



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**NIVEL DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CONTRA
HELICOBACTER PYLORI EN MENORES DE 18 AÑOS: REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

**Level of adherence to Helicobacter pylori treatment in children under 18
years of age: a systematic review**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

AUTORES:

ALEJANDRA XIMENA ESPEJO ESPINOZA

ANDREA ARACELLI HERRERA GORRITI

MELISSA NOEMÍ MERIZALDE BURNEO

CARLOS ANTONIO TELLO RODRÍGUEZ

ASESORES:

DRA. LARISSA OTERO VEGAS

DR. ALDO MARUY SAITO

LIMA - PERÚ

2021

JURADOS

Presidente:	Doctor Cesar Antonio Loza Munarriz
Vocal:	Doctor Carlos Eduardo Verne Martin
Secretario:	Doctor Roger Antonio Hernández Díaz

Fecha de Sustentación: 30 de abril del 2021

Calificación: Aprobado

ASESORES DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

ASESORA

Doctora Larissa Otero Vegas

Departamento académico de Clínicas médicas

ORCID: 0000-0002-8348-4340

ASESOR

Doctor Aldo Maruy Saito

Departamento académico de Gastroenterología pediátrica

ORCID: 0000-0001-6089-2408

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo a nuestras familias por su apoyo incondicional durante estos siete años de carrera.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestros asesores, la doctora Larisa Otero y el doctor Aldo Maruy por todo su tiempo y apoyo.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

DECLARACIÓN DE LOS AUTORES

Los autores declaran que no poseen ningún conflicto de interés.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
I. Introducción	1
II. Objetivos	4
III. Materiales y Métodos	5
IV. Resultados	8
V. Discusión	13
VI. Conclusiones	20
VII. Referencias Bibliográficas	21
VIII. Tablas, gráficos y figuras	27

RESUMEN

Antecedentes: La infección por *Helicobacter Pylori* (H. pylori) tiene una alta prevalencia en países en vías de desarrollo; en Perú se han reportado prevalencias mayores al 50% en biopsias gástricas de pacientes pediátricos. Es importante conocer el nivel de adherencia al tratamiento en esta población, los efectos adversos más comunes y las causas de baja adherencia con el fin de preverlas, optimizar el tratamiento y disminuir las tasas de resistencia antibiótica. **Objetivo:** Este estudio tiene como objetivo principal determinar la evidencia existente del nivel de adherencia al tratamiento contra H pylori en pacientes menores de 18 años. **Material y métodos:** Llevamos a cabo una revisión sistemática siguiendo las recomendaciones (Cochrane). Se realizaron búsquedas en Pubmed, Scielo, Lilacs y Cochrane Library, de 1984 en adelante. Dos revisores seleccionaron de manera independiente los títulos, revisaron los artículos en texto completo, extrajeron los datos y evaluaron el riesgo de sesgo con la Escala Newcastle Ottawa. **Resultados:** Se incluyeron nueve estudios, ocho ensayos clínicos y una cohorte, se encontró un nivel de adherencia con rango de 69 a 100%. Ocho de los nueve estudios reportaron efectos adversos, siendo el más frecuente las náuseas (6,28%) **Conclusiones:** La adherencia al tratamiento de H. pylori en población pediátrica en ensayos clínicos es muy alta, los eventos adversos fueron poco frecuentes; se recomienda estudiar la adherencia en condiciones de rutina. Esta es la primera revisión sistemática que evalúa el nivel de adherencia al tratamiento contra H. pylori en población pediátrica.

Palabras clave: (DeCS) *Helicobacter pylori*, adherencia terapéutica, pediatría.

ABSTRACT

Background: *Helicobacter Pylori* (*H. pylori*) infection has a high prevalence in developing countries; prevalence greater than 50% have been reported in gastric biopsies of peruvian pediatric patients. It is important to know the level of adherence to treatment in this population, the most common adverse effects and the causes of low adherence in order to anticipate them, optimize treatment and reduce the rates of antibiotic resistance. **Objective:** The main objective of this study is to determine the existing evidence on the level of adherence to treatment against *H. pylori* in patients under 18 years of age. **Methods:** We carried out a systematic review following the recommendations (Cochrane). We searched Pubmed, Scielo, Lilacs and Cochrane Library, 1984 onwards. Two review authors independently screened titles, reviewed full-text articles, extracted data, and assessed risk of bias with the Newcastle Ottawa Scale. **Results:** Nine studies were included, eight clinical trials and a cohort study, the level of adherence found was within 69 to 100%. Eight of the nine studies reported adverse effects, the most frequent being nausea (6.28%). **Conclusions:** Adherence to *H. pylori* treatment in the pediatric population in clinical trials is very high; adverse events were infrequent; it is recommended to study adherence under routine conditions. This is the first systematic review to evaluate the level of adherence to *H. pylori* treatment in the pediatric population.

