



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**REVISIÓN SISTEMÁTICA DE DATOS FARMACOECONÓMICOS
DE LOS TRATAMIENTOS TRIPLE Y CUÁDRUPLE PARA LA
ERRADICACIÓN DE *Helicobacter pylori***

Trabajo de Integración Curricular

Tipo: Proyecto de Investigación

Presentado para optar al grado académico de:

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR: CARLOS ANDRÉS ATIENCIA AULESTIA

DIRECTORA: BQF. VALERIA ISABEL RODRÍGUEZ VINUEZA M.Sc

Riobamba-Ecuador

2021

© 2021, Carlos Andrés Atiencia Aulestia

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor

Yo, Carlos Andrés Atiencia Aulestia, declaro que el presente trabajo de titulación es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autor asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este trabajo de titulación; El patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo

Riobamba, 15 de julio del 2021



Carlos Andrés Atiencia Aulestia

1723289151

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El tribunal de Trabajo de Integración Curricular certifica que: El Trabajo de Integración Curricular: Tipo Proyecto de investigación, **“REVISIÓN SISTEMÁTICA DE DATOS FARMACOECONÓMICOS DE LOS TRATAMIENTOS TRIPLE Y CUÁDRUPLE PARA LA ERRADICACIÓN DE *Helicobacter pylori*.”**, realizado por el señor: CARLOS ANDRÉS ATIENCIA AULESTIA, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal de Trabajo de Integración Curricular, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación.

	FIRMA	FECHA
BQF. Gisela Alexandra Pilco Bonilla, M.Sc. PRESIDENTE DEL TRIBUNAL	 Firmado electrónicamente por: GISELA ALEXANDRA PILCO BONILLA	15/7/2021
.....		
BQF. Valeria Isabel Rodríguez Vinueza, M.Sc. DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	 Firmado electrónicamente por: VALERIA ISABEL RODRIGUEZ VINUEZA	15/7/2021
.....		
BQF. Diego Renato Vinueza tapia, M.Sc. MIEMBRO DEL TRIBUNAL	 Firmado electrónicamente por: DIEGO RENATO VINUEZA TAPIA	15/7/2021
.....		

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación lo dedico al esfuerzo de Myriam Aulestia y Wladimir Atiencia, mis padres, y a mis abuelos Blanca Valencia y Ángel Aulestia que me enseñaron desde el día que tengo memoria el valor del trabajo duro y constante. A mis hermanos Nicolas y Juan José, a mis tías Nora y Estela Aulestia que me brindaron su apoyo durante todo este tiempo. A toda mi familia que han sido fuente de inspiración.

Carlos Atiencia.

AGRADECIMIENTOS

A mi tutora Valeria Rodríguez por darme consejos y apoyo en este trabajo de investigación compartiendo su conocimiento y por ser una de las docentes que admiro.

A Janneth Gallegos, Sandra Escobar, Paola Arguello, Diego Vinueza, Beatriz Vargas, Jorge Reyes, Inés Echeverría y otros docentes quienes me ayudaron a crecer académicamente.

A Mayra Cadena quien siempre estuvo ahí para mí, dándome el apoyo incondicional y amoroso que la caracteriza.

A mis amigos, amigas y todas las personas con las que compartí momentos inolvidables.

Carlos Atiencia.

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS.....	ix
ÍNDICE DE FIGURAS.....	x
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	xi
ÍNDICE DE ECUACIONES.....	xii
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xiii
RESUMEN.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
INTRODUCCIÓN.....	1

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO.....	4
1.1. Antecedentes.....	4
1.2. Revisión Sistemática.....	6
1.2.1. <i>Pregunta de investigación PICO</i>	6
1.3. National Library of Medicine.....	7
1.4. Medical Subject Headings (MeSH).....	7
1.5. Covidence.....	7
1.6. Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses.....	7
1.7. Farmacoeconomía.....	8
1.8. Análisis Costo-efectividad (CEA).....	9
1.9. Modelo de sistema o red de salud pública.....	9
1.9.1. <i>Modelo Beveridge</i>	9
1.9.2. <i>Modelo Bismarck</i>	10
1.9.3. <i>Modelo de seguro médico nacional</i>	10
1.9.4. <i>Modelo de gastos personal</i>	10
1.10. Inversión en salud.....	10
1.11. <i>Helicobacter pylori</i>	12
1.11.1. <i>Diagnóstico</i>	12
1.11.1.1. <i>Métodos que requieren endoscopia</i>	13
1.11.1.2. <i>Métodos no endoscópicos</i>	13
1.11.2. <i>Epidemiología de Helicobacter pylori</i>	13

1.12.	Tratamiento para la erradicación de <i>H. pylori</i>	14
1.12.1.	<i>Tratamiento triple</i>	14
1.12.2.	<i>Tratamiento cuádruple</i>	15
1.12.2.1.	<i>Terapias cuádruples sin bismuto de primera línea</i>	15
1.12.2.2.	<i>Terapias cuádruples con bismuto</i>	16
1.12.3.	Medicamentos presentes en el CNMB para el tratamiento de <i>H. pylori</i>	17

CAPÍTULO II

2.	MARCO METODOLÓGICO	18
2.1.	Tipo de investigación	18
2.1.1.	<i>Por el método de investigación</i>	18
2.1.2.	<i>Según el objetivo</i>	18
2.1.3.	<i>Según el nivel de profundización</i>	18
2.2.	Diseño de la investigación	18
2.2.1.	<i>No experimental</i>	18
2.2.2.	<i>Localización</i>	19
2.2.3.	<i>Población y muestra</i>	19
2.3.	Técnica de recolección de datos	19
2.3.1.	Búsqueda	19
2.3.1.1.	<i>Tesaurus MeSH</i>	19
2.3.1.2.	<i>Conceptos claves (Medical Subject Headings)</i>	21
2.3.1.3.	<i>Código de los conceptos Individual</i>	21
2.3.1.4.	<i>Búsqueda concatenada de conceptos claves</i>	22
2.3.2.	Selección de estudios	22
2.3.2.1.	<i>Fase uno</i>	22
2.3.2.2.	<i>Fase dos</i>	23
2.3.2.3.	<i>Fase tres</i>	23
2.3.3.	Evaluación del riesgo de sesgo	23
2.3.3.1.	<i>Generación de secuencia</i>	24
2.3.3.2.	<i>Ocultación de asignación</i>	24
2.3.3.3.	<i>Cegamiento de los participantes y del personal</i>	24
2.3.3.4.	<i>Cegamiento de la evaluación de resultados</i>	24
2.3.3.5.	<i>Datos de resultados incompletos</i>	24

2.3.3.6.	<i>Informe selectivo de resultados</i>	24
2.3.3.7.	<i>Riesgo de intervención</i>	25
2.3.4.	<i>Extracción de datos</i>	25

CAPÍTULO III

3.	RESULTADOS Y DISCUSION	27
3.1.	Resultados PRISMA	27
3.1.1.	<i>Evaluación de riesgo de sesgo</i>	31
3.1.2.	<i>Datos farmacoeconómicos</i>	32
3.1.2.1.	<i>Alternativas farmacológicas</i>	32
3.1.2.2.	<i>Datos farmacoeconómicos de los tratamientos</i>	50

	CONCLUSIONES	61
--	---------------------------	----

	RECOMENDACIONES	62
--	------------------------------	----

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-1:	Tratamientos triples para la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>	14
Tabla 2-1:	Tratamientos cuádruples sin bismuto de primera línea.....	16
Tabla 3-1:	Tratamiento cuádruple con bismuto.....	16
Tabla 2-1:	Medicamentos para el tratamiento de infección por <i>H. pylori</i> en el CNMB.....	17
Tabla 1-2:	Tesoro de búsqueda.....	20
Tabla 2-2:	Conceptos claves.....	21
Tabla 3-2:	Concatenación de búsqueda individual.....	21
Tabla 4-2:	Búsqueda por periodo.....	22
Tabla 1-3:	Artículos seleccionados para la revisión sistemática.....	29
Tabla 2-3:	Alternativas farmacológicas.....	35
Tabla 3-3:	Datos farmacoeconómicos.....	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1: Flujograma PRISMA.....	8
Figura 1-3: Diagrama de flujo que describe la metodología PRISMA para seleccionar los artículos científicos.....	28

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1-1:	Presupuesto para el sector salud 2010-2019.....	11
Gráfico 2-1:	<i>Helicobacter pylori</i>	12
Gráfico 1-3:	Evaluación de sesgo.....	31
Gráfico 2-3:	Costo vs Efectividad de los tratamientos de primera y segunda línea.....	51
Gráfico 3-3:	Costo vs Efectividad de los tratamientos (A).....	53
Gráfico 4-3:	Costo vs Efectividad de los tratamientos (B).....	54

ÍNDICE DE ECUACIONES

Ecuación 1-1: Incremento costo-efectividad.....	9
--	---

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A: Software Covidence

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

TT	Terapia Triple
TC	Terapia cuádruple
PA	Pantoprazol
AM	Amoxicilina
ME	Metronidazol
VO	Vía oral
BID	Dos veces al día
TID	Tres veces al día
QID	Cuatro veces al día
CL	Claritromicina
LA	Lansoprazol
TI	Tinidazol
OM	Omeprazol
BI	Bismuto
FU	Furazolidona
LE	Levofloxacino
RA	Rabeprazol
ICER	Ratio incremental costo-efectividad

RESUMEN

El proyecto de investigación tuvo como objetivo realizar una revisión sistemática de la literatura científica sobre datos fármaco-económicos relacionados a los tratamientos triple y cuádruple para la erradicación de *Helicobacter pylori*. Se realizó una revisión sistemática de las bases de datos NLM, ScienceDirect y Cochrane en el periodo enero 2010 – agosto 2020. La estrategia de búsqueda consistió en identificar los conceptos claves en Medical Subject Headings (MeSH), siendo estos: “*Helicobacter pylori*”, “Costs and Cost analysis”, “Economics, Pharmaceutical”, “Drug therapy”, “Health Care Cost”, “Peptic Ulcers”, “Proton Pump Inhibitors”, “Anti-Bacterial Agents”, “Dyspepsias”, “Disease Eradication” y “Bismuth tripotassium dicitrate”, esto permitió buscar los conceptos desde lo más general hasta los términos más restringidos (frecuencia de explosión) en los capítulos y resúmenes indexados en las fuentes de información. Se aplicó la metodología PRISMA en el software Covidence. Los datos para analizar corresponden: antecedentes de resistencia, método de diagnóstico, detalle de la terapia farmacológica, régimen farmacológico, tiempo de administración, método de evaluación de la erradicación de la infección, efectividad del régimen, valor *p*, costo del tratamiento farmacológico individual en dólares americanos. Veinticinco artículos científicos fueron incluidos para esta revisión, el total de alternativas farmacológicas (n=65), se reportaron 25 alternativas de terapia triple de primera línea y 5 alternativas de terapia triple de segunda línea, 28 alternativas de terapia cuádruple de primera línea, 6 alternativas de terapia cuádruple de segunda línea y 1 alternativa de terapia cuádruple de tercera línea. El 24% de las terapias triple totales son efectivas, el 71% de las terapias cuádruple totales alcanzaron la efectividad superior al 90%. Si existe impacto entre la efectividad de la terapia farmacológica y los costos del tratamiento. Se recomienda priorizar estudios fármaco-económicos con el objetivo de obtener información y establecer un precedente histórico de la inversión en la terapia farmacológica en los pacientes con *Helicobacter pylori*.

Palabras clave: <BIOQUÍMICA Y FARMACIA>, <FARMACOECONOMÍA>, <*Helicobacter pylori*>, <TERAPIA TRIPLE Y CUADRUPLE DE ERRADICACIÓN>, <ANÁLISIS COSTO-EFECTIVIDAD>.



1459-DBRA-UTP-2021

ABSTRACT

The objective of the research project was to carry out a systematic review of the scientific literature on pharmaco-economic data related to triple and quadruple treatments for the eradication of *Helicobacter pylori*. A systematic review of the NLM, Science Direct and Cochrane databases was carried out in the period January 2010 - August 2020. The search strategy consisted of identifying the key concepts in Medical Subject Headings (MeSH), these being “*Helicobacter pylori*”, “Costs and Costs analyzes”, “Economics, Pharmaceutical”, “Drugs therapy”, “Health Care Cost”, “Peptic Ulcers”, “Proton Pump Inhibitors”, “Anti bacterial Agents”, “Dyspepsias”, “Disease Eradication” and “Bismuth tripotassium dicitrate”. This allowed searching the concepts from the most general to the most restricted terms (explosion frequency) in the chapters and abstracts indexed in the information sources. The PRISMA methodology was applied in the Covidence software. The data to analyze correspond to history of resistance, diagnostic method, detail of pharmacological therapy, pharmacological regimen, administration time, method of evaluation of the eradication of infection, effectiveness of the regimen, p-value, cost of individual drug treatment in dollars. Twenty-five scientific articles were included in this review, the total of pharmacological alternatives (n = 65), 25 first-line triple therapy alternatives and 5 second-line triple therapy alternatives, 28 first-line quadruple therapy alternatives were reported, 6 second-line quadruple therapy alternatives and 1 third-line quadruple therapy alternative. 24% of the total triple therapies are effective, 71% of the total quadruple therapies reached the effectiveness superior to 90%. If there is an impact between the effectiveness of drug therapy and treatment costs. It is recommended to prioritize pharmaco-economic studies in order to obtain information and establish a historical precedent for investment in drug therapy in patients with *Helicobacter pylori*.

Keywords: <BIOCHEMISTRY AND PHARMACY>, <PHARMACOECONOMICS>, <*Helicobacter Pylori*>, <TRIPLE AND QUADRUPLE ERADICATION THERAPY>, <COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS>.

INTRODUCCIÓN

Las terapias triples de 14 días en el tratamiento de primera línea dejan de ser efectivas (inferior al 90%) por el aumento a la resistencia a la claritromicina, en muchos pacientes ya no resultan ser óptimas y se debe considerar una duración del tratamiento más larga o cambio de régimen medicamentoso, aumentando la inversión en el servicio de salud para cumplir con los mismos objetivos farmacoterapéuticos (Liou, et al., 2016, pp.2355-2365).

La infección de *Helicobacter Pylori* es la causa más frecuente de las ulceraciones pépticas, gastritis crónica y carcinoma gástrico. La prevalencia de las infecciones por *Helicobacter pylori* para Latinoamérica es de 57% para la población adulta, esta infección normalmente es adquirida durante la infancia o inicios de la adolescencia, con un periodo largo de latencia donde las manifestaciones clínicas aparecerán en la edad adulta. La necesidad de un tratamiento eficaz para la erradicación de *H. pylori* es una prioridad de salud pública (Lin y Hsu, 2018, pp.4548-4553).

Los tratamientos triples (IBP + 2 antibióticos) han presentado una disminución de su eficacia en la última década, a inicios del 2000 se reportaba una eficiencia alrededor del 90% del tratamiento medido en tiempo de erradicación de *H. pylori* en los primeros 7 y 10 días. Sin embargo, la resistencia a la claritromicina y al metronidazol ha incrementado, provocando que la eficacia del tratamiento a nivel geográfico sea variable del 39% al 84% (Sierra, et al., 2014, pp.28-49).

La rentabilidad del tratamiento triple (TT) ha disminuido con respecto a otros regímenes de tratamiento como la terapia cuádruple con eficiencia superior al 90% dentro de los 14 días de tratamiento, la falla terapéutica del TT causa una mayor inversión por parte del sector de la salud o inversión personal para alcanzar el nivel de éxito en el tratamiento. No se dispone de mucha información del costo de los tratamiento y la efectividad de erradicación de *Helicobacter pylori* para mejorar la toma de decisiones en cuanto al tratamiento óptimo (Sancar, et al., 2006, pp.207-214).

En 2019, un estudio realizado por Hyung Cho y colaboradores, sobre la rentabilidad del tratamiento para la erradicación de *Helicobacter pylori*, concluyó que una terapia medicamentosa personalizada (régimen cuádruple con bismuto) en comparación con el grupo de terapia triple convencional tuvo una tasa de erradicación más significativa y rentable (16.2%, $P < 0.001$) (Cho, et al., 2019b pp.700-706).

En un estudio publicado por Papaefthymiou y colaboradores realizado en 2019, donde se incluyeron ochocientos nueve pacientes con cinco tratamientos de erradicación diferentes contra *H. pylori*, tomando en cuenta sus tasas de erradicación actuales, determinaron que un tratamiento concomitante tiene una relación costo-efectividad más bajo respecto al régimen secuencial en tiempo de erradicación de 10 días (Papaefthymiou, et al., 2020, pp.1-5).

El presente trabajo se sustenta en La ley orgánica de salud en el Art. 7 sección e), establece el derecho de ser informadas sobre las alternativas de tratamiento relacionados con su salud, costo y calidad, en el Art. 8 sección f), garantizar a la población el acceso y disponibilidad de medicamentos de calidad y bajo costo, Art. 154 donde el estado garantizó el acceso y disponibilidad de medicamentos de calidad y su uso racional priorizando los intereses de la salud pública. Es una investigación que debe priorizarse debido que a largo plazo el aumento de los costos en salud puede afectar a varias partes interesadas principalmente al paciente. El sistema nacional de salud pública, el Instituto Ecuatoriano del Seguro Social, y los pacientes son los principales beneficiados de esta información, permitiéndoles tomar acciones para minimizar estas dificultades al momento de prescribir un tratamiento, asignar el presupuesto a salud e incluso partes interesadas como aseguradoras y redes privadas pueden verse beneficiadas de esta información.

La motivación para realizar este proyecto es que la población en general tenga un tratamiento costo-efectivo para la erradicación de *Helicobacter pylori*. Además de que las Instituciones de salud pública tengan un mayor alcance en la población sin la necesidad de aumentar el presupuesto en medicamentos.

OBJETIVOS

Objetivo General

Realizar una revisión sistemática de la literatura científica sobre datos farmacoeconómicos relacionados a los tratamientos triple y cuádruple para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Objetivos Específicos

- Sistematizar la evidencia científica de datos farmacoeconómicos de los tratamientos triple y cuádruple para la erradicación de *Helicobacter pylori* en el periodo enero 2010 – agosto 2020 por medio de la metodología PRISMA.
- Identificar las alternativas farmacológicas triple y cuádruple para la erradicación de *Helicobacter pylori* utilizadas en el periodo enero 2010 – agosto 2020 alrededor del mundo.
- Analizar los costos y la efectividad de los tratamientos triple y cuádruple para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

CAPÍTULO 1

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedentes

El fracaso del tratamiento para la erradicación de *Helicobacter pylori* representa una carga sanitaria significativa en términos de recursos y complicaciones futuras en los pacientes como son las úlceras pépticas y duodenales, cáncer gástrico y linfoma de tejido asociado a las mucosas. Un factor relevante para el éxito del tratamiento es la resistencia a los antibióticos, las tasas de resistencia son altas en Europa llegando a ser del 17.5%, 34,9% y 14,1% para la claritromicina, metronidazol y levofloxacino respectivamente (O'Morain y Smith, 2016, pp.309-310).

Los tratamientos iniciales para la erradicación de *Helicobacter pylori* se han vuelto obsoletas en algunas poblaciones debido a la resistencia a los antibióticos, los nuevos tratamientos no se basan en patrones de resistencia a los antibióticos por medio de ensayos de susceptibilidad. La resistencia a la claritromicina causa un impacto en la eficacia del tratamiento, la resistencia reportada es hasta 85.5% en Asia, 72.4% en Europa, 70.6% en América, 29% en África y 9% en Oceanía. En todas las regiones donde la tasa de resistencia es superior al 15% han recomendado optar por el tratamiento cuádruple con bismuto o la terapia triple concomitante con claritromicina (Flores-Treviño, et al., 2018, pp.819-827).

El metronidazol es un antibiótico ampliamente utilizado, está siendo una de las razón por el aumento de la resistencia, la prevalencia mundial es del 20% al 95%, en Asia llega ser del 99.5%, en América del 79.4%, Europa del 83%, Oceanía del 57% y del 45% en África. La resistencia de la amoxicilina en América tiene una prevalencia del 32.9%. La tetraciclina tiene una prevalencia mundial del 0% al 10%, llegando a tener una prevalencia en América del 3.9%, en América Latina es del 6%. La resistencia a la levofloxacina tiene una prevalencia baja al igual que la tetraciclina (Flores-Treviño, et al., 2018, pp.819-827).

La resistencia antimicrobiana de *Helicobacter pylori* reportada en Ecuador es de 54%, 36%, 63%, 66%, 43% respectivamente para la levofloxacina, tetraciclina, metronidazol, claritromicina y amoxicilina, además la resistencia de la combinación de los antibióticos amoxicilina/claritromicina, metronidazol/claritromicina y amoxicilina/levofloxacina son del 26%, 32% y 26% respectivamente (Reyes Ch, et al., 2017, pp.305-310).

