona de 7 días.

Desenlace: Erradicación de H. pylori

Bibliografía por desenlace:

• Erradicación de HP: RS NMA Yeo et al 2019 (63)



Beneficios	(AMA)
Dellellelos	(141417)

			OR IC 95%				
Desenlace	Clasificación	Intervenciones	Network	Intervención	Referencia	Diferencia (con ref. de 67%)	Certeza
	Categoría 1: Mejor que el	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
tratamiento de referencia ón de HP		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	
on de ne	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 ⊕⊕⊖⊖°
		СТ	1.25 (0.34–4.82)	-	-	-	BAJA ⊕⊕⊖⊜°

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.

Leyenda:

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.