Keywords: (Mesh) *Helicobacter pylori*, patient compliance, pediatrics.

I. INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori (H. pylori) es una bacteria que infecta la mucosa gástrica y es la causa principal de gastritis (1,2); se asocia al consumo de aguas no tratadas en países en vías de desarrollo (3). Este microorganismo Gram negativo produce una lesión destructiva multifocal luego de invadir la mucosa y tejido del estómago (4). La Organización Mundial de la Salud reporta al H. pylori como carcinógeno clase I asociado a cáncer gástrico (5), siendo la segunda causa de muerte por cáncer en el Perú, por detrás del de próstata en varones; pero la primera causa de muerte en mujeres. Es una de las infecciones crónicas más comunes padecida por 1 de cada 2 personas a nivel mundial (6,7). En un estudio hospitalario en pacientes sintomáticos en Lima, Perú durante 2010-2013, la frecuencia fue de 45,5% y en menores de 15 años de 36,3% (8), y la tasa de infección es de 50,2% con una edad de aparición a los nueve años (9).

Las guías clínicas europeas y norteamericanas para diagnóstico y tratamiento de H. pylori en niños sugieren que el diagnóstico se realiza por biopsias gástricas y no pruebas indirectas porque el inicio de tratamiento requiere confirmación histológica (10). Debe considerarse la susceptibilidad de la cepa bacteriana y tratamientos previos, como primera línea se da terapia triple compuesta por un inhibidor de bomba de protones y dos antibióticos durante 14 días (10,11,12,13). El esquema conformado por Omeprazol, Amoxicilina y Claritromicina (PPI-AMO-CLA) es el más usado en Perú y es recomendado por la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP) (12,13), de existir altos índices de resistencia, puede incluir bismuto o metronidazol como

fármacos de segunda línea (10,11), las tetraciclinas no se recomiendan por alteración de coloración en piezas dentales en niños (1, 13). Los efectos adversos más frecuentes son cefalea y diarrea, se da en 10% de pacientes tratados (14). Por bismuto se producen náuseas u oscurecimiento de heces; por metronidazol, sabor metálico y dispepsia; y por tetraciclina, fotosensibilidad (12,14).

Existen diferentes formas de medir la adherencia dentro de las cuales tenemos el uso de un diario donde se anota la toma de pastillas (15), cuestionarios a mitad y al final del tratamiento a través de llamadas (16) y la escala Morisky (17). No hay uniformidad en el punto de corte para definir buena adherencia, algunos autores proponen usar un porcentaje mayor al 90% del número de dosis totales (15), otros tienen su punto de corte en la toma del 100% de dosis (16).

Kotilea y colaboradores investigaron la influencia del nivel de adherencia en la erradicación de *H. pylori* en 145 niños entre 2011-2013 en Bélgica, y para definir buena adherencia tomaron como punto de corte un consumo mayor al 90% de dosis totales consumidas; 75% de pacientes tuvieron buena adherencia, y de este grupo 89.9% tuvieron una erradicación exitosa medida por test del aliento ocho semanas post tratamiento, mientras que aquellos que no fueron adherentes, tuvieron una tasa de erradicación menor (36.6%) (15).

Consideramos relevante objetivar y determinar la frecuencia con la que los estudios enfocan la adherencia en la población pediátrica como desenlace, así como, analizar si en la literatura se describen características que influyan sobre la adherencia.

Los resultados obtenidos tienen como propósito reflejar el conocimiento sobre el nivel de adherencia al tratamiento contra *H. pylori* en la población pediátrica; existen estudios sobre dicho tema en países asiáticos, europeos y parte de Norteamérica (15,16,18); sin embargo, hay poca evidencia en Latinoamérica.

Es importante conocer el nivel de adherencia al tratamiento contra *H. pylori* ya que el reconocimiento de los factores que influyen en ella servirá para prevenir la falla al tratamiento de los pacientes, además el registro de los efectos adversos más comunes servirá como base para optimizar el tratamiento. Consideramos que es un problema de salud pública relevante en el Perú debido a la alta prevalencia de infección en la población pediátrica y el impacto que tiene el fallo al tratamiento en las tasas de resistencia antibiótica; así como también por su asociación con el cáncer gástrico, siendo este el cáncer más prevalente en el país (13,3%) (19) y el primero en mortalidad (20).

Este estudio tiene como objetivo principal determinar la evidencia existente del nivel de adherencia al tratamiento contra *H. pylori* en pacientes menores de 18 años.

II. OBJETIVOS

General: Determinar la evidencia existente del nivel de adherencia al tratamiento contra H. pylori en pacientes menores de 18 años.

Específicos:

1. Determinar el nivel de adherencia al tratamiento contra H. pylori según la edad del paciente.
2. Determinar las causas reportadas de baja adherencia al tratamiento y su frecuencia.
3. Determinar los efectos adversos reportados del tratamiento contra H. pylori y su frecuencia.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática de estudios que evaluaron el nivel de adherencia a la terapia antibiótica en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de H. pylori.