Las infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos se han convertido en un problema de salud mundial, el aumento de los casos de infección aumenta los costos de la atención médica además de comprometer la calidad de los procedimientos médicos, la resistencia a los antibióticos agregaba

\$1383 al costo de tratar a un paciente con esta infección, esto equivale a un aumento de \$2.2 mil millones anuales a los servicios de salud en Estados Unidos. El gasto sanitario en los pacientes que presentaban estas infecciones aumentaba un 165% con respecto a pacientes sin este tipo de infecciones, el aumento del costo sanitario resultó ser del fracaso del antibiótico inicial (Thorpe, et al., 2018, pp.662-669).

El costo a los sistemas de salud de las infecciones resistente a los antimicrobianos es extremadamente alto y diferente en cada país, la CDC estimó que este tipo de complicaciones aumenta \$55 mil millones cada año en los Estados Unidos. En una investigación del Banco Mundial indica expresa que la resistencia a los antimicrobianos elevaría la tasa de pobreza y afectaría a los países con recursos limitados. El uso de una combinación de antibióticos para pacientes con infecciones resistentes pueden resultar ineficaces, como resultado aumentan el número de consultas, días de hospitalización y otros recursos adicionales (Dadgostar, 2019, pp.3903-3910).

Desde la perspectiva de la salud humana y el punto de vista económico la resistencia antimicrobiana tiene un costo inmenso, muchos países de ingresos bajos y medios tienen una alta tasa de resistencia y se prevé que aumentara en los próximos años entre 4 y 7 veces más rápido. La organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico calcula que invertir tan solo \$2 por persona podría ahorrar sobrecostos (Hofer, 2019, pp.1-4).

La terapia triple estándar para la erradicación de *Helicobacter Pylori* ha sido un régimen de elección por varios años, actualmente su eficacia ha disminuido por lo que los médicos han reemplazado esta por la terapia concomitante para aumentar la tasa de curación, se reporta que la tasa de erradicación es menor al 80%, como estándar general los tratamientos deben tener una tasa de erradicación superior al 90%. La tasa de fracaso del tratamiento inicial llega hasta el 30% (Jaka, et al., 2019, p.447).

En una comparación farmacoeconómica de dos regímenes de erradicación de *H. pylori* realizado por Syeda y colaboradores en 2014, evaluaron el costo promedio por paciente para el tratamiento de la erradicación de *H. pylori*, el primer régimen PAC (pantoprazol 40mg + amoxicilina 750mg + claritromicina 500mg; 2 veces al día), el segundo régimen RAM (rabeprazol 20mg + amoxicilina 625mg + metronidazol 200mg; 2 veces al día). El estudio reveló que el PAC fue más eficaz en erradicar *H. pylori* en un corto periodo, pero un poco más costoso que RAM. RAM resultó ser más rentable que PAC ya que es menos costoso, con respecto al tiempo los 7 días de tratamiento resultaron ser más rentables, aunque tuvo que continuar por 30 días para que ambos regímenes alcanzaran la erradicación del 100%. (Hussaini, et al., 2018, pp.4-8).

Para el tratamiento de *H. pylori* no hay medicamentos exclusivos, los antibióticos utilizados son amoxicilina, tetraciclinas, claritromicina, metronidazol, quinolonas y rifabutina, sin embargo, el aumento de la resistencia a los antimicrobianos ha provocado que las terapias triples pierdan eficacia,

y se usen las terapias cuádruples con o sin bismuto. No se dispone de un tratamiento estándar, ya que la variabilidad de la resistencia de *H. pylori* varia geográficamente (Otero, 2018, pp.1-4).

Para que el tratamiento erradicador sea efectivo, debe curar la infección de *H. pylori* en un porcentaje superior al 90%. La terapia triple (IBP, claritromicina y amoxicilina) normalmente se utilizan durante 10-14 días, aunque en España este régimen es ineficaz porque no alcanza el 90% de la erradicación de *H. pylori*, de esta manera se ha recomendado abandonar esta terapia (Gisbert, 2011, pp.89-99).

Las terapias cuádruples pueden ser con o sin Bismuto, aquellas que no se integre bismuto al tratamiento (IBP + amoxicilina + claritromicina + metronidazol) dependen de las cepas *H.pylori* resistentes a la claritromicina y al metronidazol. El tratamiento concomitante es el cuádruple más efectivo cuando el tratamiento triple no es efectivo con una tasa de erradicación del 90% , Por la terapia cuádruple con bismuto (IBP + bismuto +amoxicilina + levofloxacino) no se ha podido establecer un tiempo específico de tratamiento, aunque en la mayoría de la literatura científica después de los 14 días la erradicación de *H. pylori* ha sido superior al 90% (Gisbert, et al., 2016, pp.697-721).

1.2. Revisión Sistemática

La revisión sistemática tiene el propósito de identificar, evaluar y sintetizar toda la evidencia empírica que cumple con los criterios de elegibilidad preespecificados para responder una pregunta de investigación específica. Si los resultados obtenidos de los estudios individuales se combinan para producir una estadística general, denominándose metaanálisis, no siempre es posible realizar un metaanálisis debido a la diferencia en los datos o si no son suficientemente similares o existen inquietudes de la calidad de los estudios, en este caso se realiza un resumen de hallazgos relevantes de los estudios individuales seleccionados (Tawfik, et al., 2019, p.46).

1.2.1. Pregunta de investigación PICO

PICO (Población, Intervención, Comparación, Resultado), es una herramienta para la síntesis de evidencia. PICO se utiliza generalmente para las revisiones sistemáticas y metaanálisis. El enfoque PICO nos ayudara con los criterios de elegibilidad. Los criterios de exclusión en su mayoría son publicaciones no relacionadas, duplicados, artículos donde solo incluyen el resumen, mientras que los criterios de inclusión son aquellos relacionados con el paciente objetivo, intervenciones investigadas o la comparación entre intervenciones de estudios (Tawfik, et al., 2019, p.46).

1.3. National Library of Medicine

La NLM es la biblioteca biomédica más grande del mundo, recopila y produce recursos sobre una amplia gama de temas que son buscados miles de millones de veces cada año por millones de investigadores. Su base de datos es el resultado de la automatización del repertorio bibliográfico automatizado del antiguo *Índex Medicus*, *International Nursing Índex* y el *Index ti Dental Literatura*. Contiene artículos publicados en más de 3,900 revistas publicadas en 71 países (NLM, 2020, párr.1).

1.4. Medical Subject Headings (MeSH)

El tesoro de MeSH es un vocabulario controlado y organizado de forma jerárquica construido por la National Library of Medicine. Su uso principal es para indexar, catalogar y buscar información científica médica y otras relacionadas con la salud. MeSH incluye los nombres normalizados de medicamentos clínicos, aquellos vinculados a medicamentos que se utilizan frecuentemente en la gestión de farmacia y los que se encuentran en el software de medicamentos como el *First Databank*, *Micromedex*, *Gold Estándar* y *Drug Database*. Ahora incluye la nomenclatura de la farmacopea de los Estados Unidos (USP) (Bramer, et al., 2018, pp.531-541).

1.5. Covidence

Covidence es un software que mejora la experiencia del investigador en las revisiones sistemáticas, permite realizar una revisión multifase, facilita la extracción de datos con el diseño propuesto por el investigador. Permite adherirse al flujo de trabajo propuesto al empujar a los investigadores a seguir un orden específico para mantener la integridad del proceso de revisión sistemática. Incluye funcionalidades de *Deduping* (elimina artículos duplicados), seguimiento de citas, importación masiva de texto, criterios de exclusión e inclusión, evaluación de la calidad, extracción de datos y crear informes con *PRISMA* (Kellermeyer, et al., 2018, p.580).

1.6. Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses

PRISMA (Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses) es un conjunto de elementos basados en evidencia para recopilar datos e información para las revisiones sistemáticas y metaanálisis. *PRISMA* está compuesta por 27 elementos y un diagrama de flujo en cuatro fases. Esta declaración permite ayudar a los autores a informar una amplia gama de revisiones sistemáticas para

evaluar los beneficios y los daños de una intervención de atención médica (Liberati, et al., 2009 p.e1000100).

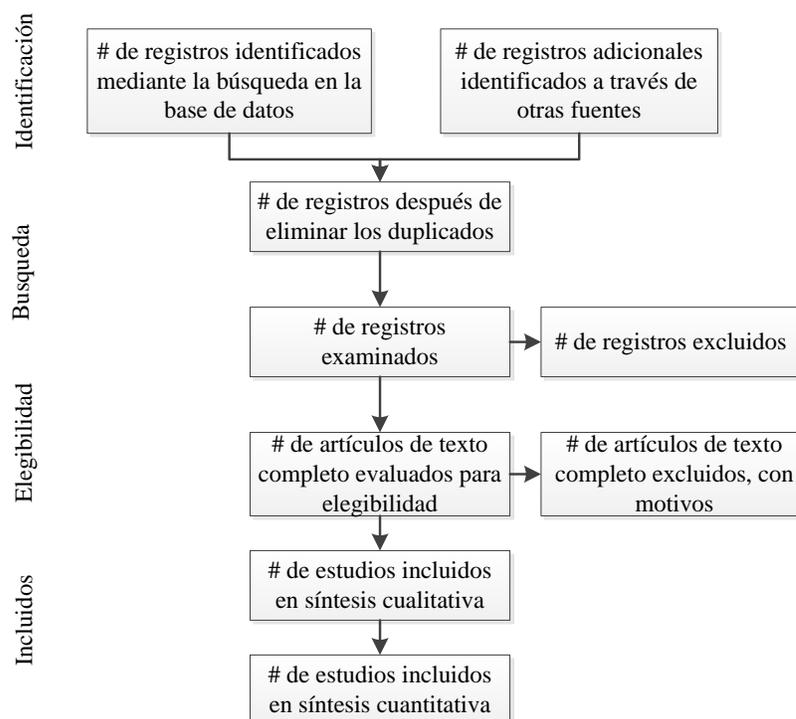


Figura 2-1. Flujograma PRISMA

Realizado por: Atencia Carlos, 2020.

1.7. Farmacoeconomía

Es una disciplina científica que trabaja en la identificación, medición y comparación de los costos y consecuencias de los productos farmacéuticos con el objetivo de optimizar la asignación de recursos dentro de los servicios sanitarios, esta ciencia es de gran ayuda para la toma de decisiones al analizar la asequibilidad de los medicamentos. La farmacoeconomía nos provee de una perspectiva considerando quién paga los costos y quien recibe los beneficios, las partes interesadas son los pacientes, los proveedores de salud y las instituciones gubernamentales. Se puede diferenciar tres tipos de costos en los que aborda, los cuales son directos (medicamentos, hospitalización, servicios médicos, etc.), indirectos (pérdida de productividad y discapacidad) e intangibles (dolor, ansiedad, etc.) (Rai y Goyal, 2017, pp.465-472).

1.8. Análisis Costo-efectividad (CEA)

Es un método de análisis que se utiliza cuando se va a comparar dos o más enfoques terapéuticos con diferente eficacia, la medición de los costos se realiza en términos monetarios y de efectividad, además pueden medirse en términos de resultados clínicos. El CEA proporciona el marco para comparar más de dos opciones terapéuticas con el objetivo de determinar la razón de las diferencias de los costos y eficacias derivado de realizar la elección de un tratamiento con un costo diferencial entre las opciones terapéuticas. Los resultados de efectividad pueden ser medidos en tiempo de erradicación, vidas salvadas, eventos de enfermedad evitados y otros resultados clínicos (Rai y Goyal, 2017, pp.465-472).

El análisis costo-efectividad identifica las intervenciones que son realmente económica, pero que tienen una alta efectividad en reducir, prevenir o curar una enfermedad, este análisis permite redirigir los recursos para lograr resultados en más pacientes, nos permite demostrar la utilidad de intervenciones farmacoterapéuticas eficaces frente a las no eficaces en función de costos (Jamison, et al., 2006, pp.1-3).

Ecuación 1-1. Incremento Costo-efectividad

$$\text{Ratio incremental costo - efectividad} = \frac{\text{Costo (tratamiento 2)} - \text{Costo (tratamiento 1)}}{\text{Efectividad (tratamiento 2)} - \text{Efectividad (tratamiento 1)}}$$

Realizado por: Atencia Carlos, 2020.

1.9. Modelo de sistema o red de salud pública

Los sistemas o redes de salud pública proporcionan servicios médicos y medicamentos, realizan promoción de la salud y la prevención de enfermedades, los sistemas de salud dependen de otros servicios y políticas de salud pública destinados a proteger al público (Cutler, et al., 2012, pp.1875-1878).

Podemos encontrar los siguientes modelos de sistemas sanitarios más importantes:

1.9.1. Modelo Beveridge

Modelo desarrollado por William Beveridge en 1948, el sistema de salud es centralizado, el gobierno actúa como pagador único, eliminado la competencia en el mercado y mantienen los precios bajos. Los servicios de salud son totalmente gratuitos, financiada de los impuestos sobre la renta. En este

modelo se estandariza los beneficios para todos los pacientes. Una desventaja radica cuando hay una crisis de cualquier índole, en este caso la financiación de los servicios de salud pueden disminuir agravando la accesibilidad a una buena atención médica (Wallace, 2013, p.84).

1.9.2. Modelo Bismarck

Modelo desarrollado por Otto von Bismark, es un modelo más descentralizado donde los empleados y empleadores financian su seguro de salud por aportaciones obligatorias, los planes de seguro cubren a todas las personas independientemente de condiciones preexistentes, los proveedores de salud pueden ser instituciones públicas o privadas. Independiente de las aseguradoras en el mercado el gobierno controla los precios de los bienes estratégicos de salud. Las desventajas que enfrenta este modelo son los desequilibrios entre empleados/asegurados, nuevos empleados/jubilados (Lasser, et al., 2006, pp.1300-1307).

1.9.3. Modelo de seguro médico nacional

Es un modelo derivado del modelo de Bismark y Beveridge, en este caso al igual que en el modelo de Beveridge el gobierno actúa como pagador único y los proveedores son privados como en el modelo de Bismark. Este modelo mixto ha permitido que los servicios de salud sean independientes y que reduzcan complicaciones con las aseguradoras. Las desventajas que presentan son las largas listas de espera para varios servicios especializados (Lasser, et al., 2006, pp.1300-1307).

1.9.4. Modelo de gastos personal

Este modelo se crea cuando no hay los suficientes recursos para crear servicios de salud masiva, en este caso los pacientes realizan el pago de su bolsillo por la atención y servicios médicos. Este modelo provoca un problema en el acceso a la salud. Esta es usual en países donde existe pobreza (Lasser, et al., 2006, pp.1300-1307).

1.10. Inversión en salud

El presupuesto general para la entidad Ministerio de salud pública, el cual maneja toda la red de salud pública del Ecuador, tuvo un presupuesto de 3.104,89 millones en el año 2019 en el periodo enero-junio . Esta entidad destino 749.56 millones para el pago o contratación de personal de salud,

permitiendo brindar 533.485 atenciones a pacientes adultos mayores, 34.660 atenciones a pacientes relacionados con planificación familiar y/o anticoncepción, 249.000 controles prenatales, etc. También se destinó 539.72 millones para que los establecimientos de salud cuenten con la disponibilidad de medicamentos mayor o igual al 80%, estos recursos posibilitaron la aplicación de 125.039 vacunas contra el neumococo y 150.594 vacunas pentavalentes a niños menores a 1 año. Se realizó una donación a seis núcleos SOLCA (Quito, Guayaquil, Cuenca, Loja, Portoviejo y Machala) por un total de 33.30 millones para la adquisición de medicamentos, dispositivos médicos y vacunas que beneficiaron a 1.491.060 ciudadanos (MFE, 2019, pp.1-63).

En el periodo Enero-Marzo del año 2020 la proyección del presupuesto asignado para el sector salud fue de 3.888 millones, donde se destinó 1.699,10 millones para personal. 1.056,75 millones para bienes y servicios de consumo y 126,54 millones para infraestructura, dentro del monto asignado para bienes y servicios, se designó 139.6 millones para medicamentos y 176.11 millones para dispositivos médicos (Celi, 2020, párr. 1). En el informe de ejecución del presupuesto en el primer semestre del 2020, de un total de 762.72 millones para bienes y servicios de consumo se destinó 430.39 millones para que 2000 establecimientos mantengan la disponibilidad de medicamentos (MFE, 2019, pp.1-63).

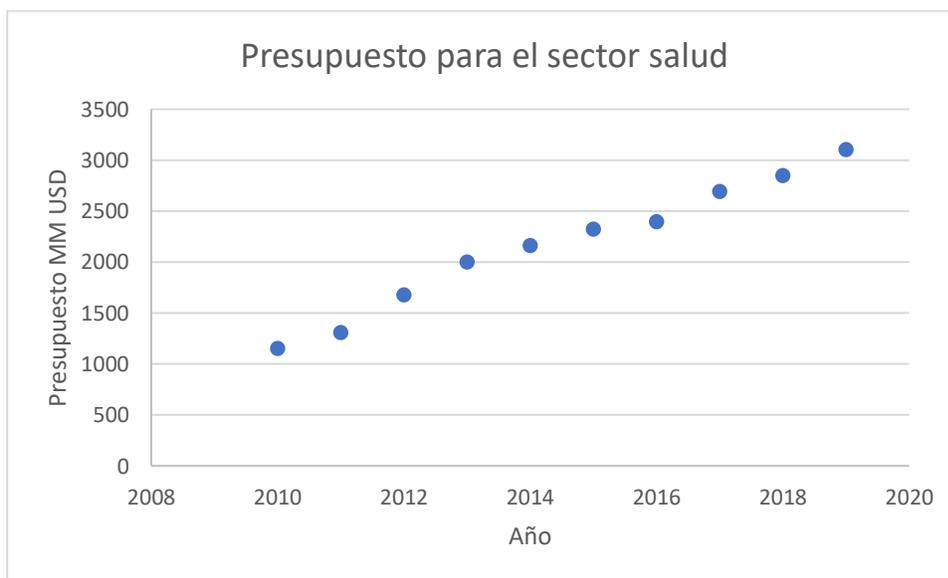


Gráfico 1-1. Presupuesto para el sector salud 2010-2019

Fuente: MEF,2019,pp.1-63.

Realizado por: Atiencia Carlos, 2020.

1.11. *Helicobacter pylori*

Marshall y Warren en 1983 fueron los primeros en cultivar al microorganismo *Helicobacter pylori*, una bacteria gram negativa con forma de varilla, desde entonces se sabe que la presencia más frecuente de ulceraciones a nivel del estómago y duodeno es causada por esta bacteria, además, se demostró que causa cáncer, por esta razón se la integro dentro de la clasificación de carcinógeno del grupo I por la Agencia Internacional para la investigación del Cáncer. *H. pylori* puede colonizar al huésped de por vida a menos que se administre un tratamiento específico (Testerman y Morris, 2014, pp.12781-12808).

Las altas concentraciones de ácido gástrico y enzimas digestivas crean un ambiente hostil para las bacterias comensales, sin embargo *H. pylori* se adapta a las condiciones del ambiente microaerófilo del estómago con la producción de la enzima ureasa, adhesinas, citotoxinas y flagelos que le brindan motilidad, respectivamente las enzimas provocan el aumento del pH en la capa mucosa del estómago, causando inflamación y su penetración más profunda formando un nicho de supervivencia. Las infecciones por *H. pylori* frecuentemente provocan úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico y linfoma MALT (Burkitt, et al., 2017, pp.89-104).



Gráfico 2-1. *Helicobacter pylori*

Fuente: News-medical, 2020.

1.11.1. *Diagnostico*

Para identificar la infección por *H. pylori* se realiza por medio de métodos que no requieren la endoscopia y los que requieren la endoscopia.

1.11.1.1. Métodos que requieren endoscopia

Las pruebas que se realizan son el cultivo de las biopsias, principalmente para identificar la sensibilidad antibiótica. Estudio histológico, que proporciona información sobre los cambios morfológicos en el tejido de la mucosa gástrica. Test de ureasa, donde la biopsia se coloca en un medio con ureasa y un indicador de pH que la ser positivo produce un cambio de coloración (Valenzuela, 2016, p.1-59) (Talebi Bezmin Abadi, 2018, pp.1-13).

1.11.1.2. Métodos no endoscópicos

Consiste en la prueba serológica, que detecta anticuerpos circulantes IgG e IgA, pudiéndose realizar en sangre o heces. Prueba de aliento, que detecta la actividad ureasa al ser espirado CO₂ con urea marcada con C-13 o C-14. Pruebas moleculares PCR, son pruebas altamente confiables que detectan el ADN del patógeno en muestras biológicas (Valenzuela, 2016, p. 1-59) (Talebi Bezmin Abadi, 2018, pp.1-13).

1.11.2. Epidemiología de *Helicobacter pylori*

En un estudio realizado por Valenzuela en 2006, reporto datos epidemiológicos de una población en Ecuador donde concluyo que la prevalencia calculada es del 56.9% y en menores de edad la prevalencia llega a ser hasta el 90%, para la detección se realizó por PCR con la detección de la región 16S-rRNA. (Valenzuela, 2016, pp.1-59). En un estudio realizado por Reyes y colaboradores aislaron *H. pylori* en 89 pacientes de un total de 210 pacientes representando el 42.4% (Reyes Ch, et al., 2017, pp.305-310).