El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

3.2 Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

Se realizó la búsqueda en Pubmed, Scielo, Lilacs y Cochrane Library (de 1984 en adelante) usando como estrategia de búsqueda los términos médicos (MeSH y DeCS), “map terms”, palabras clave y textos relacionados con el nivel de adherencia al tratamiento contra H. pylori en menores de 18 años.

Se incluyeron ensayos clínicos, estudios de cohortes y estudios transversales. Se excluyeron estudios de casos y controles, series de casos, reportes de casos, biografías, casos legales, comentarios, cartas al editor y revisiones. Se incluyeron estudios con participantes menores de 18 años de ambos sexos, con el diagnóstico de infección por H. pylori. Se incluyeron los artículos reportados en español e inglés.

El número total de artículos encontrados en la búsqueda fue analizado a través del software Distiller Systematic Review (DSR), en su versión gratuita para estudiantes. Se realizó el tamizaje en base a los títulos y resúmenes de artículos por

dos revisores de forma independiente, y se excluyeron los estudios que no tenían relevancia para el tema de estudio. No hubo discrepancias entre los investigadores.

Posteriormente, se realizó una primera revisión a texto completo de los artículos restantes y fueron analizados de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

3.3 Riesgo de sesgos

Se realizó una segunda revisión a texto completo con dos grupos de dos revisores diferentes y se utilizó la escala de Newcastle Ottawa (NOS) para la evaluación de riesgo de sesgo. Debido a que el presente estudio no incluye solamente ensayos clínicos randomizados y aleatorizados, sino también en sayos clínicos no aleatorizados y una cohorte, se decidió usar la NOS en vez de la Herramienta de riesgo de sesgos de Cochrane.

La NOS evalúa la representatividad, comparabilidad y resultado de interés de los artículos; sin embargo, debido a que el presente estudio evalúa el riesgo de sesgo solamente en la evaluación de la adherencia, hemos considerado solamente tres de los ocho parámetros de evaluación presentes en la escala original: representatividad de los participantes, evaluación de la adherencia y seguimiento de los pacientes. La escala modificada brinda un punto en cada una de las tres categorías, clasificando a los estudios como riesgo bajo (tres estrellas), riesgo moderado (dos estrellas), riesgo alto (cero o una estrella). (Ver Tabla 1)

El primer y segundo proceso de revisión a texto completo fue realizado por dos investigadores de forma independiente, los cuales no tuvieron discrepancias.

3.4 Proceso de extracción de información

Utilizando una plantilla en Microsoft ® Excel dos grupos de dos revisores extrajeron de forma independiente los datos a considerar de cada estudio elegible: autores, año de publicación, diseño del estudio, país y ciudad donde fue hecho el estudio, edad según promedio, mediana o grupos de edad; nivel socio económico según lo definan los autores; nivel educativo y edad del tutor, métodos diagnósticos usados para confirmar la infección por H. pylori, esquema de tratamiento (drogas, régimen, dosis) y duración; efectos secundarios, método de evaluación de la adherencia, nivel de adherencia de los participantes, tipo de seguimiento de los pacientes y duración del seguimiento.

3.5 Análisis de datos

El tipo de medición de la adherencia fue heterogéneo por lo que no se pudo realizar un metaanálisis. El nivel de adherencia de los participantes y el método de evaluación se reportaron para cada estudio por separado.

Los resultados acerca de la frecuencia de los efectos adversos, métodos diagnósticos y características sociodemográficas de los pacientes de cada estudio fueron estratificados según categorías.

IV. RESULTADOS

Se encontró un total de 571 artículos relacionados en las cuatro bases de datos: 172 artículos en Pubmed, 383 en Cochrane, 16 en Scielo y cero en Lilacs, hasta el mes de enero del 2021. Se eliminaron 42 duplicados. Los 529 artículos restantes fueron cargados en el software Distiller Systematic Review (DSR) para manejo de referencias de revisiones sistemáticas (Ver figura 1).

4.1 Proceso de selección de estudios

A través del software DSR dos grupos de dos revisores independientes examinaron los títulos y resúmenes obtenidos de los 529 artículos basándose en su concordancia y relevancia con el tema del estudio, siendo seleccionados un total de 133 artículos. A continuación, se realizó un tamizaje manual a partir de los títulos y resúmenes por parte de los dos revisores de forma independiente. El tamizaje manual fue necesario debido a que no se pudo visualizar los resúmenes de todos los artículos con el software DSR. De estos 133 artículos, se excluyeron 54 por incluir población adulta y no presentar los resultados pediátricos por separado, dos por ser duplicados, tres por ser cartas a editor, dos por ser revisiones narrativas y 10 por estar en un idioma diferente al español e inglés.

Se obtuvieron los 62 artículos completos de los estudios restantes, cada artículo fue leído por dos investigadores de manera independiente, siendo excluidos 27 artículos por no evaluar la adherencia al tratamiento, siete por no encontrarse el texto completo y tres por presentar su versión completa en idioma diferente a español o inglés. Se realizó la lectura a texto completo de los 25 artículos restantes y se evaluó el riesgo de sesgo con la escala de Newcastle Ottawa modificada para la

identificación de riesgo de sesgo por dos investigadores de forma independiente. Se excluyeron 13 estudios por no definir lo que es “alta adherencia”, se excluyó un estudio por utilizar un esquema de tratamiento mayor a 6 semanas y dos estudios por incluir participantes mayores a 18 años sin brindar los resultados por separado. Los nueve artículos restantes fueron catalogados con “bajo riesgo de sesgo” y fueron incluidos en la revisión sistemática. No hubo discrepancias entre los revisores. Las características de los nueve artículos se encuentran enlistados en la Tabla 2.

4.2. Características de los estudios

El nivel de adherencia al tratamiento contra *H. pylori* en pacientes menores de 18 años se evaluó en nueve estudios publicados entre los años 2005 y 2020; ocho correspondientes a ensayos clínicos y uno, a una cohorte; realizados en Bélgica, República Checa, Francia, Alemania, Grecia, Países Bajos, Polonia, España, Suiza, Italia, Irán, China, Vietnam y Brasil. Un total de 1,273 participantes pediátricos fueron incluidos en los nueve artículos que cumplieron los criterios de inclusión de la revisión sistemática, de los cuales seis fueron ensayos clínicos aleatorizados que incluían 652 pacientes, dos ensayos clínicos no aleatorizados que incluían 476 pacientes y una cohorte que incluía 145 pacientes. Del total de participantes el rango de mujeres fue entre el 29,6% y 60%, el rango de edad osciló entre 1 y 18 años. Dentro de las características de los estudios, Schwarzer et al. y Zhou et al. no reportan el promedio de edad. Los estudios de Zhou et al. y de Macha et al. no incluyeron pacientes menores de 5 años. Casi todos los estudios utilizaron como método diagnóstico la histopatología o cultivo de biopsia. El esquema terapéutico

que se administró fue en la mayoría de estudios la terapia triple comparándola con ya sea, terapia secuencial, cuádruple o individualizada; excepto en ambos estudios de Schwarzer et al, en los cuales solamente se evaluó terapia secuencial o terapia individualizada. La duración de la terapia contra *H. pylori* osciló entre los siete y catorce días. El lugar donde fueron realizados, las edades promedio de los participantes, el método diagnóstico, el esquema de control, el esquema de intervención y sus respectivas duraciones, así como la duración del seguimiento de cada uno de los estudios incluidos están descritos en la Tabla 2.

4.3 Evaluación de la calidad (riesgo de sesgos)

De los nueve artículos incluidos en la revisión, todos obtuvieron un bajo riesgo de sesgo según la Escala Newcastle-Ottawa modificada (Tabla 3) (Figura 2). El puntaje del riesgo de sesgo de todos los artículos fue de 3, es decir, bajo riesgo. Este se mide sumando el puntaje de la representatividad de la población, la manera en que se midió la evaluación de la adherencia y la existencia de un adecuado seguimiento de pacientes, cada uno de ellos con el valor de un punto en caso cumplan los criterios.

Los nueve estudios cuentan con una duración del seguimiento mayor a cuatro semanas, con un máximo de seis meses. El estudio de FrancaVilla et al. fue el único en tener una duración de seguimiento de seis meses; Albrecht et al. y Kotilea et al. tuvieron una duración del seguimiento de ocho meses y Schwarzer et al. obtuvo una duración de 12 semanas. En cinco estudios se obtuvo una duración de seguimiento menor a seis semanas. De los nueve artículos, ocho tuvieron un seguimiento

completo. En Bahremand et al. se obtuvo una pérdida menor del 25% de los pacientes.

4.4 Nivel de adherencia:

El porcentaje de adherencia es medido de acuerdo al ponderado total entre el esquema control y el esquema de intervención en estudios con grupo control; y en estudios sin grupo control es el porcentaje del grupo de intervención. De los nueve estudios incluidos, tres de ellos definieron adecuada adherencia con 80% del cumplimiento del tratamiento, cuatro de ellos con mayor del 90% y dos de ellos con mayor o igual al 95%. Los tipos de método de evaluación de la adherencia fueron entrevista directa (3 de 9), registro en un diario (5 de 9), registro en un cuestionario (1 de 9), registro por teléfono (1 de 9) recuento de pastillas (4 de 9). En cinco estudios se combinan dos métodos de evaluación de la adherencia, en cuatro de ellos solamente se emplea un método. De los nueve estudios, solamente en Schwarzer et al. se hizo un recordatorio a los pacientes sobre la toma de medicamentos. Se especificó en tres artículos que el evaluador de la adherencia fue un médico, en los otros casos no se especificó. Todos los pacientes tuvieron una pérdida de pacientes menor del 25%. El porcentaje de pérdidas va de 0 a 14,6%, cuatro de ellos tuvieron una pérdida menor al 5%, dos de ellos una pérdida entre 5 a 10% y tres tuvieron una pérdida mayor al 10%. La adherencia de los estudios está en el rango de 69% a 100%. En cuatro de ellos se obtuvo una adherencia del 100%, en 3 estudios se obtuvo una adherencia superior al 90 e inferior al 100%, en un estudio se obtuvo una adherencia superior al 80% e inferior al 90% y en un estudio