En un estudio realizado por Hurtado realizado en 2016 determinaron la prevalencia más alta es en edades de 20-30 años con un 45% , en un total de 97 pacientes con la detección por método de inmunocromatográfica y microELISA (Hurtado, 2017, pp. 1-14). En una investigación realizada por Sanagucho en la ciudad de Quito en el 2017, determinó que *Helicobacter pylori* se encontraban en el 55.27% de 275 muestras de pacientes adultos, donde el sexo femenino correspondía el 71.05% de las muestras identificadas. Del total de pacientes analizados solo el 27.63% refieren haber tenido un tratamiento previo, mientras que el 72.37% restantes no han tomado ningún tratamiento (Sangucho, 2017, pp.78-80).

En el estudio realizado por en 184 estudiantes, obtuvo que el 71% de las biopsias gástricas en mujeres de edad entre 21 a 25 años presentaban cambios inflamatorios en la mucosa del estómago, además

que *Helicobacter pylori* era la causa del 79% de los casos identificados con inflamación en la mucosa del estómago (Ortega Caprio, 2019, p.11).

La infección por *Helicobacter pylori* tiene una mayor prevalencia en países en desarrollo, en las regiones con mayor prevalencia han sido África, América del sur y Asia Occidental con el 70.1%, 69.4% y 66.6% respectivamente, en las regiones con menos prevalencia fueron Oceanía, Europa Occidental y América del norte con 24.4%, 34.3% y 37,1% respectivamente (Flores-Treviño, et al., 2018, pp.819-827).

1.12. Tratamiento para la erradicación de *H. pylori*

Los tratamientos deben alcanzar no menos del 90% de la tasa erradicación de *Helicobacter pylori* para ser considerado efectivo, las terapias normalmente se utilizan durante 10 a 14 días, sin embargo llegan a extenderse hasta los 30 días dependiendo el tipo de tratamiento, combinación de medicamentos y la resistencia a los antimicrobianos (Gisbert, 2011, pp.89-99).

1.12.1. Tratamiento triple

Es un tratamiento de primera línea utilizado con mucha frecuencia para la erradicación de *Helicobacter pylori*, este tratamiento consta de un inhibidor de bomba de protones más 2 antibióticos. El inhibidor de protones más utilizado es el omeprazol, mientras que los antibióticos concomitantes pueden ser metronidazol, claritromicina o amoxicilina (McNicholl, et al., 2020, pp.89-98). La terapia triple puede tener una tasa de éxito con alta variabilidad, la duración de la terapia va desde los 10 a 14 días, se resumen su dosis y duración en la Tabla 1-1 (Gisbert, et al., 2016, pp.697-721).

Tabla 1-1: Tratamientos triples para la erradicación de *Helicobacter pylori*

Terapia	Fármacos	Posología	Duración
Triple con claritromicina (Primera línea)	IBP	20 mg/ 12h	10 días
	Amoxicilina	1 g/ 12h	
	Claritromicina	500 mg/12 h	
Triple con levofloxacino (Segunda línea)	IBP	20 mg/ 12h	14 días
	Amoxicilina	1 g/ 12h	
	Levofloxacino	500 mg/ 12h	
Triple con rifabutina (Segunda línea)	IBP	20 mg/ 12h	10 días
	Amoxicilina	1 g/ 12h	
	Rifabutina	150 mg/ 12h	

Fuente: IV Conferencia Española de Consenso sobre tratamiento de la infección de *Helicobacter pylori*, 2016, pp.697-721.

Realizado por: Atencia Aulestia, Carlos, 2020.

1.12.2. Tratamiento cuádruple

Dentro de las terapias cuádruples tenemos:

1.12.2.1. Terapias cuádruples sin bismuto de primera línea

La efectividad de este tipo de terapia para la erradicación de *Helicobacter pylori* dependen del tipo de cepa y la resistencia a los antibióticos utilizados. Podemos encontrar terapias cuádruples secuenciales, concomitantes e híbridas:

1) Terapia cuádruple secuencial

La terapia secuencial consiste en el uso de un inhibidor de bomba de protones con amoxicilina por los primeros 5 días del tratamiento, seguido de IBP junto con claritromicina y metronidazol por los siguientes 5 días, la duración del tratamiento no es superior a los 14 días, se resumen su dosis y duración en la Tabla 2-1 (Gisbert, et al., 2016, pp.697-721).

2) Terapia cuádruple concomitante

Consiste en la administración de IBP junto con la amoxicilina, claritromicina y el metronidazol durante 14 días, es mucho más efectivo que la terapia secuencial y actualmente se aconseja utilizar esta terapia respecto a la secuencial, se resumen su dosis y duración en la Tabla 2-1 (Molina-Infante, et al., 2017, pp.75-85).

3) Terapia cuádruple híbrida

Es la terapia más recomendada por su tasa de éxito <97% en la erradicación de *Helicobacter pylori*, consiste en la administración de un IBP junto con amoxicilina por los primeros 5 a 7 días, seguido de IBP junto con tres antibióticos (amoxicilina, claritromicina y metronidazol) durante los siguientes 5 a 7 días, se resumen su dosis y duración en la Tabla 2-1 (Gisbert, et al., 2016, pp.697-721).

Tabla 2-1 . Tratamientos cuádruples sin bismuto de primera línea

Terapia	Tipo de terapia	Fármacos	Posología	Duración
Cuádruple sin bismuto (primera línea)	Secuencial	IBP	*20 mg/ 12h	*5 a 7 días/5 a 7 días
		Amoxicilina	*1 g/ 12h	
		Claritromicina	500 mg/12 h	
		Metronidazol	500 mg/12 h	
	Concomitante	IBP	20 mg/ 12h	14 días
		Amoxicilina	1 g/ 12h	
		Claritromicina	500 mg/12 h	
		Metronidazol	500 mg/12 h	
	Híbrido	IBP	*20 mg/ 12h	*5 a 7 días/5 a 7 días
		Amoxicilina	*1 g/ 12h	
		Claritromicina	500 mg/12 h	
		Metronidazol	500 mg/12 h	

Fármacos con los que inicia la terapia (*)

Fuente: IV Conferencia Española de Consenso sobre tratamiento de la infección de *Helicobacter pylori*, 2016, pp.697-721.

Realizado por: Atiencia Aulestia, Carlos, 2020.

1.12.2.2. *Terapias cuádruples con bismuto*

Las terapias cuádruples que incluyen bismuto es un régimen reportado como de tercera línea, sin embargo, teóricamente es un régimen ideal de primera línea, en España sería posible ser una alternativa más de primera línea una vez que su eficacia sea demostrada (Molina-Infante, et al., 2017, pp.75-85). El tratamiento incluye la administración de un IBP junto con subcitrato de bismuto, amoxicilina o metronidazol, Doxiciclina y levofloxacino, o también Pylera® (140 mg subcitrato de bismuto/125 mg metronidazol/125 mg clorhidrato de tetraciclina), la dosis y duración se resumen en la Tabla 3-1 (Gisbert, et al., 2016, pp.697-721).

Tabla 3-1. Tratamiento cuádruple con bismuto

Terapia	Fármacos	Posología	Duración
Cuádruple con bismuto	IBP	20 mg/ 12h	10 a 14 días
	Subcitrato de Bismuto	120 mg/ 6h o 240 mg /12 h	
	Doxiciclina	100 mg/12 h	
	Metronidazol	500 mg/12 h	
	IBP	20 mg/ 12h	10 a 14 días
	Subcitrato de Bismuto	120 mg/ 6h o 240 mg /12 h	
	Levofloxacina	500 mg/24 h	
	Amoxicilina	1 g/12 h	
	IBP	20 mg/ 12h	10 días
	Pylera®	3 capsulas/ 6h	

Pylera® (140 mg subcitrato de bismuto/125 mg metronidazol/125 mg clorhidrato de tetraciclina)

Fuente: IV Conferencia Española de Consenso sobre tratamiento de la infección de *Helicobacter pylori*, 2016, pp.697-721.

Realizado por: Atencia Aulestia, Carlos, 2020.

1.12.3. Medicamentos presentes en el CNMB para el tratamiento de *H. pylori*

Los medicamentos que se utilizan para la erradicación de *H. pylori* en el Ministerio de Salud Pública y dentro del Instituto Ecuatoriano del Seguro Social deben constar dentro del cuadro nacional de medicamentos básicos como se observa en la Tabla 4-1.

Tabla 4-1. Medicamentos para el tratamiento de infección por *H. pylori* en el CNMB

Tipo de Fármaco	Código	Fármaco	Forma Farmacéutica	Concentración
Inhibidor de Bomba de Protones	A02BC01	Omeprazol	Sólido oral	20 mg
			Sólido oral (polvo)	10 mg/5ml
Antibióticos	P01AB01	Metronidazol	Líquido oral	125 mg/5ml y 250 mg/5ml
			Sólido oral	250 mg y 500 mg
	J01CA04	Amoxicilina	Sólido oral	500 mg
			Sólido oral (polvo)	100 mg/mL
			Sólido oral (polvo)	250 mg/5mL
	J01FA09	Claritromicina	Sólido oral	500 mg
			Sólido oral (polvo)	125 mg/5ml y 250 mg/5ml
	J01MA12	Levofloxacina	Sólido oral	250 mg y 500 mg
J01AA002	Doxiciclina	Sólido oral	100 mg	
Compuesto con bismuto	No hay la existencia de este fármaco en el CNMB			

Fuente: CONASA, 2019, pp.15-75.

Realizado por: Atencia Aulestia, Carlos, 2020.

CAPÍTULO II

2. MARCO METODOLÓGICO

Se realizó una revisión sistemática acerca del análisis farmacoeconómico de los tratamientos utilizados para la erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia triple y cuádruple a nivel internacional. Utilizando artículos científicos publicados desde enero 2010 - agosto 2020, la búsqueda fue realizada en bases de datos libres, revistas científicas electrónicas, buscadores académicos y repositorios de organizaciones de gastroenterología .

2.1. Tipo de investigación

2.1.1. *Por el método de investigación*

Método de investigación cualitativa.

2.1.2. *Según el objetivo*

Aplicada

2.1.3. *Según el nivel de profundización*

Descriptiva, no experimental

2.2. Diseño de la investigación

2.2.1. *No experimental*

Debido a que no se manipulan variables, se registran los datos tal y como se reportan en los artículos científicos para ser analizados posteriormente.

2.2.2. Localización

La presente investigación se efectuó en la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo

2.2.3. Población y muestra

La población de estudio estuvo conformada por 467 artículos científicos buscados en el periodo de enero 2010 hasta agosto 2020 donde se mencionan datos farmacoeconómicos de tratamientos triple y cuádruple para *Helicobacter pylori*. El tamaño de la muestra corresponde a 25 artículos que fueron obtenidos posterior a la aplicación de los criterios de exclusión e inclusión detallados posteriormente.

2.3. Técnica de recolección de datos

2.3.1. Búsqueda

Se construyó la estrategia de búsqueda con la recopilación de conceptos en la base de datos de libre acceso de Medical Subject Headings (MeSH) como se muestra en la Tabla 1-2, que dispone de su propio tesoro, además se adicionó las conceptos claves identificadas en otros artículos seleccionados en una búsqueda previa . Se identificaron los siguientes conceptos claves relevantes con el tema de la revisión sistemática para la búsqueda en el tesoro de MeSH: “*Helicobacter pylori*”, “Costs and Cost analysis”, “Economics, Pharmaceutical”, “Drug therapy”, “Health Care Cost”, “Peptic Ulcers”, “Proton Pump Inhibitors”, “Anti-Bacterial Agents”, “Dyspepsias”, “Disease Eradication” y “Bismuth tripotassium dicitrate”,(Tabla 2-2). Para que el rastreo de los artículos científicos fuese sensible , los conceptos claves se introdujeron como texto libre, se agregó truncamiento en los conceptos claves y se incluyó los operadores booleanos “AND” y “OR” para concatenar información (Tabla 4-2), esto permitió buscar los conceptos desde lo más general hasta los términos más restringidos (frecuencia de explosión) en los capítulos y resúmenes indexados en las fuentes de información.

2.3.1.1. Tesoro MeSH

Los conceptos claves generales y específico (*Helicobacter pylori*) fueron identificados manualmente y en el Medical Subject Headings como se observa en la Tabla 1-2.

Tabla 1-2. Tesouro de búsqueda

Costs and Cost Analysis	Drug therapy	Economics, Pharmaceutical	Health care cost	Bismuth tripotassium dicitrate
Analyses, Cost-Benefit Analysis, Cost-Benefit Cost-Benefit Analyses Cost Benefit Analysis Analyses, Cost Benefit Analysis, Cost Benefit Cost Benefit Analyses Cost Effectiveness Effectiveness, Cost Cost-Benefit Data Cost Benefit Data Data, Cost-Benefit Cost-Utility Analysis Analyses, Cost-Utility Analysis, Cost-Utility Cost Utility Analysis Cost-Utility Analyses Economic Evaluation Economic Evaluations Evaluation, Economic Evaluations, Economic Marginal Analysis Analyses, Marginal Analysis, Marginal Marginal Analyses Cost Benefit Costs and Benefits Benefits and Costs Cost-Effectiveness Analysis Analysis, Cost-Effectiveness Cost Effectiveness Analysis	Therapy, Drug Drug Therapies Therapies, Drug Chemotherapy Chemotherapies Pharmacotherapy Pharmacotherapies Treatment Treatments	Pharmaceutical Economics Pharmacoeconomics Pharmacy Economics Economic, Pharmacy Economics, Pharmacy Pharmacy Economic	Cost, Health Care Costs, Health Care Health Care Cost Health Costs Cost, Health Costs, Health Health Cost Healthcare Costs Cost, Healthcare Costs, Healthcare Healthcare Cost Medical Care Costs Costs, Medical Care Cost, Medical Care Medical Care Cost Treatment Costs Cost, Treatment Costs, Treatment Treatment Cost	tripotassium- dicitrato bismuthate 20oloidal bismuth subcitrato bismuth subcitrato De-Nol Gastrodenol De-Noltab DeNol Ventrisol- polfa Bismofarma Sucrato bismuth citrato Bi-citrato Biselic Pylera
Peptic Ulcers	Proton Pump Inhibitors	Anti-Bacterial Agents	Dyspepsias	Disease Eradications
Peptic Ulcers Ulcer, Peptic Ulcers, Peptic Gastroduodenal Ulcer Gastroduodenal Ulcers Ulcer, Gastroduodenal Ulcers, Gastroduodenal Marginal Ulcer Marginal Ulcers Ulcer, Marginal Ulcers, Marginal	Inhibitors, Proton Pump	Agents, Anti-Bacterial Anti Bacterial Agents Antibacterial Agents Agents, Antibacterial Anti-Bacterial Compounds Anti Bacterial Compounds Compounds, Anti-Bacterial Bacteriocidal Agents Agents, Bacteriocidal Bacteriocides Anti-Mycobacterial Agents Agents, Anti-Mycobacterial Anti Mycobacterial Agents Antimycobacterial Agents Agents, Antimycobacterial Antibiotics Antibiotic	Dyspepsias Indigestion Indigestions	Disease Eradications Eradication, Disease Eradications, Disease Disease Elimination Disease Eliminations Elimination, Disease Eliminations, Disease

Elaborado por: Atencia Aulestia, Carlos, 2020.

2.3.1.2. Conceptos claves (Medical Subject Headings)

Se identificaron los conceptos claves más generales (Tabla 2-2), estos conceptos incluyen las variaciones de términos como plural o singular, sinónimos y raíz de la palabra.

Tabla 2-2. Conceptos claves

Título MeSH	Número de Árbol	Identificación única
Helicobacter pylori	B03.660.150.235.500.250.550	D016480
Costs and Cost Analysis	N03.219.151	D003365
Drug Therapy	E02.319	D004358
Economics, Pharmaceutical	N03.219.390	D017850
Bismuth tripotassium dicitrate	HS813P8QPX	C002791
Health Care Cost	N03.219.151.400	D017048
Peptic Ulcers	C06.405.469.275.800	D010437
Proton Pump Inhibitors	D27.505.519.389.848	D054328
Anti-Bacterial Agents	D27.505.954.122.085	D000900
Dyspepsias	C23.888.821.236	D004415
Disease Eradication	N06.850.275	D060740

Elaborado por: Atiencia Aulestia, Carlos, 2020.

2.3.1.3. Código de los conceptos Individual

Tabla 3-2. Concatenación de búsqueda individual

Concepto Clave (Titulo MeSH)	Tesaurus
Helicobacter pylori	"helicobacter pylori*[MeSH Terms] OR ("helicobacter"[All Fields] AND "pylori"[All Fields]) OR "helicobacter pylori"[All Fields]
Costs and Cost Analysis	"costs and cost analysis*[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]
Drug Therapy	"Drug therapy*[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields])
Pharmaceutical	"Economics, pharmaceutical" [MeSH Terms]
Health Care Cost	"Health care costs"[MeSH Terms] OR ("health"[All Fields] AND "care"[All Fields] AND "costs"[All Fields]) OR "health care costs"[All Fields] OR ("health"[All Fields] AND "care"[All Fields] AND "cost"[All Fields]) OR "health care cost"[All Fields]
Peptic Ulcers	"Peptic ulcer"[MeSH Terms] OR ("peptic"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "peptic ulcer"[All Fields] OR ("peptic"[All Fields] AND "ulcers"[All Fields]) OR "peptic ulcers"[All Fields]
Proton Pump Inhibitors	"Proton pump inhibitors*[Pharmacological Action] OR "proton pump inhibitors"[MeSH Terms] OR ("proton"[All Fields] AND "pump"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "proton pump inhibitors"[All Fields]

Bismuth tripotassium dicitrate	"Bismuth tripotassium dicitrate"[Supplementary Concept]
Anti-Bacterial Agents	"anti-bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti-bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-bacterial agents"[All Fields] OR ("anti"[All Fields] AND "bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-bacterial agents"[All Fields]
Dyspepsias	"dyspepsia"[MeSH Terms] OR "dyspepsia"[All Fields] OR "dyspepsias"[All Fields]
Disease Eradication	"Disease eradication"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "eradication"[All Fields]) OR "disease eradication"[All Fields]

Elaborado por: Atencia Aulestia, Carlos, 2020.

2.3.1.4. Búsqueda concatenada de conceptos claves

Tabla 4-2. Búsqueda por periodo

Motor de Búsqueda	Periodo	Número de artículos
("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND "Costs and Cost Analysis"[Mesh] AND "Drug Therapy"[Mesh]	2010-2020	14
"Costs and Cost Analysis"[Mesh] AND "Helicobacter pylori"[Mesh]	2010-2020	74
"Health Care Costs"[Mesh] AND "Helicobacter pylori"[Mesh]	2010-2020	21
("Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) AND "Helicobacter pylori"[Mesh] AND "Costs and Cost Analysis"[Mesh]	2010-2020	98
("Proton Pump Inhibitors"[Mesh]) AND "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] AND "Helicobacter pylori"[Mesh]	2010-2020	38
("Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) AND "Helicobacter pylori"[Mesh] AND "bismuth" [Supplementary Concept]	2010-2020	45
("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND "Bismuth"[Mesh] AND ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])	2010-2020	1
"Peptic Ulcer"[Mesh] AND "Costs and Cost Analysis"[Mesh]	2010-2020	53
("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND "Disease Eradication"[Mesh] AND "Costs and Cost Analysis"[Mesh]	2010-2020	2
"Dyspepsia"[Mesh] AND "Costs and Cost Analysis"[Mesh]	2010-2020	28
("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]	2010-2020	93

Elaborado por: Atencia Aulestia, Carlos, 2020.

2.3.2. Selección de estudios

Se utilizó los estándares PRISMA para disminuir el sesgo, dentro de esta hay tres fases:

2.3.2.1. Fase uno

Consistió en la eliminación de los estudios duplicados relacionados con el título y autor.

2.3.2.2. Fase dos

Consistió en la exclusión de los artículos del título y la revisión del resumen en cuanto a los siguientes criterios de exclusión:

- 1) Artículos que no se refieran a datos farmacoeconómico del tratamiento farmacológico triple y cuádruple de erradicación para *Helicobacter pylori*.
- 2) Los artículos que no se encuentren dentro de las fechas mencionadas.
- 3) Los artículos que no se relacionen con *Helicobacter pylori*.
- 4) Los artículos que no se encuentren en el idioma inglés o español.
- 5) Información publicada en documentos no científicos.
- 6) Artículos que se refieran a costos indirectos sobre la infección de *Helicobacter pylori*.
- 7) Enfermedad gastroduodenales sin relación con infección de *Helicobacter pylori*.
- 8) Sin relación con el tratamiento farmacológico administrados por vía oral y tiempo de administración.

2.3.2.3. Fase tres

Consistió en la selección de los artículos con los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Relación con datos farmacoeconómico de los tratamientos triples y cuádruples para la erradicación de *Helicobacter pylori*.
- 2) Artículos de estudios prospectivos aleatorizados, ensayos clínicos, estudios longitudinales, estudios retrospectivos y multicéntricos.
- 3) Confirmación de infección y erradicación de *Helicobacter pylori*.
- 4) Pacientes con edad superior a los 18 años.
- 5) Ensayos realizados en humanos.