se obtuvo una adherencia inferior al 80%. En Schwarzer et al. se obtuvo una adherencia del 69%.

4.5. Efectos adversos

Hubo ocho estudios que reportaron efectos adversos a la terapia contra *H. pylori*. El único estudio en el cual no se realizó la medición de efectos adversos fue el de Bahremandt et al. En el estudio de Kotilea et al. el 86,1% no reportó efectos adversos, el 13,1% reportó efectos adversos no especificados, mientras que en el 0,8% se desconoce la existencia de efectos adversos.

En la tabla 5, se señalan aquellos efectos adversos reportados con mayor frecuencia los cuales fueron náuseas, cefalea, diarrea y dolor abdominal, considerados dentro de la clasificación de efectos adversos leves ya que en ninguno de los estudios se reportó que los participantes hayan requerido la búsqueda de atención médica que haya requerido hospitalización (34). En menor frecuencia se reportaron vómitos, reacciones dermatológicas, sabor metálico y constipación. La somnolencia no fue reportada por ninguno de los estudios incluidos.

V. DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática sobre la adherencia al tratamiento de *H. pylori* en pacientes pediátricos, se incluyeron ocho ensayos clínicos y una cohorte. En seis usaron un punto de corte para definir alta adherencia mayor o igual al 90% del número de dosis totales, y en cuatro de ellos todos sus pacientes fueron adherentes.

La adherencia al tratamiento es una variable de difícil medición debido a que se trata de un comportamiento que sucede en casa y por lo tanto requiere de un auto reporte o de una forma de verificar que el comportamiento sucedió. En la población pediátrica, la adherencia mide el comportamiento de la madre o cuidador principal de dar el tratamiento al niño, este rol cobra mayor relevancia sobretodo mientras menor edad tienen los niños y puede ir variando conforme aumenta la edad; esto sumado a que se tratan en su mayoría de ensayos clínicos y existe mayor vigilancia por parte tanto de los investigadores como del tutor para el cumplimiento de la terapia indicada. En los estudios incluidos existen múltiples formas de medir esta variable: a través de un cuestionario, ya sea por entrevista directa (21,22,23) o teléfono (24,25), registro en un diario (15,21,24,25,26) o cuenta de pastillas (23,26,27,28); cada una de estas formas de medición está sujeta a sesgos tanto del investigador como del paciente; ya que puede subestimar o sobreestimar el cumplimiento del esquema de tratamiento. El registro en un diario puede subestimar la adherencia ya que involucra que los tutores no se olviden de registrar cada una de las tomas del paciente; mientras que la entrevista directa o por teléfono puede sobreestimar la adherencia si se realizan preguntas cerradas o que induzcan a una respuesta favorable.

No existen cuestionarios estandarizados para evaluar la adherencia al tratamiento contra *H. pylori* en la población pediátrica; sin embargo, Luo et al. usaron como cuestionario una adaptación china de la escala de medición de adherencia de Morisky en pacientes adultos tratados contra *H. pylori*, esta escala es una medida cualitativa del nivel de adherencia, consta de cuatro preguntas dirigidas a averiguar si el paciente se ha olvidado alguna vez de tomar las dosis, si las ha tomado en los horarios adecuados o si las ha dejado de tomar debido a la mejora o al empeoramiento de algún síntoma (17). Se considera un paciente con buena adherencia cuando responde “no” a las cuatro preguntas, de lo contrario se cataloga como un paciente con baja adherencia (17), esta escala aporta una manera concisa y estandarizada de realizar la evaluación a los pacientes, evitando que los investigadores realicen las preguntas de forma subjetiva.

Por otro lado, tampoco se ha estandarizado una forma específica para medir la adherencia, Schwarzer y colaboradores utilizaron dos métodos de medición de adherencia, el registro de toma de pastillas y efectos adversos en un diario y un cuestionario que se realizó a través de dos llamadas telefónicas, al día siete y al día catorce del tratamiento. Este seguimiento activo a los pacientes podría reducir el sesgo de memoria por parte de los pacientes o sus cuidadores.

FrancaVilla y colaboradores midieron la adherencia a través de la entrevista personal al terminar el tratamiento. En ese estudio, los pacientes fueron educados y motivados para cumplir la terapia, no se precisa si esto fue realizado solamente antes del tratamiento o durante el mismo. Schwarzer et al. reportaron que 69% de sus pacientes fueron adherentes, con un punto de corte de $\geq 80\%$, mientras que

Francavilla et al. reportaron un 98,7% de pacientes adherentes, con un punto de corte $\geq 95\%$; esto refleja que una entrevista directa puede condicionar la conducta o las respuestas del paciente y tutores respecto a la toma de dosis del tratamiento, para que sus respuestas no connoten a un “mal” paciente o que “no sigue las indicaciones”, esto se conceptualiza como sesgo de deseabilidad social, se define como la tendencia de presentarse de una forma socialmente aceptable, más no es reflejo de la realidad del paciente; en investigación, dicho sesgo genera un desfase entre la realidad del paciente y como éste la presenta a los investigadores (29), existen escalas para la detección de dicho sesgo como la de 33 ítems de Marlowe-Crowne, la cual no fue usada en ninguno de los estudios presentados; en estudios en los que se utilicen cuestionarios o entrevistas directas para obtener datos sobre la adherencia sería importante usar escalas de medición del sesgo de deseabilidad social, para identificarlo y manejarlo evitando que altere los resultados (30).

Asimismo, el realizar la entrevista luego de dos semanas de tratamiento comparado con realizar un cuestionario finalizando la primera y segunda semana de tratamiento, tendría un mayor riesgo de olvido de los datos de adherencia y efectos adversos por parte del paciente. Tres de los estudios evaluaron la adherencia al término inmediato del tratamiento, y cuatro de ellos a las cuatro o seis semanas luego de haber culminado el tratamiento, lo cual también puede conducir a un sesgo de memoria.

Ninguno de los estudios utilizó una forma biológica para medir la adherencia, como medir la concentración sérica de los antibióticos; por lo que los métodos tienen un grado de sesgo y dependen de la relación médico-investigador y paciente, así como

de su grado de sinceridad al momento de registrar la información en los diarios, de llevar la cantidad verdadera de medicamentos para el recuento de pastillas y no descartarlas a pesar de no haber tomado la dosis en su momento. A pesar de que medir la concentración sérica de antibióticos sería el método más fidedigno, es de difícil aplicabilidad por la incomodidad que representaría al paciente y su mayor costo, una opción más viable para medir el nivel de adherencia podría utilizar métodos cuantitativos y cualitativos combinados, como un cuestionario estructurado además de la cuenta de pastillas; esta evaluación podría realizarse al sétimo y décimo cuarto día de tratamiento para minimizar el sesgo de memoria.

Probablemente por ser ensayos clínicos, la proporción de pacientes que se perdió en el seguimiento fue pequeña. Solo tres estudios presentan pérdidas mayores al 10% del total de pacientes, cinco tuvieron pérdidas menores al 10% y uno no tuvo pérdidas. Uno de los motivos de la pérdida de los pacientes puede ser la mejoría total de síntomas, y el otro extremo es empeoramiento y suspensión de tratamiento.

Ocho de los nueve artículos incluidos reportaron efectos adversos. Aquellos más mencionados fueron náuseas, cefalea, diarrea y dolor abdominal, con una frecuencia de 6,28%, 5,98%, 5,86% y 5,29%, respectivamente. Los otros efectos reportados, pero con una menor frecuencia fueron vómitos con 4,19%, y reacción dermatológica con 3,16%; aquellos menos frecuentes fueron constipación y sabor metálico, con una frecuencia de 2,92% y 2,11%, respectivamente; ningún artículo describe a la somnolencia como efecto adverso, a pesar de estar descrito en la literatura (16). Schwarzer et al. en su estudio del 2015 mencionan que de los nueve pacientes que presentaron baja adherencia, tres de ellos cesaron el tratamiento

debido a que presentaron vómitos y diarrea relacionados al consumo de claritromicina y metronidazol durante el día siete y ocho de tratamiento.

Si bien la frecuencia de efectos adversos en los estudios revisados fue baja, se debe considerar que estos no fueron evaluados como objetivo principal, lo que podrá variar la verdadera frecuencia en la que se presentan y explicaría la diferencia con estudios realizados en otro tipo de población .

Por ejemplo, al compararlo con revisiones sistemáticas en la población adulta, Song et al. reportaron una prevalencia de 28-33% (31), mientras que Bae et al. reportaron una prevalencia de 37-39% (32), denotando así una mayor prevalencia de efectos adversos en población adulta con respecto a nuestros hallazgos.