2.3.3. Evaluación del riesgo de sesgo

Para la evaluación se utilizó los dominios Cochrane de riesgo de sesgo estándar: generación de secuencia, ocultación de asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos de resultados incompletos, informe selectivo de resultados y sesgo de intervención.

2.3.3.1. Generación de secuencia

Se consideró de bajo riesgo cuando los investigadores describen un componente aleatorio en el proceso de generación de secuencia y de alto riesgo cuando los investigadores describen un componente no aleatorio en el proceso.

2.3.3.2. Ocultación de asignación

Se consideró de bajo riesgo cuando los pacientes reclutados y los investigadores no pudieron prever la asignación y de alto riesgo cuando los pacientes e investigadores pudieron proveer las asignaciones.

2.3.3.3. Cegamiento de los participantes y del personal

Se consideró de bajo riesgo debido a que era poco probable que el resultado se vea afectado por la falta de cegamiento.

2.3.3.4. Cegamiento de la evaluación de resultados

Se consideró de bajo riesgo si se aseguró el cegamiento de la evaluación de los resultados, además, es poco probable que los resultados se vean afectados por la falta de cegamiento.

2.3.3.5. Datos de resultados incompletos

Se consideró de bajo riesgo si la deserción de los pacientes dentro de los estudios no superaba el 15%, cuando la falta de datos de los resultados tenía poca probabilidad de estar relacionados con el resultado final y cuando los resultados faltantes no influyen en el resultado clínico.

2.3.3.6. Informe selectivo de resultados

Se consideró de bajo riesgo cuando el estudio tiene todos los datos disponibles y todos los resultados preespecificados que son de interés y existe alto riesgo cuando no se informa los resultados primarios

preespecificados, cuando se utilizó una metodología distinta a la descrita para la obtención de los resultados y cuando no está disponible los resultados esperados.

2.3.3.7. Riesgo de intervención

Se consideró de bajo riesgo cuando se excluyeron de los estudios seleccionados a pacientes que recibieron uno o más regímenes de erradicación para *Helicobacter pylori* como mínimo en las últimas 4 semanas, medicamentos antiácidos, bloqueadores de los receptores H2, sales de bismuto, otros antibióticos u otros medicamentos que puedan influir en los resultados como mínimo en las 2 semanas anteriores al inicio del ensayo, de igual manera se excluyeron a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pacientes con daño hepático o insuficiencia renal, pacientes con alergias a los medicamentos relacionados con el régimen de erradicación, pacientes con otras enfermedades concomitantes graves, pacientes sometidos a cirugía, pacientes con trastornos gastrointestinales superiores, pacientes con linfoma gástrico MALT y pacientes con antecedentes de mala adherencia a los tratamientos. Se consideró de alto riesgo si se incluyeron pacientes con enfermedades concomitantes o estar tomando algún medicamento anteriormente mencionado.

2.3.4. Extracción de datos

Los artículos científicos seleccionados que se encuentran relacionados con el tema de este trabajo de investigación se obtuvieron aplicando la estrategia de búsqueda mencionada en los motores de la base de datos de National Library Medical, ScienceDirect y Cochrane Library que son fuentes validadas por organismos científicos de gastroenterología e indexan la mayor cantidad de revistas y repositorios de mayor impacto. Se realizó el filtrado de los artículos más relevantes aplicando la metodología PRISMA en el software Covidence, que permitió eliminar artículos duplicados y aplicar los criterios de exclusión e inclusión. Se extrajeron los siguientes datos: Título, país, diseño de estudio, guía de referencia, antecedentes de resistencia, número de participantes, edad media de los participantes, método de diagnóstico, detalle de la terapia farmacológica usada, régimen farmacológico, tiempo de administración, método de evaluación de la erradicación de la infección, efectividad del régimen, valor *p*, costo del tratamiento farmacológico individual en dólares americanos. Posteriormente se almacenaron en el software Microsoft Excel, se le asignó una letra a cada terapia individual, seguido de un número correspondiente al número de estudio.

Se calculó los costos de los tratamientos faltantes con la búsqueda individual de los precios de cada fármaco utilizado en los regímenes establecidos, para esto se consultó en listas de precios

gubernamentales, listas de precios de farmacias minoristas o precios publicados por distribuidores. Los precios obtenidos de los fármacos fueron del periodo de tiempo correspondiente al desarrollo del estudio, una vez obtenidos, al igual que los precios mencionados de los fármacos en cada estudio fueron convertidos a dólares americanos.

CAPÍTULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSION

3.1. Resultados PRISMA

Se recolectó un total de 467 artículos científicos indexados a las bases de datos de NLM (n=261), ScienceDirect (n=193) y Cochrane (n=13), esta información científica fue filtrada con la metodología PRISMA como se observa en la Figura 1-3. Los 467 artículos científicos se migraron hacia el software de Covidence para eliminar artículos duplicados (n=75) y aplicar los criterios de exclusión e inclusión, finalmente 25 artículos científicos fueron incluidos para esta revisión (Tabla 1-3). Cuatro artículos desarrollados en China, tres artículos desarrollados en Corea del Sur, Irán e India, dos artículos desarrollados en Italia y Japón, un artículo desarrollado en Estados Unidos, Grecia, México, Perú, Egipto, Myanmar, Taiwán y Túnez. Del total de artículos seleccionados (n=25), 18 estudios corresponden a estudios farmacoeconómicos relacionado con alternativas de terapia farmacológica para la erradicación de *Helicobacter pylori* y 7 a incrementos en los costos directos de las terapias farmacológicas como resultado secundario. En el total de alternativas (n=65), se reportaron 25 alternativas de terapia triple de primera línea 5 alternativas de terapia triple de segunda línea, 28 alternativas de terapia cuádruple de primera línea, 6 alternativas de terapia cuádruple de segunda línea y 1 alternativa de terapia cuádruple de tercera línea.

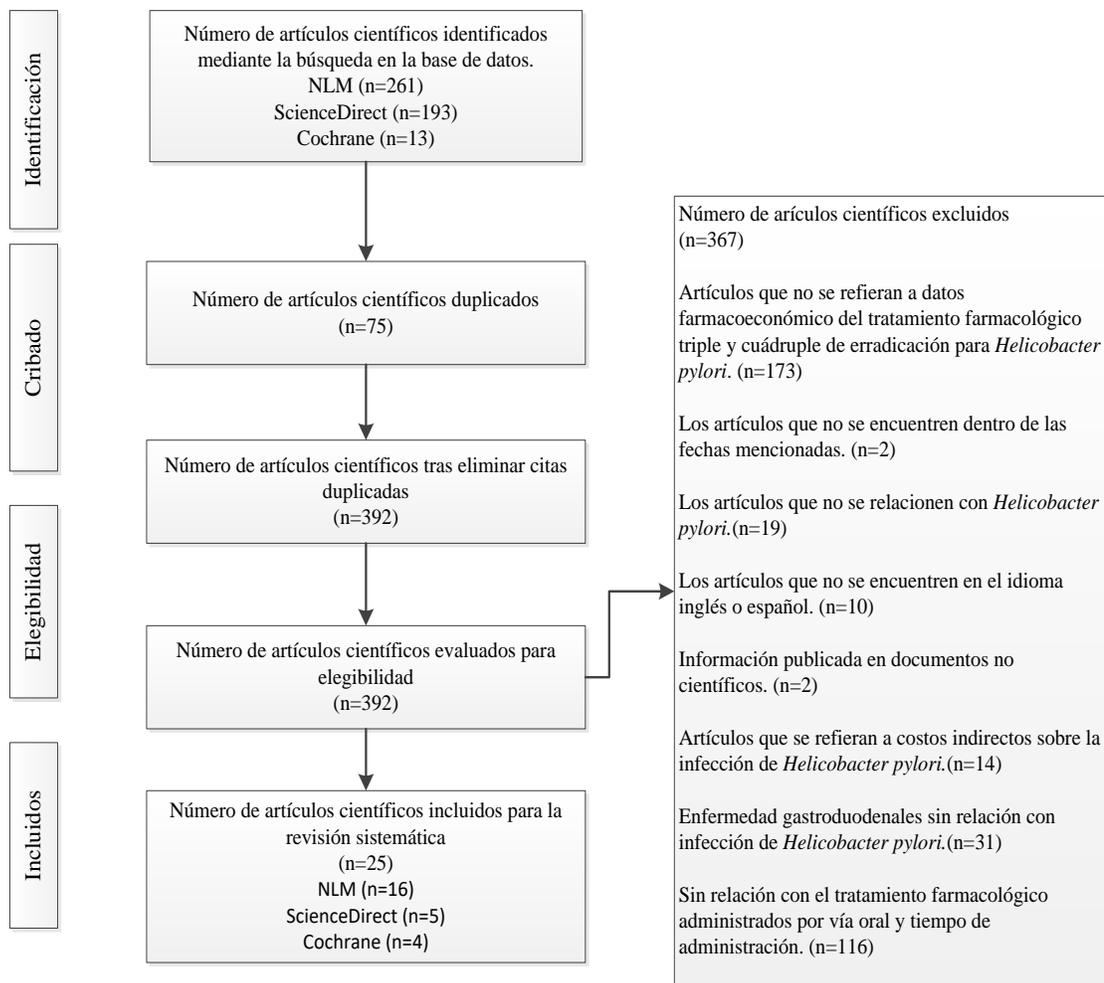


Figura 1-3. Diagrama de flujo que describe la metodología PRISMA para seleccionar los artículos científicos.

Realizado por: Atiencia Aulestia, Carlos, 2020.

Tabla 1-3: Artículos seleccionados para la revisión sistemática

Conceptos claves	Base de datos	Título de artículo	Año de Publicación	Revista	Cuartil
("Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) AND "Helicobacter pylori"[Mesh] AND Costs and Cost Analysis[Mesh]	NLM	"A placebo-controlled trial of 10-day bismuth-based quadruple therapy to eradicate <i>Helicobacter pylori</i> infection; a pilot study for the large Linqu County trial."	2010	European journal of gastroenterology & hepatology	Q2
("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND "Costs and Cost Analysis/economics"[Mesh] AND "Drug Therapy"[Mesh]	Cochrane	"Sequential metronidazole-furazolidone or clarithromycin-furazolidone compared to clarithromycin-based quadruple regimens for the eradication of <i>Helicobacter pylori</i> in peptic ulcer disease: a double-blind randomized controlled trial."	2010	Helicobacter	Q1
("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND "Costs and Cost Analysis/economics"[Mesh] AND "Drug Therapy"[Mesh]	NLM	"Sequential therapy versus standard triple drug therapy for eradication of <i>Helicobacter pylori</i> in patients with perforated duodenal ulcer following simple closure."	2011	Scandinavian journal of gastroenterology	Q2
("Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) AND "Helicobacter pylori"[Mesh] AND "bismuth" [Supplementary Concept]	NLM	"Pilot study: sequential therapy in erradicating <i>Helicobacter pylori</i> in the Cayetano Heredia Hospital"	2011	Revista de gastroenterología del Perú : órgano oficial de la Sociedad de Gastroenterología del Perú	Q4
("Anti-Bacterial Agents") AND "Helicobacter pylori" AND Costs and Cost Analysis	ScienceDirect	"Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of <i>Helicobacter pylori</i> infection."	2012	Gastroenterology	Q1
"Helicobacter pylori" AND "Economics, Pharmaceutical"	ScienceDirect	"Determination of efficacy, adverse drug reactions and cost effectiveness of three triple drug regimens for the treatment of <i>Helicobacter pylori</i> infected acid peptic disease patients"	2012	Asian Pacific Journal of Tropical Disease	Q3
("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND "Disease Eradication"[Mesh] AND "Costs and Cost Analysis"[Mesh]	NLM	"Clarithromycin versus metronidazole in first-line <i>Helicobacter pylori</i> eradication. Prospective randomized study of 85 Tunisian adults."	2012	La Tunisie medicale	Q4
("Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) AND "Helicobacter pylori"[Mesh] AND Costs and Cost Analysis[Mesh]	NLM	"Comparison of azithromycin and clarithromycin triple therapy regimens for <i>Helicobacter pylori</i> eradication in hemodialysis patients."	2012	Nephro-urology monthly	Q3
("Peptic Ulcer"[Mesh]) AND "Costs and Cost Analysis"[Mesh]	NLM	"Low dose furazolidone for eradication of <i>Helicobacter pylori</i> instead of clarithromycin: a clinical trial."	2014	Global journal of health science	Q3
("Proton Pump Inhibitors"[Mesh]) AND "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] AND "Helicobacter pylori"[Mesh]	Cochrane	"Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for <i>Helicobacter pylori</i> eradication: a prospective randomized study."	2014	Journal of medical microbiology	Q1
("Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) AND "Helicobacter pylori"[Mesh] AND Costs and Cost Analysis[Mesh]	NLM	"A Randomized Controlled Study Comparing Reverse Hybrid Therapy and Standard Triple Therapy for <i>Helicobacter pylori</i> Infection."	2015	Medicine	Q2
("Helicobacter pylori") AND "Disease Eradication") AND "Costs and Cost Analysis"	ScienceDirect	"Comparison of the efficacy of culture-based tailored therapy for <i>Helicobacter pylori</i> eradication with that of the traditional second-line rescue therapy in Korean patients: a prospective single tertiary center study."	2016	Scandinavian journal of gastroenterology	Q2

("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]	NLM	"Analysis of the cost-effectiveness of using vonoprazan-amoxicillin-clarithromycin triple therapy for first-line <i>Helicobacter pylori</i> eradication."	2017	Scandinavian journal of gastroenterology	Q2
("Helicobacter pylori") AND "Costs and Cost Analysis") AND "Drug Therapy"	ScienceDirect	"Equivalent Efficacies of Reverse Hybrid and Bismuth Quadruple Therapies in Eradication of <i>Helicobacter pylori</i> Infection in a Randomized Controlled Trial"	2018	Clinical Gastroenterology and Hepatology	Q1
("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]	NLM	"Comparison of efficacy and pharmacoeconomics of two <i>Helicobacter pylori</i> eradication regimens in peptic ulcer disease."	2018	Perspectives in clinical research	Q2
("Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) AND "Helicobacter pylori"[Mesh] AND Costs and Cost Analysis[Mesh]	NLM	"An Economic Modeling Study of <i>Helicobacter pylori</i> Eradication: Comparison of Dual Priming Oligonucleotide-Based Multiplex Polymerase Chain Reaction and Empirical Treatment."	2018	Gut and liver	Q2
("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND "Costs and Cost Analysis"[Mesh]) AND "Drug Therapy"[Mesh]	NLM	"Cost-effectiveness of a tailored <i>Helicobacter pylori</i> eradication strategy based on the presence of a 23S ribosomal RNA point mutation that causes clarithromycin resistance in Korean patients"	2019	Journal of Gastroenterology and Hepatology	Q1
("Proton Pump Inhibitors"[Mesh]) AND "Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) AND "Helicobacter pylori"[Mesh]	ScienceDirect	" <i>Helicobacter pylori</i> eradication in Mexico with a levofloxacin-based scheme versus standard triple therapy: Results from an open-label, randomized, noninferiority phase IIIb trial"	2019	Revista de Gastroenterología de México	Q3
("Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) AND "Helicobacter pylori"[Mesh] AND Costs and Cost Analysis[Mesh]	Cochrane	"Comparison the cost-efficacy of furazolidone-based versus clarithromycin-based quadruple therapy in initial treatment of <i>Helicobacter pylori</i> infection in a variable clarithromycin drug-resistant region, a single-center, prospective, randomized, open-labe"	2019	Medicine	Q2
("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]	NLM	"Cost-effectiveness analysis and effectiveness of pharmacist-managed outpatient clinics in <i>Helicobacter pylori</i> eradication therapy."	2019	International journal of clinical practice	Q2
("Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) AND "Helicobacter pylori"[Mesh] AND Costs and Cost Analysis[Mesh]	Cochrane	"Half-dose clarithromycin-containing bismuth quadruple therapy is effective and economical in treating <i>Helicobacter pylori</i> infection: A single-center, open-label, randomized trial."	2019	Helicobacter	Q1
("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]	NLM	"Efficacy and Cost-effectiveness Comparison of 10-Day, 14-Day Sequential Versus 14-Day Triple Therapies for Treating <i>Helicobacter pylori</i> Infection in Egyptian Patients."	2020	Journal of clinical gastroenterology	Q2
("Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) AND "Helicobacter pylori"[Mesh] AND Costs and Cost Analysis[Mesh]	NLM	" <i>Helicobacter pylori</i> eradication regimens in an antibiotic high-resistance European area: A cost-effectiveness analysis."	2020	Helicobacter	Q1
("Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) AND "Helicobacter pylori"[Mesh] AND Costs and Cost Analysis[Mesh]	NLM	"Sequential <i>Helicobacter pylori</i> eradication therapy in Myanmar; a randomized clinical trial of efficacy and tolerability."	2020	Journal of gastroenterology and hepatology	Q1
("Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) AND "Helicobacter pylori"[Mesh] AND "bismuth" [Supplementary Concept]	NLM	"Susceptibility-guided quadruple therapy is not superior to medication history-guided therapy for the rescue treatment of <i>Helicobacter pylori</i> infection: A randomized controlled trial."	2020	Journal of digestive diseases	Q2

Realizado por: Atencia Aulestia, Carlos, 2020.

3.1.1. Evaluación de riesgo de sesgo

El 20% (n=5) de los artículos presentaron un alto riesgo de sesgo en la generación de secuencia y ocultamiento de asignación. El cegamiento de los participantes y de los evaluadores de los resultados no representaron un riesgo, los datos fueron completos sin generar sesgos. El 12% (n=3) de los artículos presentaron alto riesgo en el dominio de informe selectivo y un 4% (n=1) supuso riesgo de intervención. En general los artículos seleccionados disponen de información relevante para este estudio y de bajo riesgo de sesgo como se observa en la Gráfica 1-3.

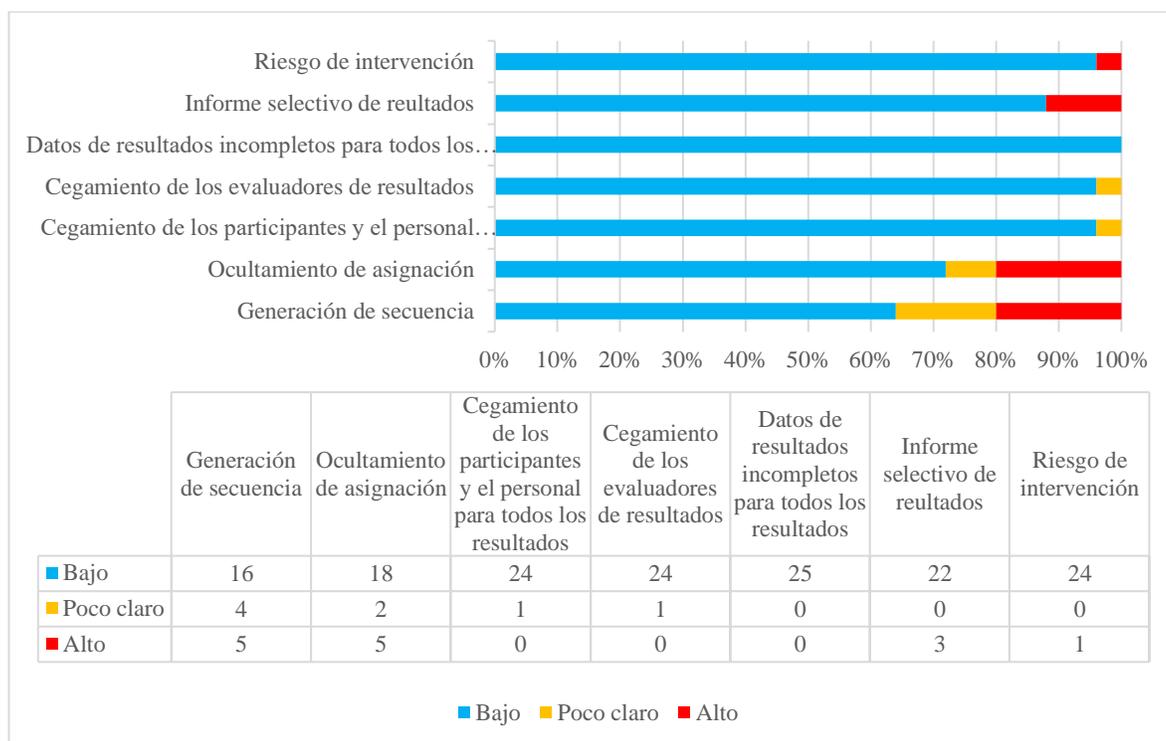


Gráfico 1-3. Evaluación de sesgo

Realizado por: Atencia Aulestia, Carlos, 2020.

La evaluación del riesgo de sesgo nos permitió interpretar los resultados obtenidos y verificar si la evidencia científica es sólida. Los artículos calificados con bajo riesgo demostraron el cuidado del diseño de cada ensayo científico cumpliendo con estándares para la evaluación del riesgo de sesgo. Este procedimiento es importante para representar la transparencia de la información (Viswanathan, et al., 2018 pp.26-34).

3.1.2. Datos farmacoeconómicos

3.1.2.1. Alternativas farmacológicas

En China se identificaron siete alternativas de terapias farmacológicas cuádruples, de estas, cinco regímenes cuádruples de primera línea y dos regímenes cuádruples de segunda línea, todas concomitantes con una duración de 10 a 14 días, las terapias de primera línea presentaron una efectividad de 83.3 a 93.3% mientras que las terapias de segunda línea presentaron una efectividad de 81.8 – 84% (Tabla 2-3). Para determinadas poblaciones en distintas regiones de China existen antecedentes de resistencia antimicrobiana para *Helicobacter pylori* para la claritromicina 15 – 66.46%, metronidazol 15 – 98.17%, levofloxacin 20 – 51.22% y furazolidona 5% (Lu, et al., 2019; Ma, et al., 2010; Ji, et al., 2020; Yi, et al., 2019) .

En Corea del Sur se identificaron once alternativas farmacológicas, tres terapias triples de primera línea, una terapias triples de segunda línea, dos cuádruple de primera línea ,cinco cuádruple de segunda línea, concomitantes y administradas de 7 a 14 días, las alternativas farmacológicas de primera línea presentaron una efectividad de 73.9 a 98.4% ,las alternativas farmacológicas de segunda línea presentaron una efectividad del 72.4 al 100% (Tabla 2-3). Se ha identificado en determinadas poblaciones la resistencia antimicrobiana de *Helicobacter pylori* para los siguientes antibióticos: claritromicina es de 37 a 67.5% (Kwon, et al., 2016, pp. 270-276; Gweon, et al., 2018, pp.648-654), metronidazol de >52.5% (Kwon, et al., 2016, pp.270-276) y moxifloxacino >55% (Cho, et al., 2019, pp700-706).

En Irán se identificaron siete alternativas farmacológicas de primera línea, cinco terapias triples concomitantes y dos terapias cuádruples secuenciales, administradas por un tiempo de 10 a 14 días. En cuanto a la efectividad para las terapias triple fue de 57.6 a 90.5% y para las terapias cuádruples fue de 88.7 a 91.3% (Tabla 2-3). Las poblaciones estudiadas presentaban antecedentes de resistencia para *Helicobacter pylori* a: claritromicina de 10 a 17.5% (Jalalzadeh, et al., 2012, pp.571-577; Hajaghamohammadi, et al., 2015 pp.235-239), metronidazol <34% (Hajaghamohammadi, et al., 2015, pp.235-239), levofloxacin <34.9% y furazolidona <4.5% (Riahezadeh, et al., 2010, pp.497-504).

En India se identificaron siete alternativas farmacológicas de primera línea, siete terapias triples concomitantes a excepción de B24 donde su administración era secuencial (Tabla 2-3), se midió el tiempo necesario para alcanzar el 100% de efectividad con las alternativas A14 (20 días) y B14 (30 días). Para las cinco alternativas restantes el tiempo de administración fue de 7 a 10 días con una efectividad de 72.7 a 96.7%. En la población estudiada existen antecedentes de resistencia para *Helicobacter pylori* a: claritromicina >15% y nitroimidazoles >15% (Kwon, et al., 2016 pp.270-276; Ghosh, et al., 2012, pp.S783-S789; Valooran, et al., 2011, pp.1045-1050).

En Italia se identificaron seis alternativas farmacológicas de primera línea, todas de ellas son terapias cuádruples, su administración difieren de 5 a 14 días en tres de tipo concomitante, dos de tipo secuencial y una híbrida (Tabla 2-3). La efectividad para las terapias concomitantes es superior al 85%, en las terapias secuenciales es superior al 94% y en la terapia híbrida fue de 95.7%. La resistencia a los antibióticos de *Helicobacter pylori* en la población estudiada fue: claritromicina de 20.2%, Levofloxacina 7.9 a 22.1%, Metronidazol 23.6% (Federico, et al., 2012, pp.55-61.e1; De Francesco, et al., 2014, pp.748-752).

En Japón se identificaron seis alternativas farmacológicas, cuatro terapias triples concomitante de primera línea y dos terapias cuádruples concomitantes de segunda línea, con una duración de siete días. La efectividad de las terapias de primera línea fue de 75.2% a 95.5% y para la terapia de segunda línea fue de 80 a 85.7%. En Japón existen antecedentes de resistencia de *Helicobacter pylori* a: claritromicina >15% y metronidazol >15% (Seko, et al., 2019; Kajihara, et al., 2017, pp.238-241).

En Estados Unidos se identificaron dos alternativas farmacológicas cuádruples de primera línea, una con administración híbrida y una concomitante, con un tiempo de administración de 14 días. La efectividad de ambas terapias fue de 96.6% y 96% respectivamente, no hubo significancia ($p>0.05$). Para la población estudiada existía antecedentes de resistencia a claritromicina de 13.8% y metronidazol de 28.7% (Hsu, et al., 2018, pp.1427-1433). En Grecia se identificaron cinco alternativas farmacológicas cuádruples de primera línea, dos de tipo concomitante, dos secuenciales y una híbrida, administradas en un tiempo de 10 a 14 días. La efectividad de las terapias concomitantes superó el 90%, mientras que terapias secuenciales no superaron el 82.2% y la terapia híbrida superó el 90.2%. Los antecedentes existentes de resistencia a los antibióticos por *Helicobacter pylori* fueron: claritromicina <26.5% y claritromicina + metronidazol <9% (Papaefthymiou, et al., 2020, pp.1-9).

En México se identificaron dos alternativas farmacológicas triples de primera línea, ambas administradas en un periodo de 10 días. Ninguna de las dos alternativas superó el 63% de efectividad. La resistencia antimicrobiana reportada en la población estudiada era a la claritromicina <28.2% (Ladrón-de-Guevara, et al., 2019, pp.274-283). En Perú se identificó únicamente una alternativa farmacológica cuádruple secuencial de primera línea, con un periodo de administración de 10 días. La efectividad fue del 73% y los antecedentes de resistencia antimicrobiana de *Helicobacter pylori* a claritromicina y metronidazol fue 27% y 52% respectivamente (Zegarra Chang, et al., 2011, pp.21-25).

En Egipto se identificaron tres alternativas farmacológicas de primera línea, una triple concomitante y dos cuádruples secuenciales, administradas por un periodo de tiempo de 14, 10 y 12 días respectivamente. La efectividad en la terapia concomitante no supera el 63% mientras que las terapias secuenciales tienen una efectividad superior al 90%. La población estudiada presenta un antecedente de resistencia a claritromicina de 71% (Farhoud, et al., 2020, pp.806-812). En Myanmar se identificaron

cuatro alternativas farmacológicas, dos terapias cuádruples de primera línea administradas de forma concomitante y secuencial, una terapia triple de segunda línea secuencial y una terapia de tercera línea concomitante, con una administración de 10 a 14 días. La efectividad para las terapias de primera línea fue de 93% y 95% respectivamente, mientras que la efectividad para la terapia de segunda y tercera línea no se reportaron. Existen antecedentes de resistencia de *Helicobacter pylori* a claritromicina <13% y metronidazol <54% (Myint, et al., 2020, pp.617-623).

En Túnez se identificaron 2 alternativas farmacológicas triples concomitante de primera línea, administradas en un periodo de 7 días. La efectividad para ambas terapias no superó el 70%. Los antecedentes existentes de resistencia de *Helicobacter pylori* a claritromicina y metronidazol fue de 14.6% y 56.8% respectivamente (Loghmari, et al., 2012, pp.31-35). En Taiwán se identificaron 2 alternativas farmacológicas de primera línea, una cuádruple híbrida de 12 días y una triple concomitante de 12 días. La efectividad fue de 95.7% y 88.3% respectivamente, la resistencia antimicrobiana reportada para la población de estudio fue de claritromicina 20% y quinolonas 10% (Hsu, et al., 2015, pp.1-7).

Tabla 2-3: Alternativas farmacológicas

Título	País	Diseño de estudio	Guía	Antecedente de resistencia	Método de diagnóstico	Detalle de terapia				Régimen farmacológico	Tiempo de administración	Método de evaluación	Efectividad (%) (IC:95%)	Valor p (IC:95%)
						Grupo	Asignación	Terapia	Concomitante					
“Low Dose Furazolidone for Eradication of H- pylori Instead of Clarithromycin: A Clinical Trial.”	Irán	Ensayo clínico aleatorizado	N/A	Claritromicina 17,5%; Levofloxacina 34,9%; Metronidazol 34%	Endoscopia digestiva alta/histológico/ Prueba de ureasa/Cultivo	Grupo 01	A1	TT/Primera Línea	Concomitante	Claritromicina 500 mg VO, BID; Amoxicilina 500 mg, BID; Omeprazol 20 mg VO, BID	14 días	UBT (Urea breath test)	57,6%	p<0,05
						Grupo 02	B1	TT/Primera Línea	Concomitante	Furazolidona 100 mg VO, BID; Amoxicilina 500 mg, BID; Omeprazol 20 mg VO, BID	14 días	UBT (Urea breath test)	78,8%	
“Equivalent Efficacies of Reverse Hybrid and Bismuth Quadruple Therapies in Eradication of Helicobacter pylori Infection in a Randomized Controlled Trial.”	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	The American college of gastroenterology Guideline on the management of Helicobacter pylori infection	Claritromicina 13,8%; Metronidazol 28,7%	Endoscopia digestiva alta/histológico/ Prueba de ureasa/Cultivo	Grupo 01	A2	TC/Primera Línea	Híbrida	Pantoprazol 40 mg VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g VO, BID;; Metronidazol 500 mg, VO, BID	PA40 + AM1: 14 días/ CL500 + ME500: primeros 5 días	Endoscopia digestiva alta (histológico)/ Prueba de ureasa/Cultivo	96,6%	p>0,05
						Grupo 02	B2	TC/Primera Línea	Concomitante	Pantoprazol 40 mg, VO, BID; Dicitrato Bismuto Tripotásico 300mg, VOD, QID; Tetraciclina 500 mg, VOD, QID; Metronid	14 días		96,0%	

										azol 250mg, VOD, QID.				
<p>“Helicobacter pylori eradication regimens in an antibiotic high-resistance European area: A cost-effectiveness analysis.”</p>	Grecia	<p>Estudio multicéntrico prospectivo (Análisis de costo efectividad)</p>	<p>The American college of gastroenterology Guideline on the management of Helicobacter pylori infection</p>	<p>Claritromicina 26,5%; Claritromicina + Metronidazol <9%</p>	<p>Endoscopia digestiva alta/histológico/ Prueba de ureasa/Prueba CLO</p>	Grupo 1	A3	TC/Primera Línea	Concomitante	Amoxicilina 1g, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID; Pantoprazol 40 mg, VO, BID.	10 días	13C-Urea	90,6%	N/A
						Grupo 2	B3	TC/Primera Línea	Concomitante	Amoxicilina 1g, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID; Esomeprazol 40mg, VO, BID.	10 días		93,4%	
						Grupo 3	C3	TC/Primera Línea	Secuencia 1	Amoxicilina 1g, VO, BID; Pantoprazol 40 mg, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID	AM1 + PA40: 5 Días/ CL500+ ME500+ PA40: 5 Días		78,1%	
						Grupo 4	D3	TC/Primera Línea	Secuencia 1	Amoxicilina 1g, VO, BID; Esomeprazol 40 mg, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID;	AM1 + EN40: 5 Días/ CL500+ ME500+ EN40: 5 Días		82,8%	

										Metronidazol 500 mg, VO, BID				
						Grup o 5	E3	TC/Prim era Línea	Hibrida	Amoxicilina 1g, VO, BID; Pantoprazol 40 mg, VO, BID; Clarithromicin a 500 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID	AM1 + PA40; 7 Días/ CL500 + ME500+ PA40: 7 Días		90,2%	
“Efficacy and Cost-effectiveness Comparison of 10-Day, 14-Day Sequential Versus 14-Day Triple Therapies for Treating Helicobacter pylori Infection in Egyptian Patients.”	Egipto	Estudio prospectivo aleatorizado	The American college of gastroenterology Guideline on the management of Helicobacter pylori infection	Clarithromicina 71%	13C-Urea	Grup o 1	A4	TT/Prim era Línea	Concomit ante	Lansoprazol 30 mg, VO, BID; Clarithromicin a 500 mg, VO, BID; Amoxicilina 1g, VO, BID.	14 días	14C-Urea	63,3%	p<0,05
						Grup o 2	B4	TC/Prim era Línea	Secuencia 1	Lansoprazol 30 mg, VO, BID; Clarithromicin a 500 mg, VO, BID; Amoxicilina 1g, VO, BID; Tinidazol 500mg, VO, BID.	LA30 + AM1: 5 primeros días/LA30 + CL500 + TI500: siguientes 5 días	14C-Urea	90,0%	
						Grup o 3	C4	TC/Prim era Línea	Secuencia 1	Lansoprazol 30 mg, VO, BID; Clarithromicin a 500 mg, VO, BID; Amoxicilina 1g, VO, BID; Tinidazol 500mg, VO, BID.	LA30 + AM1: 7 primeros días/LA30 + CL500 + TI500: siguientes 7 días	14C-Urea	96,7%	

<p>“Determination of efficacy, adverse drug reactions and cost effectiveness of three triple drug regimens for the treatment of Helicobacter pylori infected acid peptic disease patients.”</p>	India	Estudio longitudinal multicéntrico	N/A	Claritromicina y Nitroimidazoles >15%	PCR (gen CagT, ARNr16s), muestra de saliva	Grupo 1	A5	TT/Primera Línea	Concomitante	Claritromicina 250 mg, VO, BID; Metronidazol 500mg, VO, BID; Omeprazol 40 mg, VO, BID*.	7 días	PCR (gen CagT, ARNr16s), muestra de saliva	72,7%	p<0,05
						Grupo 2	B5	TT/Primera Línea	Concomitante	Claritromicina 250 mg, VO, BID*; Amoxicilina 1 g, VO, BID*; Omeprazol 40 mg, VO, BID*.	7 días		87,5%	
						Grupo 3	C5	TT/Primera Línea	Concomitante	Lansoprazol 30 mg, VO, BID*; Tinidazol 500 mg, VO, BID*; Claritromicina 250 mg, VO, BID*.	7 días		96,7%	
<p>“Cost - effectiveness analysis and effectiveness of pharmacist - managed outpatient clinics in Helicobacter pylori eradication therapy.”</p>	Japón	Ensayo clínico	Japan Helicobacter Society Guidelines	N/A	13C-Urea	Grupo 1	A6	TT/Primera Línea	Concomitante	Amoxicilina 750 mg, VO, BID; Claritromicina 400 mg, VO, BID; Lansoprazol 30 mg, VO, BID.	7 días	13C-Urea	75,2%	p<0,05
						Grupo 2	B6	TT/Primera Línea	Concomitante	Amoxicilina 750 mg, VO, BID; Claritromicina 400 mg, VO, BID; Vonoprazan 30 mg, VO, BID.	7 días		87,8%	
						Grupo 1	C6	TT/Segunda Línea	Concomitante	Amoxicilina 750 mg, VO, BID; Metronidazol 250 mg,	7 días		80,0%	

										VO, BID; Lansoprazol 30 mg, VO, BID.				
						Grupo 2	D6	TT/Segunda Línea	Concomitante	Amoxicilina 750 mg, VO, BID; Metronidazol 250 mg, VO, BID; Vonoprazan 30 mg, VO, BID.	7 días		85,7%	
“ Helicobacter pylori eradication in Mexico with a levofloxacin-based scheme versus standard triple therapy: Results from an open-label, randomized, noninferiority phase IIIb trial. ”	México	Ensayo clínico	N/A	Clarithromicina 28,2%	Biopsia endoscópica	Grupo 1	A7	TT/Primera Línea	Concomitante	Clarithromicina 500 mg, VO, BID; Lansoprazol 30 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID.	10 días	13C-Urea	59,0%	p>0,05
						Grupo 2	B7	TT/Primera Línea	Concomitante	Levofloxacina 500 mg, VO, BID; Pantoprazol 80 mg, VO, QD; Azitromicina 1 g, VO, BID.	10 días		63,0%	
“ Clarithromycin versus metronidazole in first-line Helicobacter pylori eradication. Prospective randomized study of 85 Tunisian adults. ”	Túnez	Ensayo clínico	The American college of gastroenterology Guideline on the management of Helicobacter pylori infection	Metronidazol 56,8%, Clarithromicina 14,6%	Biopsia endoscópica/Prueba de ureasa	Grupo 1	A8	TT/Primera Línea	Concomitante	Clarithromicina 500 mg, VO, BID; Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID.	7 días	Biopsia	69,9%	p<0,05
						Grupo 2	B8	TT/Primera Línea	Concomitante	Amoxicilina 1 g, VO, BID; Omeprazol 20 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID.	7 días		48,7%	

<p>“Comparison of the efficacy of culture-based tailored therapy for <i>Helicobacter pylori</i> eradication with that of the traditional second-line rescue therapy in Korean patients: a prospective single tertiary center study.”</p>	Corea del Sur	Ensayo clínico	N/A	Clarithromicina 67,5%, Metronidazol 52,5%, Moxifloxacino 55%	13C-Urea, prueba de ureasa, cultivo.	Grupo 1	A9	TC/Segunda Línea	Concomitante	Esomeprazol 40 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID; Tetraciclina 500 mg, VO, BID; Dicitrato Bismuto Tripotásico 300mg, VO, QID	14 días	13C-Urea, prueba de ureasa, cultivo.	79,8%	p>0,05
						Grupo 2	B9	TT/Segunda Línea	Concomitante	Moxifloxacino 400mg, VO, QD; Esomeprazol 40 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID.	14 días		72,4%	
<p>“An Economic Modeling Study of <i>Helicobacter pylori</i> Eradication: Comparison of Dual Priming Oligonucleotide-Based Multiplex Polymerase Chain Reaction and Empirical Treatment.”</p>	Corea del Sur	Estudio de cohorte	N/A	Clarithromicina 37,4%	13C-Urea, prueba de ureasa, DPO-PCR.	Grupo 1	A10	TT/Primera Línea	Concomitante	Clarithromicina 500 mg, VO, BID; Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID.	7 días	13C-Urea	98,4%	p<0,05
						Grupo 2	B10	TC/Primera Línea	Concomitante	Esomeprazol 40 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID; Tetraciclina 500 mg, VO, BID; Dicitrato Bismuto Tripotásico 300mg, VO, QID	7 días		84,7%	
						Grupo 3	C10	TT/Primera Línea	Concomitante	Metronidazol 500 mg, VO, BID; Omeprazol 20	7 días		73,9%	

									mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID.					
						Grup o 4	D1 0	TC/Segu nda Línea	Concomit ante	Esomeprazol 40 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID; Tetraciclina 500 mg , VO, BID; Dicitrato Bismuto Tripotásico 300mg, VO, QID	14 días		100,0%	p>0,05
						Grup o 5	E1 0	TT/Segu nda Línea	Concomit ante	Metronidazol 500 mg, VO, BID; Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID.	14 días		66,7%	
						Grup o 6	F1 0	TC/Segu nda Línea	Concomit ante	Esomeprazol 40 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID; Tetraciclina 500 mg , VO, BID; Dicitrato Bismuto Tripotásico 300mg, VO, QID	14 días		100,0%	
“Comparison the cost- efficacy of furazolidone based versus clarithromycin -based quadruple	China	Ensayo clínico prospecti vo	Guía Nacional de Salud China	Claritromicina 20%-50%, Metronidazol 40%, Levofloxacina 20%, Furazolidona 5%	Histológico, 13C-Urea	Grup o 1	A1 1	TC/Prim era Línea	Concomit ante	Furazolidona 100 mg, VO, BID; Esomeprazol 20 mg, VO, BID; Citrato Bismuto Tripotásico	14 días	13C-urea	93,3%	p>0,05

therapy in initial treatment of Helicobacter pylori infection in a variable clarithromycin drug resistant region, a single-center, prospective, randomized, open-label study.”						Grupo 2	B11	TC/Primera Línea	Concomitante	220 mg, VO, BID, Amoxicilina 1 g, VO, BID.	14 días	87,9%		
						Grupo 1	A12	TT/Primera Línea	Concomitante	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 500 mg, VO, BID; Claritromicina 250 mg, VO, BID.				
“Comparison of Azithromycin and Clarithromycin Triple Therapy Regimens for helicobacter Pylori Eradication in hemodialysis Patients.”	Irán	Ensayo clínico	The American college of gastroenterology Guideline on the management of Helicobacter pylori infection	Claritromicina 10%	ELISA, 13C-Urea, Ag en heces	Grupo 2	B12	TT/Primera Línea	Concomitante	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 500 mg, VO, BID; Claritromicina 250 mg, VO, BID.	14 días	85,0%	13C-Urea, Ag en heces	p>0,05
						Grupo 1	A12	TT/Primera Línea	Concomitante	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 500 mg, VO, BID; Azitromicina 250 mg, VO, BID.				
“Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for Helicobacter pylori eradication: a prospective	Italia	Estudio prospectivo aleatorizado	Cervia II Working Group Report 2006	Levofloxacina 22,1%	Biopsia gástrica, Prueba rápida de ureasa	Grupo 1	A13	TC/Primera Línea	Secuencia 1	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Metronidazol 500mg, VO, BID.	OM20 + AM1: 5días/OM20 + CL500 + TI500:5 días	13C-Urea	94,5%	p>0,05

randomized study.”						Grupo 2	B13	TC/Primera Línea	Concomitante	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Metronidazol 500mg, VO, BID.	5 días		85,1%	
						Grupo 3	C13	TC/Primera Línea	Concomitante	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Metronidazol 500mg, VO, BID.	14 días		95,0%	
						Grupo 4	D13	TC/Primera Línea	Híbrida	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Metronidazol 500mg, VO, BID.	OM20 + AM1: 7 días/OM20 + AM1 + CL500 + TI500:7 días		95,7%	
“Comparison of efficacy and pharmacoeconomics of two Helicobacter pylori eradication regimens in peptic ulcer disease.”	India	Estudio prospectivo observacional	The American college of gastroenterology Guideline on the management of Helicobacter pylori infection	Claritromicina >15%, Metronidazol >15%	Prueba de ureasa	Grupo 1	A14	TT/Primera Línea	Concomitante	Pantoprazol 40 mg, VO, BID; Amoxicilina 750 mg, VO, BID; Claritromicina, VO, BID.	20 días	Endoscopia digestiva alta (histológico)/Prueba de ureasa	100,0%	p>0,05
						Grupo 2	B14	TT/Primera Línea	Concomitante	Rabeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 625 mg, VO, BID; Metronidazol 200 mg, VO, BID.	30 días		100,0%	