Con respecto a las estrategias para mejorar la adherencia, Luo et al. investigaron el efecto de las plataformas sociales en la adherencia al tratamiento contra la infección por *H. pylori* en la población adulta. Mediante la aplicación WeChat hacían recordatorios del consumo de las dosis diarias, para evaluar la adherencia usaron la escala de medición de adherencia de Morisky (17). Concluyeron que aquellos pacientes con los que se utilizó la aplicación tuvieron mejor conocimiento relacionado a su enfermedad, una mayor tasa de erradicación y mejor adherencia, reportaron que el 94% de pacientes de este grupo tuvieron una buena adherencia a comparación del 54% de pacientes en el grupo control (17). El uso de las plataformas sociales podría ser una alternativa de bajo costo, rápida y aplicable en nuestro entorno para aumentar el nivel de adherencia, precisando solamente que el paciente posea un teléfono celular para enviar los recordatorios de su tratamiento.

Se necesita realizar estudios que evalúen la adherencia al tratamiento como objetivo principal y no como objetivo secundario de estudios sobre erradicación de *H. pylori*; ya que, si se busca determinar el nivel de adherencia, se procurará no influenciar al paciente y limitar los sesgos para que la información sea lo más fidedigna posible.

Esta revisión sistemática reúne la evidencia disponible desde el descubrimiento del *Helicobacter pylori* en 1984 en la población pediátrica en cuatro de las fuentes más importantes (Pubmed, Cochrane Library, Scielo y Lilacs), en dos idiomas: español e inglés.

Entre las limitaciones tenemos que al incluir en su mayoría estudios aleatorizados controlados, los pacientes tienen un seguimiento más activo que en la rutina, y la alta adherencia pueda deberse a eso. Es importante realizar estudios sobre adherencia en condiciones de rutina sin que los pacientes y tutores se vean influenciados. El estudio presenta limitaciones con respecto al idioma, ya que un total de trece artículos fueron excluidos debido a que se encontraban en idiomas diferentes al español e inglés, siete de ellos en idioma chino, tres en portugués, dos en ruso y uno en serbio; sin embargo, al no haber podido ser evaluados para riesgo de sesgo, no podríamos asegurar su posible inclusión al estudio. En caso tuvieran un bajo riesgo de sesgo, los artículos en idioma chino serían importantes debido a la alta prevalencia de *H. pylori* en la población pediátrica (69,4%) encontrada en zonas de alto riesgo de cáncer gástrico (33) y podrían variar los resultados obtenidos en el estudio, por lo cual se presentaría sesgo de publicación. Además, este sesgo podría presentarse por la falta de inclusión de estudios con resultados significativos, a pesar de tener dos grupos de revisores independientes al hacer el tamizaje de

estudios cabe la posibilidad de que uno de estos estudios pueda no haberse incluido y alterar los resultados.

Con la información recaudada se logra determinar la frecuencia de efectos adversos y cuáles son los que con mayor probabilidad se puedan presentar en la práctica y por consiguiente el gastroenterólogo pediatra deba manejar.

VI. CONCLUSIONES

La adherencia al tratamiento de H pylori en población pediátrica en ensayos clínicos es muy alta.

Los eventos adversos fueron poco frecuentes (< 7%).

Se recomienda estudiar la adherencia en condiciones de rutina.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cadranet S, Oderda G, Koletzko S. .1. 3. Forty Years of Helicobacter Pylori in ESPGHAN. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018 Apr 1;66: S65-7.
2. León B, Recavarren A, Ramirez R. El aporte peruano a la investigación sobre Helicobacter pylori. *Rev. méd. hered.* 1991;2(4):173-81.
3. Boehnke KF, Brewster RK, Sánchez BN, Valdivieso M, Bussalleu A, Guevara M, Saenz CG, Alva SO, Gil E, Xi C. An assessment of drinking water contamination with Helicobacter pylori in Lima, Peru. *Helicobacter*. 2018 Apr;23(2):e12462.
4. De Bortoli N, Leonardi G, Ciancia E, Merlo A, Bellini M, Costa F, Mumolo MG, Ricchiuti A, Cristiani F, Santi S, Rossi M. Helicobacter pylori eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics. *The American journal of gastroenterology*. 2007 May;102(5):951.
5. Razuka-Ebela D, Polaka I, Parshutin S, Santare D, Ebela I, Murillo R, Herrero R, Tzivian L, Park JY, Leja M. Sociodemographic, Lifestyle and Medical Factors Associated with Helicobacter Pylori Infection. *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases*. 2020 Sep 1;29(3).
6. Bernuy-Bocanegra P, Salinas-Cerquín C, Benites-Goñi H, Bussalleu-Cavero A, Ojeda-Cisneros M, Montes-Teves P, Acorda-Sifuentes L, Zegarra-Chang A, Bussalleu-Rivera A. Eficacia de los tratamientos para la infección por Helicobacter pylori en una clínica particular. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2013;26(3):115-20.