<p>“Half-dose clarithromycin-containing bismuth quadruple therapy is effective and economical in treating Helicobacter pylori infection: A single-center, open-label, randomized trial.”</p>	China	Ensayo clínico aleatorizado	The American college of gastroenterology Guideline on the management of Helicobacter pylori infection	Clarithromicina <40%	Prueba de ureasa/13C-Urea	Grupo 1	A15	TC/Primera Línea	Concomitante	Esomeprazol 20 mg, VO, BID; Claritromicina 250 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Dicitrato Bismuto Tripotásico 600 mg, VO, QID	14 días	13C-Urea	91,0%	p>0,05
						Grupo 2	B15	TC/Primera Línea	Concomitante	Esomeprazol 20 mg, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Dicitrato Bismuto Tripotásico 600 mg, VO, QID	14 días		91,9%	
<p>“Estudio Piloto: Terapia Secuencial en la Erradicación del Helicobacter Pylori en el Hospital Cayetano Heredi.”</p>	Perú	Estudio prospectivo observacional	N/A	Clarithromicina 27%, Metronidazol 52%	Histopatológico	Grupo 1	A16	TC/Primera Línea	Secuencial	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Tinidazol 500 mg, VO, BID.	OM20 + AM1:5 días/OM20 + CL500 + TI500: 5 días	13C-Urea	73,0%	N/A
<p>“Analysis of the cost-effectiveness of using vonoprazan-amoxicillin-clarithromycin triple therapy for first-line</p>	Japón	Estudio retrospectivo	Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection	Clarithromicina >15%, Metronidazol >15%	Endoscopia gástrica alta, Prueba rápida de ureasa	Grupo 1	A17	TT/Primera Línea	Concomitante	Vonoprazan 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 750 mg, VO, BID; Claritromicina 200 mg, VO, BID.	7 días	13C-Urea	95,5%	p<0,05

Helicobacter pylori eradication”.						Grupo 2	B17	TT/Primera Línea	Concomitante	Rabeprazol 10 mg, VO, BID; Amoxicilina 750 mg, , VO, BID; Clarithromicina a 200 mg, VO, BID.	7 días		86,7%	
“Susceptibility-guided quadruple therapy is not superior to medication history guided therapy for the rescue treatment of Helicobacter pylori infection: a randomized controlled trial.”	China	Estudio prospectivo aleatorizado	Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection of Japan	Clarithromicina 66,46%, Metronidazol 98,17%, Levofloxacina 51,22%	Endoscopia gástrica alta, Prueba rápida de ureasa, 13C-urea	Grupo 1	A18	TC/Segunda Línea	Concomitante	Rabeprazol 10 mg, VO, BID; Bismuto coloidal 200 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, , VO, BID; Clarithromicina a 500 mg, VO, BID.	14 días	13C-Urea	81,8%	p>0,05
						Grupo 2	B18	TC/Segunda Línea	Concomitante	Rabeprazol 10 mg, VO, BID; Bismuto coloidal 200 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, , VO, BID; levofloxacina 500 mg, VO, QD.	14 días		84,0%	
“Sequential Metronidazole -Furazolidone or Clarithromycin Furazolidone Compared to Clarithromycin-Based Quadruple Regimens for the Eradication of Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease: A	Irán	Ensayo clínico	The American college of gastroenterology Guideline on the management of Helicobacter pylori infection	Furazolidona 4,5%, Clarithromicina >15%	Prueba rápida de ureasa	Grupo 1	A19	TC/Primera Línea	Secuencia 1	Metronidazol 500 mg, VO, BID; Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Subcitrate de bismuto 240 mg, VO, BID; Furazolidona 200 mg, VO, BID.	OM20 + AM1 +BI240 +ME500:5 días/ OM20 + AM1 +BI240 +FU500:5 días	13C-Urea	91,3%	p>0,05
						Grupo 2	B19	TT/Primera Línea	Concomitante	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritro	10 días		90,5%	

Double-Blind Randomized Controlled Trial.”						Grupo 3	C19	TC/Primera Línea	Secuencia 1	micina 500 mg, VO, BID					
										Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Furazolidona 200 mg, Vo, BID					OM20 + AM1 + CL500:5 días/OM20 + AM1 + FU200:5 días
“Efficacy of 5-Day Levofloxacin-Containing Concomitant Therapy in Eradication of Helicobacter pylori Infection.”	Italia	Estudio prospectivo aleatorizado	N/A	Claritromicina 20,2%, Metronidazol 23,6%, Levofloxacina 7,9%	Endoscopia gástrica alta, Prueba rápida de ureasa, 13C-urea	Grupo 1	A20	TC/Primera Línea	Concomitante	Esomeprazol 40 mg, VO, BID; Tinidazol 500 mg, VO, BID; Levofloxacina 500 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID.	5 días	13C-Urea		96,5%	
						Grupo 2	B20	TC/Primera Línea	Secuencia 1	Esomeprazol 40 mg, VO, BID; Tinidazol 500 mg, VO, BID; Levofloxacina 500 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID.				ES40 + AM1:5 días/ES40 + LE500 + TI 500: 5 días	95,5%
“A placebo-controlled trial of 10-day bismuth-based quadruple therapy to eradicate Helicobacter pylori infection; a pilot study for the large	China	Ensayo clínico	N/A	Claritromicina >15%, Metronidazol >15%	13C-Urea	Grupo 1	A21	TC/Primera Línea	Concomitante	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Tetraciclina 750 mg, VO, TID; Metronidazol 500 mg, VO, TID; Bismuto tripotásico 300 mg, VO, BID.	10 días	13C-Urea		83,3%	N/A

Linqu County trial.”														
“A Randomized Controlled Study Comparing Reverse Hybrid Therapy and Standard Triple Therapy for Helicobacter pylori Infection.”	Taiwán	Ensayo clínico	Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection	Clarithromicina 20%, Quinolona 10%.	Prueba rápida de ureasa, Histológico y cultivo	Grupo 1	A22	TC/Primera Línea	Híbrida	Pantoprazol 40 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Clarithromicina 500 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID.	PA40 + AM1: 12 días/CL500 + ME500: primeros 5 días	13C-Urea, Prueba rápida de ureasa, Histológico	95,7%	p<0,05
						Grupo 2	B22	TT/Primera Línea	Concomitante	Pantoprazol 40 mg, VO, BID; Clarithromicina 500 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID.	12 días		88,3%	
“Sequential Helicobacter pylori eradication therapy in Myanmar; a randomized clinical trial of efficacy and tolerability.”	Myanmar	Ensayo clínico	The American college of gastroenterology Guideline on the management of Helicobacter pylori infection	Clarithromicina 13%, Metronidazol 54%	Ag-Helicobacter pylori en heces	Grupo 1	A23	TC/Primera Línea	Concomitante	Rabeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Tinidazol 500 mg, VO, BID; Clarithromicina 500 mg, VO, BID.	14 días	13C-urea, histológico	93,0%	p>0,05
					Ag-Helicobacter pylori en heces	Grupo 2	B23	TC/Primera Línea	Secuencia 1	Rabeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Tinidazol 500 mg, VO, BID; Clarithromicina 500 mg, VO, BID.	AM1 + RA20:5 días/RA20 + CL500 + TI500:5 días		95,0%	

					Ag-Helicobacter pylori en heces	Grupo 3	C23	TT/Segunda Línea	Concomitante	Levofloxacina 500 mg, VO, QD; Rabeprazol 20 mg, VO, QD; Amoxicilina 1 g, VO, BID.	14 días			
					Ag-Helicobacter pylori en heces	Grupo 4	D23	TC/Tercera línea	Concomitante	Bismuto salicilato 530 mg, VO, QID; Tetraciclina 250 mg, QID; Tinidazol 500 mg, VO, BID; Rabeprazol 20 mg, VO, BID.	14 días		N/A	N/A
“Sequential therapy versus standard triple drug therapy for eradication of Helicobacter pylori in patients with perforated duodenal ulcer following simple closure.”	India	Estudio prospectivo aleatorizado	N/A	Claritromicina >15%, Metronidazol >15%	Histológico, 13C-Urea	Grupo 1	A24	TT/Primera Línea	Concomitante	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID.	10 días	Prueba de ureasa, Histológico	81,3%	p>0,05
						Grupo 2	B24	TT/Primera Línea	Secuencia 1	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID.	OM20+ AM1:5 días/OM20 + CL500 + AM1:5 días		87,1%	
“Cost-effectiveness of a tailored Helicobacter pylori eradication strategy based on the presence of a 23S ribosomal RNA point mutation that causes clarithromycin	Corea del Sur	Ensayo clínico	Asian-Pacific Consensus Guidelines for Helicobacter pylori infection	Claritromicina 37%	Endoscopia gástrica alta, Prueba rápida de ureasa, DPO-PCR	Grupo 1	A25	TT/Primera Línea	Concomitante	Pantoprazol 40 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID.	7 días	13C-Urea	76,5%	p<0,05
						Grupo 2	B25	TC/Primera Línea	Concomitante	Pantoprazol 40 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID;	7 días		92,7%	

resistance in Korean patients.”									Tetraciclina 500 mg, VO, QID; Bismuto subcitrato 125 mg, VO, QID.				
						Grupo 3	C25	TC/Segunda línea	Concomitante	Pantoprazol 40 mg, VO,BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID; Tetraciclina 500 mg, VO, QID; Bismuto subcitrato 125 mg, VO, QID.	7 días		96,0%

Realizado por: Atencia Aulestia, Carlos, 2020.

3.1.2.2. Datos farmacoeconómicos de los tratamientos

Las alternativas farmacológicas (A) representan el tratamiento principal o el más frecuente utilizado, mientras que las alternativas (B, C, D, E) son los tratamientos para comparar con respecto a (A), Tabla 3-3. Como se había mencionado, solo los tratamientos que tengan o sobrepasen el 90% de efectividad deben ser implementados para la erradicación de *Helicobacter pylori*. El 38% de las alternativas farmacológicas son terapias triples y 43% son terapias cuádruple, ambas de primera línea. Las terapias triple y cuádruple de segunda línea corresponden al 8 y 9% respectivamente. El 2% corresponde a una terapia cuádruple de tercera línea.

Únicamente seis terapias triple de primera línea son realmente efectivas, representando el 24% de las terapias triple totales. En cuanto a las terapias cuádruple, veinte terapias alcanzaron la efectividad deseada, representando el 71% de las terapias cuádruple totales (Gráfico 2-3). Para las alternativas de segunda línea únicamente tres terapias cuádruple alcanzaron la efectividad deseada.

Las terapias declinan su efectividad cuando en las poblaciones estudiadas reportan resistencia a la claritromicina, metronidazol y levofloxacina. La claritromicina es el antibiótico más utilizado en las terapias triples y su alta resistencia actualmente provoca el fracaso del tratamiento causando una elevación del costo directo del tratamiento farmacológico ya que generalmente se recurre a un tratamiento más prolongado o de distinto régimen farmacológico seguido de una terapia de segunda línea o terapia de tercera línea.

No existe el “*Gold Estándar*” para manejar la infección de *Helicobacter pylori*, sin embargo, en varios países manejan guías donde difieren los antibióticos e inhibidores de bomba de protones y el tiempo de administración utilizados para el tratamiento de erradicación. Las terapias cuádruples han conseguido mejores resultados que las terapias triples debido al uso de Bismuto que impide la adherencia de *Helicobacter pylori* a la pared gástrica y a la combinación de antibióticos (macrólidos, nitroimidazoles, tetraciclinas y penicilinas) provocando un efecto más agresivo (Venerito, et al., 2013, pp.33-45). Para que las terapias farmacológicas sean clasificadas como rentables deben ser igual o menos costosa y más efectivas que el tratamiento actual, o depender de un valor umbral definido como la cantidad máxima que los prestadores de salud públicos o privados están dispuestos a pagar por una ganancia de salud incremental (Hartwell, et al., 2011, párr.1).

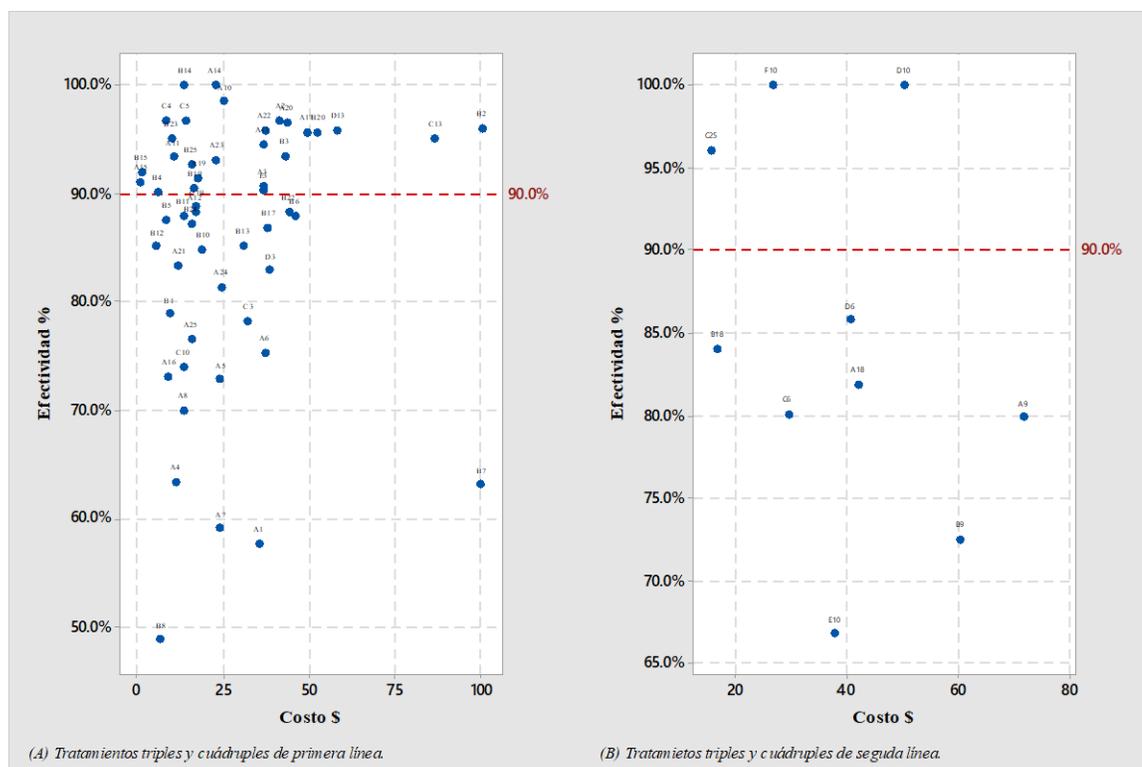


Gráfico 2-3. Costo vs Efectividad de los tratamientos de primera y segunda línea

Realizado por: Atencia Aulestia, Carlos, 2020.

En Irán se comparó las alternativas A1 y B1, ambas terapias triple, B1 resultó tener un costo incremental negativo y una efectividad positiva (Gráfico 3-3.A-A), en este caso es considerado una terapia dominante (mejores resultados a menor costo), el ICER indica que habría un ahorro de \$124 por tratar a 100 pacientes como se observa en la Tabla 3-3. En EE. UU. se evaluó las alternativas A2 y B2, ambas son terapias cuádruples, la efectividad de ambas terapias no es significativa ($p > 0.05$), el costo de la alternativa B2 es claramente superior, su costo incremental positivo sin una efectividad diferencial significativa la clasifica como una alternativa no rentable (Gráfico 3-3.A-A), provocando un aumento de \$9766,66 por cada 100 pacientes (Tabla 3-3).

Cinco alternativas cuádruple fueron evaluadas en Grecia, la alternativa A3, B3 y E3 son las únicas en la que su efectividad fue superior al 90%. La alternativa B3 tiene un costo incremental positivo y una efectividad positiva con respecto a A3 (Gráfico 3-3.A-B), por cada unidad porcentual de efectividad el costo por tratar a cada cien pacientes aumenta a \$228,57, mientras que la alternativa E3 tiene un costo y efectividad similar a A3 (Tabla 3-3), E3 puede reducir el costo de \$25 por cada cien habitantes con la misma efectividad. En Egipto se compararon las alternativas cuádruple B4 y C4 con respecto a la alternativa triple A4, ambas terapias obtuvieron un costo incremental negativo y efectividad positiva (Gráfico 3-3.A-C), la aplicación de la alternativa B4 o C4 podría suponer una

disminución en el costo de tratamiento de \$19,36 y \$8.23 respectivamente con una efectividad superior al 90%.

En India las alternativas triple B5 y C5 resultaron ser más efectivas que la alternativa A5, sin embargo, únicamente C5 tuvo una efectividad superior al 90% (Gráfico 3-3.A-C), la alternativa C5 sería mucho más rentable. En Japón se comparó dos alternativas de primera línea (A6 y B6) y dos de segunda línea (C6 y D6), B6 tuvo un costo incremental positivo y efectividad positiva, por cada unidad porcentual de efectividad para cien pacientes tiene un costo de \$ 65,07. D6 fue la alternativa más eficiente de segunda línea con un incremento de costo de \$199,82 para cien personas, sin embargo, ninguna terapia alcanzo el 90%.

En México se evaluó dos la alternativa triple, B7 con respecto a A7, B7 resulto tener un costo incremental superior, pero sin alcanzar la efectividad deseada del 90%. En Túnez se evaluó la terapia triple B8 respecto a A8, B8 resulto ser menos rentable por su efectividad negativa (Gráfico 3-3.A-D). En Corea del Sur se evaluó dos alternativas de segunda línea, B9 resulto ser menos rentable que A9, tuvo un costo incremental y efectividad negativa (Gráfico 3-3.A-D). En otro estudio en el mismo país se evaluaron tres alternativas de primera línea, ninguna (B10 y C10) pudo superar el 90% de efectividad en el tratamiento (Tabla 3-3), se evaluaron tres alternativas de segunda línea, dos de ellas era terapias cuádruples y alcanzaron el 100% de efectividad en los pacientes que fracaso la terapia de primera línea, F10 resulto tener un costo incremental negativo con una efectividad igual a D10, una terapia dominante, E10 resultó ser la menos rentable (Gráfico 3-3.A-E).

Otro ensayo realizado en China comparo la alternativa B11 con respecto a A11, B11 obtuvo un costo incremental positivo y una efectividad negativa, no es más rentable que A11 (Gráfico 3-3.A-F). En Irán se evaluó la alternativa B12, que obtuvo un costo incremental negativo y una efectividad que no supero a la alternativa A12 (Gráfico 3-3.A-F). En Italia se evaluó cinco alternativas de primera línea, únicamente C13 y D13 obtuvieron una efectividad similar con un costo incremental positivo, ninguna es mucho más rentable que A13 (Gráfico 3-3.B-G). la alternativa A14 y B14 fueron evaluadas el tiempo para alcanzar el 100% de efectividad, B14 necesito 30 días y con un costo incremental negativo. La alternativa B15 no obtuvo una diferencia marcada en cuanto a su efectividad y costo incremental respecto a la alternativa principal A15.

En Perú se identificó una alternativa no efectivo ya que no supera en más del 73% la erradicación de *Helicobacter pylori* con un costo de \$9.16. La alternativa B17 obtuvo un costo incremental negativo, sin embargo, su efectividad no supero a la alternativa A17 (Gráfico 4-3.B-H). B18 no resulto ser una terapia de segunda línea más rentable que A18. B19 resultó tener una efectividad similar con un ligero costo incremental negativo que podría suponer una disminución en el costo de tratamiento de \$122.50 por cada cien pacientes (Gráfico 4-3.B-I). La alternativa B20 no resultó ser más rentable, debido a

que su efectividad era similar y su costo incremental positivo. Se identifico la evaluación individual de la alternativa A21 en China, su efectividad no supero el 90%.

A22 resulto ser una alternativa más efectiva y menos costosa que B22. En la alternativa B23 resulto ser efectiva a un costo incremental menos que la alternativa A23, disminuyendo el costo de tratamiento en \$650 por cada cien pacientes (Gráfico 4-3.B-J). Aunque la alternativa B24 no alcanzo el 90% de efectividad, resulto tener un costo incremental menor y una efectividad mayor a la alternativa A24, disminuyendo en \$66,78 el costo del tratamiento por cien personas (Gráfico 4-3.B-J). En la terapia B25 tuvo una efectividad superior a un costo incremental negativo frente a la alternativa A25, disminuyendo el costo en \$52,78 por cada cien pacientes.

Tabla 3-3: Datos farmacoeconómicos.

Alternativa	Régimen farmacológico	Tiempo de administración (días)	Efectividad (%) (IC:95%)	Costo por tratamiento farmacológico (por paciente) (US\$)	ICER (x 100 pacientes) (US\$)
A1	Claritromicina 500 mg VO, BID; Amoxicilina 500 mg, BID; Omeprazol 20 mg VO, BID	14 días	57,6%	\$35,46*	-\$124,00
B1	Furazolidona 100 mg VO, BID; Amoxicilina 500 mg, BID; Omeprazol 20 mg VO, BID	14 días	78,8%	\$9,42*	
A2	Pantoprazol 40 mg VO, BID; Amoxicilina 1 g VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID	PA40 + AM1: 14 días/ CL500 + ME500: primeros 5 días	96,6%	\$41,40*	-\$9.766,66
B2	Pantoprazol 40 mg, VO, BID; Dicitrato Bismuto Tripotásico 300mg, VOD, QID; Tetraciclina 500 mg, VOD, QID; Metronidazol 250mg, VOD, QID.	14 días	96,0%	\$100*	
A3	Amoxicilina 1g, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID; Pantoprazol 40 mg, VO, BID.	10 días	90,6%	\$36,49	\$228,57
B3	Amoxicilina 1g, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID; Esomeprazol 40mg, VO, BID.	10 días	93,4%	\$42,89	
C3	Amoxicilina 1g, VO, BID; Pantoprazol 40 mg, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID	AM1 + PA40: 5 Días/ CL500 + ME500+ PA40: 5 Días	78,1%	\$32,07	\$35,36

D3	Amoxicilina 1g, VO, BID; Esomeprazol 40 mg, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID	AM1 + EN40: 5 Días/ CL500 + ME500+ EN40: 5 Días	82,8%	\$38,47	-\$25,38
E3	Amoxicilina 1g, VO, BID; Pantoprazol 40 mg, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID	AM1 + PA40; 7 Días/ CL500 + ME500+ PA40: 7 Días	90,2%	\$36,48	\$25,00
A4	Lansoprazol 30 mg, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Amoxicilina 1g, VO, BID.	14 días	63,3%	\$11,22	-\$19,36
B4	Lansoprazol 30 mg, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Amoxicilina 1g, VO, BID; Tinidazol 500mg, VO, BID.	LA30 + AM1: 5 primeros días/LA30 + CL500 + TI500: siguientes 5 días	90,0%	\$6,05	
C4	Lansoprazol 30 mg, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Amoxicilina 1g, VO, BID; Tinidazol 500mg, VO, BID.	LA30 + AM1: 7 primeros días/LA30 + CL500 + TI500: siguientes 7 días	96,7%	\$8,47	-\$8,23
A5	Claritromicina 250 mg, VO, BID; Metronidazol 500mg, VO, BID; Omeprazol 40 mg, VO, BID*.	7 días	72,7%	\$24,14	-\$104,73
B5	Claritromicina 250 mg, VO, BID*; Amoxicilina 1 g, VO, BID*; Omeprazol 40 mg, VO, BID*.	7 días	87,5%	\$8,64	
C5	Lansoprazol 30 mg, VO, BID*; Tinidazol 500 mg, VO, BID*; Claritromicina 250 mg, VO, BID*.	7 días	96,7%	\$14,16	-\$41,58
A6	Amoxicilina 750 mg, VO, BID; Claritromicina 400 mg, VO, BID; Lansoprazol 30 mg, VO, BID.	7 días	75,2%	\$37,51	\$65,07
B6	Amoxicilina 750 mg, VO, BID; Claritromicina 400 mg, VO, BID; Vonoprazan 30 mg, VO, BID.	7 días	87,8%	\$45,71	
C6	Amoxicilina 750 mg, VO, BID; Metronidazol 250 mg, VO, BID; Lansoprazol 30 mg, VO, BID.	7 días	80,0%	\$29,38	\$199,82
D6	Amoxicilina 750 mg, VO, BID; Metronidazol 250 mg, VO, BID; Vonoprazan 30 mg, VO, BID.	7 días	85,7%	\$40,77	
A7	Claritromicina 500 mg, VO, BID; Lansoprazol 30 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID.	10 días	59,0%	\$24,20*	\$1.886,00

B7	Levofloxacin 500 mg, VO, BID; Pantoprazol 80 mg, VO, QD; Azitromicina 1 g, VO, BID.	10 días	63,0%	\$99,64*	
A8	Clarithromicina 500 mg, VO, BID; Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID.	7 días	69,9%	\$13,44*	\$31,03
B8	Amoxicilina 1 g, VO, BID; Omeprazol 20 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID.	7 días	48,7%	\$6,86*	
A9	Esomeprazol 40 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID; Tetraciclina 500 mg, VO, BID; Dicitrato Bismuto Tripotásico 300mg, VO, QID	14 días	79,8%	\$71,71*	\$153,11
B9	Moxifloxacin 400mg, VO, QD; Esomeprazol 40 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID.	14 días	72,4%	\$60,38*	
A10	Clarithromicina 500 mg, VO, BID; Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID.	7 días	98,4%	\$25,20	\$45,98
B10	Esomeprazol 40 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID; Tetraciclina 500 mg, VO, BID; Dicitrato Bismuto Tripotásico 300mg, VO, QID	7 días	84,7%	\$18,90	
C10	Metronidazol 500 mg, VO, BID; Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID.	7 días	73,9%	\$13,30	\$48,57
D10	Esomeprazol 40 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID; Tetraciclina 500 mg, VO, BID; Dicitrato Bismuto Tripotásico 300mg, VO, QID	14 días	100,0%	\$50,40	\$37,83
E10	Metronidazol 500 mg, VO, BID; Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID.	14 días	66,7%	\$37,80	
F10	Esomeprazol 40 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID; Tetraciclina 500 mg, VO, BID; Dicitrato Bismuto Tripotásico 300mg, VO, QID	14 días	100,0%	\$26,60	-\$23,80
A11	Furazolidona 100 mg, VO, BID; Esomeprazol 20 mg, VO, BID; Citrato Bismuto Tripotásico 220 mg, VO, BID,	14 días	93,3%	\$10,50	-\$53,88

	Amoxicilina 1 g, VO, BID.				
B11	Clarithromicina 500 mg, VO, BID; Esomeprazol 20 mg, VO, BID; Citrato Bismuto Tripotásico 220 mg, VO, BID, Amoxicilina 1 g, VO, BID.	14 días	87,9%	\$13,41	
A12	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 500 mg, VO, BID; Claritromicina 250 mg , VO, BID.	14 días	88,2%	\$17,05	\$357,81
B12	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 500 mg, VO, BID; Azitromicina 250 mg , VO, BID.	14 días	85,0%	\$5,60	
A13	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritromicina 500 mg , VO, BID; Metronidazol 500mg, VO, BID.	OM20 + AM1: 5días/OM20 + CL500 + TI500:5 días	94,5%	\$36,40	\$59,47
B13	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritromicina 500 mg , VO, BID; Metronidazol 500mg, VO, BID.	5 días	85,1%	\$30,81	
C13	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritromicina 500 mg , VO, BID; Metronidazol 500mg, VO, BID.	14 días	95,0%	\$86,32	-\$4.011,43
D13	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritromicina 500 mg , VO, BID; Metronidazol 500mg, VO, BID.	OM20 + AM1: 7 días/OM20 + AM1 + CL500 + TI500:7 días	95,7%	\$58,24	
A14	Pantoprazol 40 mg, VO, BID; Amoxicilina 750 mg, VO, BID; Claritromicina , VO, BID.	20 días	100,0%	\$22,75	-\$893,00
B14	Rabeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 625 mg, VO, BID; Metronidazol 200 mg, VO, BID.	30 días	100,0%	\$13,82	
A15	Esomeprazol 20 mg, VO, BID; Claritromicina 250 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g , VO, BID; Dicitrato Bismuto Tripotásico 600 mg, VO, QID	14 días	91,0%	\$1,04	\$25,00

B15	Esomeprazol 20 mg, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Dicitrato Bismuto Tripotásico 600 mg, VO, QID	14 días	91,9%	\$1,27	
A16	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Tinidazol 500 mg, VO, BID.	OM20 + AM1:5 días/OM20 + CL500 + TI500: 5 días	73,0%	\$9,16*	N/A
A17	Vonoprazan 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 750 mg, VO, BID; Claritromicina 200 mg, VO, BID.	7 días	95,5%	\$49,09	\$127,39
B17	Rabeprazol 10 mg, VO, BID; Amoxicilina 750 mg, VO, BID; Claritromicina 200 mg, VO, BID.	7 días	86,7%	\$37,88	
A18	Rabeprazol 10 mg, VO, BID; Bismuto coloidal 200 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID.	14 días	81,8%	\$42,12	-\$11,55
B18	Rabeprazol 10 mg, VO, BID; Bismuto coloidal 200 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; levofloxacina 500 mg, VO, QD.	14 días	84,0%	16,72	
A19	Metronidazol 500 mg, VO, BID; Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Subcitrate de bismuto 240 mg, VO, BID; Furazolidona 200 mg, VO, BID.	OM20 + AM1 +BI240 +ME500:5días/OM20 + AM1 +BI240 +FU500:5 días	91,3%	\$17,71*	\$122,50
B19	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID	10 días	90,5%	\$16,73*	
C19	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Furazolidona 200 mg, Vo, BID	OM20 + AM1 + CL500:5 días/OM20 + AM1 + FU200:5 días	88,7%	\$17,10*	\$23,46
A20	Esomeprazol 40 mg, VO, BID; Tinidazol 500 mg, VO, BID; Levofloxacina 500 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID.	5 días	96,5%	\$43,50	-\$880,00
B20	Esomeprazol 40 mg, VO, BID; Tinidazol 500 mg, VO, BID; Levofloxacina 500 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID.	ES40 + AM1:5 días/ES40 + LE500 + TI 500: 5 días	95,5%	\$52,30	

A21	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Tetraciclina 750 mg, VO, TID; Metronidazol 500 mg, VO, TID; Bismuto tripotásico 300 mg, VO, BID.	10 días	83,3%	\$12	N/A
A22	Pantoprazol 40 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID.	PA40 + AM1: 12 días/CL500 + ME500: primeros 5 días	95,7%	\$37,20	-\$91,89
B22	Pantoprazol 40 mg, VO, BID; Claritromicina 500 m, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID.	12 días	88,3%	\$44	
A23	Rabeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Tinidazol 500 mg, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID.	14 días	93,0%	\$23	-\$650,00
B23	Rabeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Tinidazol 500 mg, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID.	AM1 + RA20:5 días/RA20 + CL500 + TI500:5 días	95,0%	\$10	
C23	Levofloxacin 500 mg, VO, QD; Rabeprazol 20 mg, VO, QD; Amoxicilina 1 g, VO, BID.	14 días	N/A	\$21	N/A
D23	Bismuto salicilato 530 mg, VO, QID; Tetraciclina 250 mg, QID; Tinidazol 500 mg, VO, BID; Rabeprazol 20 mg, VO, BID.	14 días		\$17	N/A
A24	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID.	10 días	81,3%	\$12,24	-\$66,78
B24	Omeprazol 20 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID.	OM20+ AM1:5 días/OM20 + CL500 + AM1:5 días	87,1%	\$8,34	
A25	Pantoprazol 40 mg, VO, BID; Amoxicilina 1 g, VO, BID; Claritromicina 500 mg, VO, BID.	7 días	76,5%	\$24,28	-\$52,78
B25	Pantoprazol 40 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID; Tetraciclina 500 mg, VO, QID; Bismuto subcitrate 125 mg, VO, QID.	7 días	92,7%	\$15,73	
C25	Pantoprazol 40 mg, VO, BID; Metronidazol 500 mg, VO, BID; Tetraciclina 500 mg, VO, QID; Bismuto subcitrate 125 mg, VO, QID.	7 días	96,0%	\$15,73	N/A

Realizado por: Atencia Aulestia, Carlos, 2020.

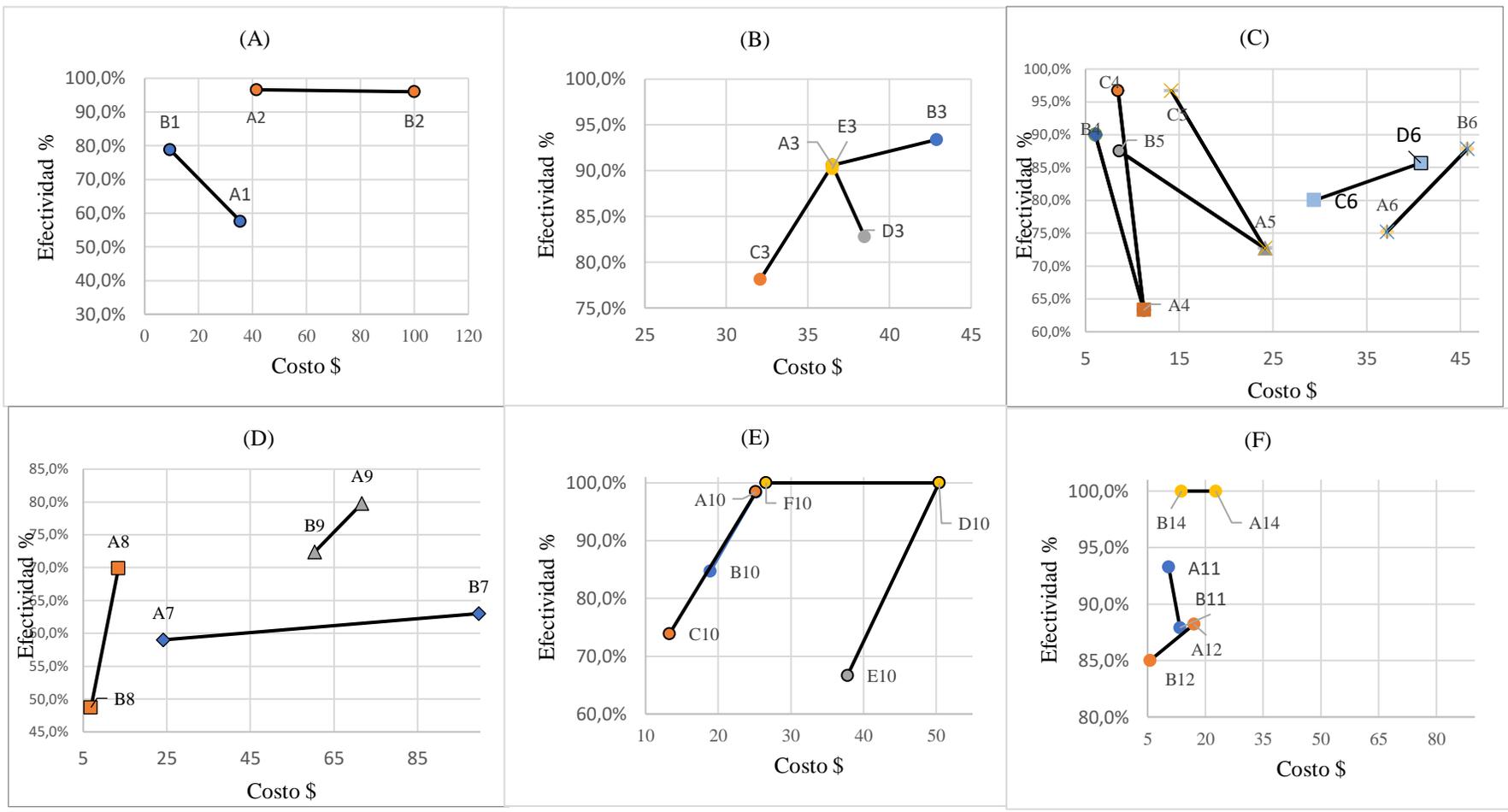


Gráfico 3-3. Costo vs Efectividad de los tratamientos (A)

Realizado por: Atencia Aulestia, Carlos, 2020.

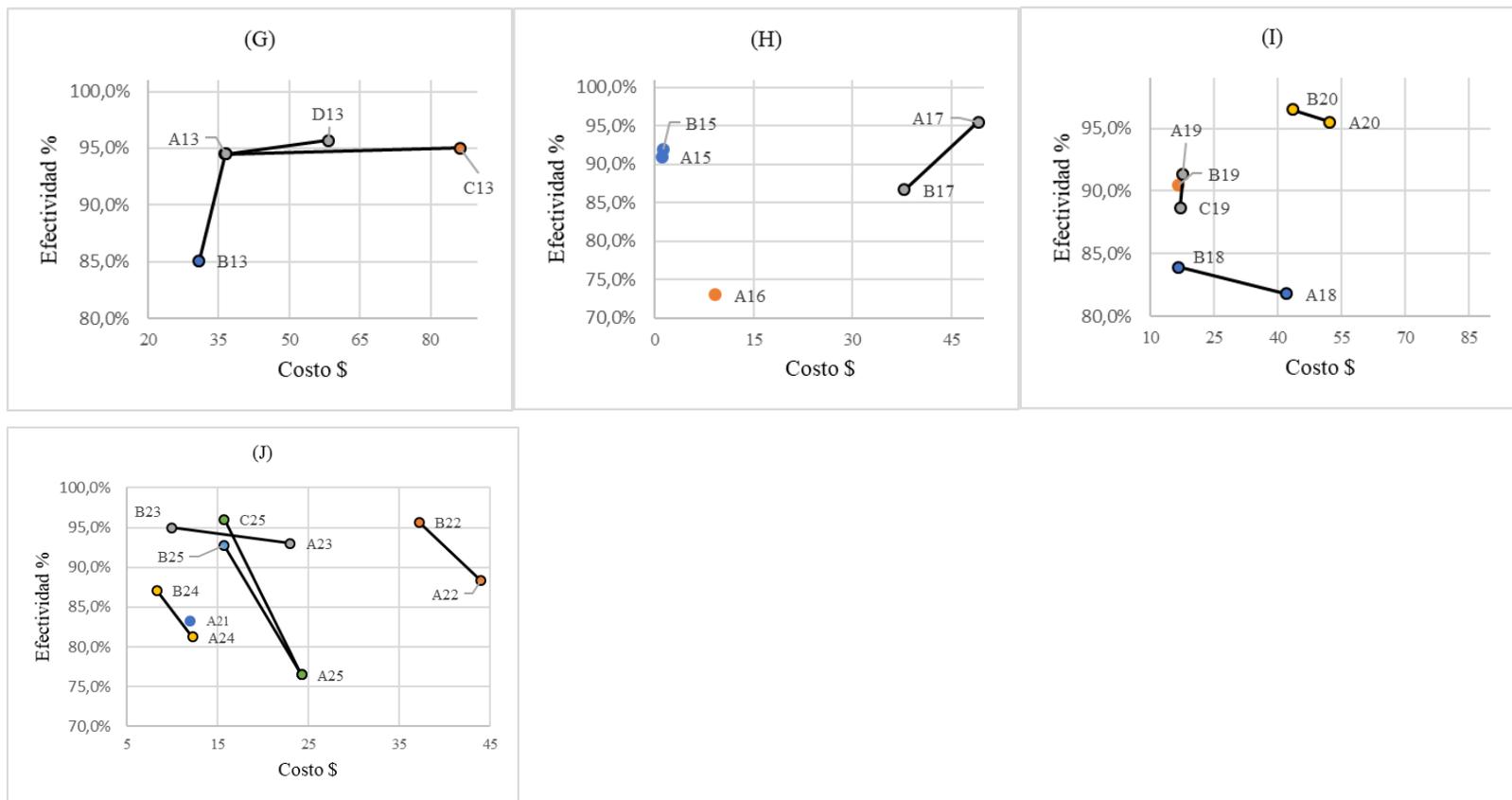


Gráfico 4-3. Costo vs Efectividad de los tratamientos (B)

Realizado por: Atencia Aulestia, Carlos, 2020.

CONCLUSIONES

- Se sistematizó 25 artículos científicos de diferentes países, relevantes con el tema de esta investigación, 16 artículos de la base de datos de NLM, 5 artículos de la base de ScienceDirect y 4 de la base de Cochrane, con un riesgo de sesgo bajo en general para todos los estudios seleccionados.
- Se identificó 65 alternativas farmacológicas triple y cuádruple, 25 alternativas de terapia triple de primera línea y 5 alternativas de terapia triple de segunda línea, 28 alternativas de terapia cuádruple de primera línea, 6 alternativas de terapia cuádruple de segunda línea y 1 alternativa de terapia cuádruple de tercera línea.
- Se identificó que el 24% de las terapias triple y el 71% de las terapias cuádruple totales identificadas pueden tener una efectividad igual o superior al 90% recomendado.
- Se analizó la relación entre los costos y la efectividad de las terapias principales o más frecuentes con las terapias comparativas, en muchos de los casos, las terapias cuádruples de primera línea resultaron alcanzar la efectividad deseada a un costo similar al tratamiento más frecuentemente utilizado.

RECOMENDACIONES

- Utilizar métodos de análisis de costo-efectividad para los diferentes tratamientos farmacológicos con el objetivo de optimizar el presupuesto de salud pública.
- Establecer metodologías para determinar umbrales de costo de tratamiento por cada patología de forma periódica.
- Priorizar estudios farmacoeconómicos con el objetivo de alcanzar datos más realistas y establecer un precedente histórico de la inversión en los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

NLM. *About the National Library of Medicine.* [blog]. EE.UU: 2020. [Consulta: 25 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/about/index.html>.

BRAMER, Wichor M. et al. "A systematic approach to searching: An efficient and complete method to develop literature searches. "En: , *Journal of the Medical Library Association* [en línea], 2018,(EE.UU), vol. 106, (no. 4), pp. 531-541. [Consulta: 25 noviembre 2020]. Disponible en: </pmc/articles/PMC6148622/?report=abstract>.

BURKITT, Michael D. et al., "Helicobacter pylori-induced gastric pathology: Insights from in vivo and ex vivo models" [en línea], 2017, vol. 10, (no. 2), pp. 89-104. [Consulta: 28 octubre 2020]. Disponible en: </pmc/articles/PMC5312008/?report=abstract>.

CELI, Estefania. Finanzas: Salud tiene USD 3.888 millones [blog]. Ecuador: Primicias, 2020. [Consulta: 11 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.primicias.ec/noticias/economia/presupuesto-salud-finanzas-asamblea/>.

CHO, Jun Hyung et al., "Cost-effectiveness of a tailored Helicobacter pylori eradication strategy based on the presence of a 23S ribosomal RNA point mutation that causes clarithromycin resistance in Korean patients. "En: , *Journal of Gastroenterology and Hepatology* [en línea], 2019, (Corea del Sur), vol. 34, (no. 4), pp. 700-706. [Consulta: 11 octubre 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30011083/>.

CONASA. *Cuadro nacional de medicamentos básicos.* 9na Edición. Ecuador, Quito: Editora Nacional, 2019, pp. 15-75

CUTLER, David et al. "Reducing Administrative Costs and Improving the Health Care System. "En: , *New England Journal of Medicine*, vol. 367, no. 20 (2012), (EE.UU), pp. 1875-1878.

DADGOSTAR, Porooshat. "Antimicrobial resistance: implications and costs"[en línea], 2019, vol. 12, pp. 3903-3910. [Consulta: 9 noviembre 2020]. ISSN 11786973. Disponible en: </pmc/articles/PMC6929930/?report=abstract>.

DE FRANCESCO, Vincenzo et al. "Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: A prospective randomized study. "En: , *Journal of Medical Microbiology*, vol. 63, no.5 (2014) (Italia), pp. 748-752.

FARHOUD, Nagwan S. et al. "Efficacy and Cost-effectiveness Comparison of 10-Day, 14-Day Sequential Versus 14-Day Triple Therapies for Treating *Helicobacter pylori* Infection in Egyptian Patients. "En: , *Journal of clinical gastroenterology*, vol. 54, no. 9 (2020), (EE.UU), pp. 806-812.

FEDERICO, Alessandro et al. "Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection. "En: , *Gastroenterology*, vol. 143, no. 1 (2012), (Italia), pp. 55- 61.e1.

FLORES-TREVIÑO, Samantha et al. "Helicobacter pylori drug resistance: therapy changes and challenges" [en línea], 2018, vol. 12, (no. 8), pp. 819-827. [Consulta: 9 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17474124.2018.1496017>.

GHOSH, Pinaki et al. "Determination of efficacy, adverse drug reactions and cost effectiveness of three triple drug regimens for the treatment of *Helicobacter pylori* infected acid peptic disease patients. "En: , *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, vol. 2, 2012, (India), pp. S783-S789.

GISBERT, Javier P. "Tratamientos de rescate ante el fracaso erradicador de *Helicobacter pylori*" "En: , *Gastroenterología y Hepatología* [en línea], 2011, (España), vol. 34, (no. 2), pp. 89-99. [Consulta: 29 septiembre 2020]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-tratamientos-rescate-ante-el-fracaso-S0210570510003298>.

GISBERT, Javier P. et al. "IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*", 2016, vol. 39, no. 10 (2016),(España), pp. 697-721.

GWEON, Tae-Geun et al. "An Economic Modeling Study of *Helicobacter pylori* Eradication: Comparison of Dual Priming Oligonucleotide-Based Multiplex Polymerase Chain Reaction and Empirical Treatment. "En: , *Gut and liver*, vol. 12, no. 6 (2018) (Corea del Sur), pp. 648-654.

HAJAGHAMOHAMMADI, Aliakbar et al. "Low dose furazolidone for eradication of H- pylori instead of clarithromycin: a clinical trial. "En: , *Global journal of health science*, vol. 7, no. 1 (2015) (Iran), pp. 235-239.

HARTWELL, D. et al., *Net benefit framework* [blog]. EE.UU: NLM, 2011. [Consulta: 10 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99711/>.

HOFER, Ursula. "The cost of antimicrobial resistance. "En: *Nature Reviews Microbiology* [en línea], 2019, vol. 17, (no. January), pp. 1-4. [Consulta: 9 noviembre 2020] Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0125-x.pdf>.

HSU, Ping-I. et al. "Equivalent Efficacies of Reverse Hybrid and Bismuth Quadruple Therapies in Eradication of Helicobacter pylori Infection in a Randomized Controlled Trial. "En: , *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [en línea], 2018, (Taiwán) vol. 16, (no. 9), pp. 1427-1433. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356518303288>.

HSU, Ping I. et al. "A randomized controlled study comparing reverse hybrid therapy and standard triple therapy for helicobacter pylori infection. "En: , *Medicine*, vol. 94, no. 48 (2015), (Taiwán), pp. 1-7.

HURTADO, Karol. Resultado de Helicobacter pylori IgM por microelisa e inmunocromatográfica y su relación con la sintomatología general de los pacientes que se realizaron las pruebas en los laboratorios Pazmiño Narváez en junio del 2016 (Trabajo de titulación). Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias, Carrera de Laboratorio clínico e Histotecnología. (Quito-Ecuador). 2017. pp 1-14.

HUSSAINI, Syeda Zaineb Kubra et al. "Comparison of efficacy and pharmacoeconomics of two helicobacter pylori eradication regimens in peptic ulcer disease. "En: , *Perspectives in Clinical Research* [en línea], 2018 (India), vol. 9, (no. 1), pp. 4-8. [Consulta: 29 septiembre 2020]. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5799951/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35799951/).

JAKA, Hyasinta et al. "Predictors of triple therapy treatment failure among H. pylori infected patients attending at a tertiary hospital in Northwest Tanzania: A prospective study. "En: , *BMC Infectious Diseases* [en línea], 2019, vol. 19, (no. 1), pp. 447. [Consulta: 9 noviembre 2020]. ISSN

14712334. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-4085-1>.

JALALZADEH, Mojgan et al. "Comparison of azithromycin and clarithromycin triple therapy regimens for Helicobacter pylori eradication in hemodialysis patients. "En: , *Nephro-Urology Monthly*, vol. 4, no. 3 (2012) (Iran), pp. 571-577.

JAMISON, Dean T. et al. "Cost-Effectiveness Analysis. "En: , *Priorities in Health* [en línea], 2006,(EE.UU), pp 1-3. [Consulta: 26 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10253/>.

Ji, Chao Ran et al. "Susceptibility-guided quadruple therapy is not superior to medication history-guided therapy for the rescue treatment of Helicobacter pylori infection: A randomized controlled trial. "En: , *Journal of Digestive Diseases*, vol. 21, no. 10 (2020) (China), pp. 549-557.

KAJIHARA, Yusaku et al. "Analysis of the cost-effectiveness of using vonoprazan–amoxicillin–clarithromycin triple therapy for first-line Helicobacter pylori eradication. "En: , *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 52, no. 2 (2017) (Japón), pp. 238-241.

KELLERMEYER, Liz et al. "Covidence and Rayyan. "En: , *Journal of the Medical Library Association* [en línea], 2018, vol. 106, (no. 4), pp. 580. [Consulta: 25 noviembre 2020]. ISSN 1536-5050. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6148615/>.

KWON, Yong Hwan et al. "Comparison of the efficacy of culture-based tailored therapy for Helicobacter pylori eradication with that of the traditional second-line rescue therapy in Korean patients: A prospective single tertiary center study. "En: , *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 51, no. 3 (2016) (Corea del Sur), pp. 270-276.

LADRÓN-DE-GUEVARA, L. et al. "Helicobacter pylori eradication in Mexico with a levofloxacin-based scheme versus standard triple therapy: Results from an open-label, randomized, noninferiority phase IIIb trial. "En: , *Revista de Gastroenterología de México*, vol. 84, no. 3 (2019) (México), pp. 274-283. ISSN 2255534X.

LASSER, Karen E. et al. "Access to care, health status, and health disparities in the United States and Canada: Results of a Cross-National Population Based Survey" En: *American Public Health*, vol. 96, no. 7(2006), (EE.UU), pp. 1300-1307.

LIBERATI, Alessandro et al. "The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration." En: *PLoS Medicine* [en línea], 2009, vol. 6, (no. 7), pp. e1000100. [Consulta: 10 noviembre 2020]. ISSN 1549-1676. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000100>.

LIN, Te Fu & HSU, Ping I. "Second-line rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection: Where are we now?". En: *World Journal Gastroenterology* [en línea], 2018, vol. 24, (no. 40), pp. 4548-4553. [Consulta: 12 octubre 2020]. ISSN 22192840. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30386104/>.

LIOU, Jyh Ming et al., "Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial." En: *The Lancet* [en línea], 2016 (Túnez), vol. 388, (no. 10058), pp. 2355-2365. [Consulta: 12 octubre 2020]. ISSN 1474547X. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27769562/>.

LOGHMARI, Hichem et al. "Clarithromycin versus metronidazole in first-line *Helicobacter pylori* eradication. Prospective randomized study of 85 Tunisian adults." En: *La Tunisie medicale*, vol. 90, no. 1 (2012), (Tunisia), pp. 31-35.

LU, Bingyun et al. "Half-dose clarithromycin-containing bismuth quadruple therapy is effective and economical in treating *Helicobacter pylori* infection: A single-center, open-label, randomized trial." En: *Helicobacter*, vol. 24, no. 2 (2019), (Reino Unido), pp. e12566.

MA, Junling et al. "A placebo-controlled trial of 10-day bismuth-based quadruple therapy to eradicate *Helicobacter pylori* infection; a pilot study for the large Linq County trial." En: *European journal of gastroenterology & hepatology*, vol. 22, no. 5 (2010), (China), pp. 597-601.

MCNICHOLL, Adrian G. et al. "Combination of Bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates *Helicobacter pylori* Infection in More than 90% of Patients." En: *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 18, no. 1 (2020), pp. 89-98.

MFE, *Presupuesto General del Estado 2020* . [blog]. Ecuador: Ministerio de Finanzas y Economía, 2020 [Consulta: 11 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.finanzas.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2020/09/28092020-Informe-semestral-ejecucion-2020-CNv6-RL.pdf>

MOLINA-INFANTE, Javier et al. "Avances recientes en el tratamiento de la infección por helicobacter pylori. "En: , *Acta Gastroenterologica Latinoamericana*, vol. 47, no. 1 (2017), pp. 75-85.

MYINT, Nan Phyu Sin Toe et al. "Sequential Helicobacter pylori eradication therapy in Myanmar; a randomized clinical trial of efficacy and tolerability. "En: , *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 35, no. 4 (2020), (Myanmar), pp. 617-623.

O'MORAIN, Colm & SMITH, Sinead. "Helicobacter pylori Treatment Failure: The Rationale for Alternative Antibiotics. "En: , *Digestion*, vol. 93, no. 4 (2016), pp. 309-310.

ORTEGA CAPRIO, Jean Alexis. Prevalencia de gastritis crónica causada por Helicobacter Pylori y diagnosticada por biopsia endoscópica del estómago en estudiantes universitarios que acudieron al Hospital del día de la Universidad Central de Ecuador, durante el periodo de noviembre del 2017 a noviembre del 2018 (trabajo de grado). Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias, Laboratorio Clínico e Histotecnológico. (Quito-Ecuador). 2019. P. 11.

OTERO, William. "Helicobacter pylori: ¿cómo se trata en el 2018? ". *Revista de Gastroenterología del Perú* [en línea], 2018, (Perú), vol. 38 (no. 1), pp 1-4. [Consulta: 29 septiembre 2020]. ISSN 1022-5129. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292018000100009.

PAPAEFTHYMIU, Apostolis et al. "Helicobacter pylori eradication regimens in an antibiotic high-resistance European area: A cost-effectiveness analysis. "En: , *Helicobacter* [en línea], 2020 (Grecia), vol. 25, (no. 1), pp.1-9 [Consulta: 11 octubre 2020]. ISSN 15235378. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31692137/>.

RAI, Mahendra & GOYAL, Richa. " Pharmacoeconomics in Healthcare". *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research*, vol 1, (2018), (EE.UU), pp. 465-472.

REYES CH, Jorge et al. "Susceptibility of helicobacter pylori to antibiotics: A study of prevalence in patients with dyspepsia in Quito, Ecuador." En: *Revista Colombiana de Gastroenterología*, vol. 32, no. 4 (2017), (Ecuador) pp. 305-310.

RIAHIZADEH, Saghie et al. "Sequential Metronidazole-Furazolidone or Clarithromycin-Furazolidone Compared to Clarithromycin-Based Quadruple Regimens for the Eradication of Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease: A Double-Blind Randomized Controlled Trial." En: *Helicobacter*, vol. 15, no. 6 (2010), (Iran), pp. 497-504.

SANCAR, Mesut et al., "Pharmacoeconomic comparison of Helicobacter pylori eradication regimens." En: *Pharmacy World and Science* [en línea], 2006, vol. 28, (no. 4), pp. 207-214. [Consulta: 30 septiembre 2020]. ISSN 09281231. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17066247/>.

SANGUCHO, Diana. Determinación de niveles de anticuerpos IgM contra Helicobacter pylori en educadores del sector norte de Quito (trabajo de grado). Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias, Laboratorio Clínico e Histotecnológico. (Quito-Ecuador). 2017. pp 78-80.

SEKO, Takayuki et al. "Cost-effectiveness analysis and effectiveness of pharmacist-managed outpatient clinics in Helicobacter pylori eradication therapy." En: *International Journal of Clinical Practice*, vol. 73, no. 6 (2019), (Japón), pp 2-8.

SIERRA, F. et al. "Ideal treatment for Helicobacter pylori: A systematic review", En: *Revista de Gastroenterología de México*, vol. 79, no. 1 (2014), (México) pp. 28-49.

TALEBI BEZMIN ABADI, Amin. " Diagnosis of Helicobacter pylori Using Invasive and Noninvasive Approaches . " En: *Journal of Pathogens* [en línea], 2018, vol. 2018, pp. 1-13. [Consulta: 28 octubre 2020]. ISSN 2090-3057. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5987299/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5987299/?report=abstract).

TAWFIK, Gehad Mohamed et al. "A step by step guide for conducting a systematic review and meta-analysis with simulation data", En: *Tropical Medicine and Health* [en línea], 2019, vol. 47, (no.

1), pp. 46. [Consulta: 10 noviembre 2020]. ISSN 13494147. Disponible en: <https://tropmedhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41182-019-0165-6>.

TESTERMAN, Traci L. & MORRIS, James. "Beyond the stomach: An updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment" En: *World Journal Gastroenterology* [en línea], 2014, vol. 20, (no. 36), pp. 12781-12808. [Consulta: 28 octubre 2020]. ISSN 22192840. Disponible en: </pmc/articles/PMC4177463/?report=abstract>.

THORPE, Kenneth E. et al., "Antibiotic-resistant infection treatment costs have doubled since 2002, now exceeding \$2 billion annually." En: *Health Affairs*, vol. 37, no. 4 (2018), (EE.UU), pp. 662-669.

VALENZUELA, Santiago. Estudio epidemiológico en la población ecuatoriana de los factores de riesgo asociados a la infección con *Helicobacter* Santiago Lenín Valenzuela Zapata Santiago Lenín Valenzuela Zapata (trabajo de grado). USFQ. Colegio de Ciencias Biológicas y Ambientales, Ingeniería en Procesos Biotecnológicos. (Quito-Ecuador). 2016. pp 1-59.

VALOORAN, George J. et al. "Sequential therapy versus standard triple drug therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in patients with perforated duodenal ulcer following simple closure." En: *Scandinavian journal of gastroenterology*, vol. 46, no. 9 (2011), (India), pp. 1045-1050.

VENERITO, Marino et al., "Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *helicobacter pylori* infection" En: *Digestion* [en línea], 2013, (EE.UU), vol. 88, (no. 1), pp. 33-45. [Consulta: 10 febrero 2021]. ISSN 14219867. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23880479/>.

VISWANATHAN, Meera et al., "Recommendations for assessing the risk of bias in systematic reviews of health-care interventions." En: *Journal of Clinical Epidemiology* [en línea], 2018, vol. 97, pp. 26-34. [Consulta: 12 enero 2021]. ISSN 18785921. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29248724/>.

WALLACE, Lorraine S. "A view of health care around the world. [en línea], 2013, (EE.UU), vol. 11, (no. 1), pp. 84. [Consulta: 27 octubre 2020]. ISSN 15441717. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3596027/>.

YI, Dong Min et al. "Comparison the cost-efficacy of furazolidone-based versus clarithromycin-based quadruple therapy in initial treatment of *Helicobacter pylori* infection in a variable clarithromycin drug-resistant region, a single-center, prospective, randomized, open-label. "En: , *Medicine*, vol. 98, no. 6 (2019), (China), pp. 1-7.

ZEGARRA CHANG, Arturo et al. "«Estudio piloto: terapia secuencial en la erradicación del *Helicobacter pylori* en el Hospital Cayetano Heredia». "En: , *Revista de gastroenterología del Perú : órgano oficial de la Sociedad de Gastroenterología del Perú*, vol. 31, no. 1 (2011), (Perú), pp. 21-25.

ANEXOS

Anexo A: Software Covidence

The screenshot shows the 'Review Summary' page in Covidence. At the top, there is a dark blue header with the text 'REVISIÓN SISTEMÁTICA DE DATOS FARMACOECON...' and a search bar containing 'Find a study'. The user's name 'Carlos Atencia ...' is visible in the top right. Below the header, the title 'Review Summary' is centered, with buttons for 'Settings', 'PRISMA', and 'Export' to its right. A purple banner below the title contains a warning: 'This review is part of a trial and is restricted to screening 500 records. To remove this limit, upgrade to a paid plan.' The main content area is divided into several sections: 'Import references' (74 total duplicates removed), 'Title and abstract screening' (1 irrelevant, 0 studies to screen), 'Full text review' (367 excluded, 0 studies to screen), and 'Extraction' (0 extracted, 0 studies to extract). The 'Extraction' section includes a 'TEAM PROGRESS' bar and a list of progress items: 0 DONE, 25 STARTED, 0 CONSENSUS, and 0 NO VOTES. A message from Carlos states: 'Carlos, you have completed 25 extractions'.

Elaborado por: Atencia Aulestia Carlos Andrés Atencia, ESPOCH 2021.



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

**DIRECCIÓN DE BIBLIOTECAS Y RECURSOS DEL APRENDIZAJE
UNIDAD DE PROCESOS TÉCNICOS Y ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO Y DOCUMENTAL**

REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA

Fecha de entrega: 05 / 08 / 2021

INFORMACIÓN DEL AUTOR/A (S)
Nombres – Apellidos: <i>Carlos Andrés Atencia Aulestia</i>
INFORMACIÓN INSTITUCIONAL
Facultad: <i>Ciencias</i>
Carrera: <i>Bioquímica y Farmacia</i>
Título a optar: <i>Bioquímico y Farmacéutico</i>
f. Analista de Biblioteca responsable: <i>Ing. Leonardo Medina Ñuste MSc.</i>

LEONARDO FABIO MEDINA NUSTE Firmado digitalmente por LEONARDO FABIO MEDINA NUSTE
Fecha: 2021.08.05 15:55:55 -05'00'



1459-DBRA-UTP-2021