7. Ernst PB, Gold BD. Helicobacter pylori in childhood: new insights into the immunopathogenesis of gastric disease and implications for managing infection in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1999 May 1;28(5):462-73.
8. Castillo Contreras O, Maguiña Quispe J, Benites Goñi H, Chacaltana Mendoza A, Guzmán Calderón E, Dávalos Moscol M, Frisancho Velarde O. Prevalencia de Helicobacter pylori en pacientes sintomáticos de consulta externa de la Red Rebagliati (EsSalud), Lima, Perú, en el período 2010-2013. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2016 Jan;36(1):49-55.
9. Verne Ugarte CA, Bullard Elías D, Viton Espino AF. Prevalencia de Helicobacter pylori en población pediátrica menor de 15 años determinada mediante biopsias gástricas, en el Hospital Cayetano Heredia entre enero 2007 a julio del 2016. [Bachiller]. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017.
10. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranet S, Casswall T, Czinn S, Gold BD, Guarner J, Elitsur Y, Homan M. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of Helicobacter pylori in children and adolescents (update 2016). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017 Jun 1;64(6):991-1003.
11. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranet S, Chong S, Colletti RB, Casswall T, Elitsur Y, Guarner J. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011 Aug 1;53(2):230-43

12. Rodríguez W, Pareja Cruz A, Yushimito L, Ramírez Ramos A, H Gilman R, Watanabe Yamamoto J, Rodríguez Ulloa C, Mendoza Requena D, Guerra Valencia J, Leey Casella J, Chinga Alayo E. Tratamiento del *Helicobacter Pylori* con Omeprazol, Amoxicilina y Claritromicina en esquemas de 7 y 10 días. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2003 Jul;23(3):177-83.
13. Harris PR, Calderón-Guerrero OG, Vera-Chamorro JF, Lucero Y, Vasquez M, Ogata SK, Angulo D, Madrazo A, Gonzales J, Rivero A, Gana JC. Adaptación a la realidad de Latinoamérica de la Guía Clínica NASPGHAN/ESPGHAN 2016 sobre Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de Infección por *Helicobacter pylori* en Pediatría. *Revista Chilena de Pediatría*. 2020 Sep 2;91(5).
14. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *The American journal of gastroenterology*. 2007 Aug;102(8):1808.
15. Kotilea K, Mekhael J, Salame A, Mahler T, Miendje-Deyi VY, Cadranel S, Bontems P. Eradication rate of *Helicobacter pylori* infection is directly influenced by adherence to therapy in children. *Helicobacter*. 2017 Aug;22(4):e12383.
16. Abbasinazari M, Sahraee Z, Mirahmadi M. The Patients' Adherence and Adverse Drug Reactions (ADRs) which are Caused by *Helicobacter pylori* Eradication Regimens. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2013 Mar;7(3):462.

17. Luo M, Hao Y, Tang M, Shi M, He F, Xie Y, Chen W. Application of a social media platform as a patient reminder in the treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2020 Apr;25(2):e12682.
18. Shakya Shrestha S, Bhandari M, Thapa SR, Shrestha R, Poudyal R, Purbey B, Gurung RB. Medication adherence pattern and factors affecting adherence in *Helicobacter Pylori* eradication therapy. *Kathmandu Univ Med J*. 2016;53(1):58-64.
19. Ramos, W., Venegas, D., Medina, J., Guerrero, C., & Cruz, A. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú, 2013. Lima: MINSA/DGE. 2013; 1-108
20. Payet E, Pérez P, Poquioma E, Diaz E. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana-Incidencia y Mortalidad 2010-2012 [acceso 8 de febrero de 2018][Internet]. Vol. 5, Minsa-Inen. 2016.
21. Albrecht P, Kotowska M, Szajewska H. Sequential therapy compared with standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children: a double-blind, randomized, controlled trial. *The Journal of pediatrics*. 2011 Jul 1;159(1):45-9.
22. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, Magistà AM, Boscarelli G, Piscitelli D, Amoroso A, Di Leo A, Miniello VL, Francavilla A, Cavallo L. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2005 Nov 1;129(5):1414-9.
23. Nguyen TV, Bengtsson C, Nguyen GK, Hoang TT, Phung DC, Sörberg M, Granström M. Evaluation of two triple-therapy regimens with metronidazole or clarithromycin for the eradication of *H. pylori* infection in

- Vietnamese children: a randomized, double-blind clinical trial. *Helicobacter*. 2008 Dec;13(6):550-6.
24. Schwarzer A, Bontems P, Urruzuno P, Kalach N, Iwanczak B, Roma-Giannikou E, Sykora J, Kindermann A, Casswall T, Cadranel S, Koletzko S. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* infection in treatment-naïve children. *Helicobacter*. 2016 Apr;21(2):106-13.
 25. Schwarzer A, Urruzuno P, Iwanczak B, Martinez-Gomez MZ, Kalach N, Roma-Giannikou E, Liptay S, Bontem P, Buderus S, Wenzl TG, Koletzko S. New effective treatment regimen for children infected with a double-resistant *Helicobacter pylori* strain. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011 Apr 1;52(4):424-8.
 26. Tolone S, Pellino V, Vitaliti G, Tolone C. Evaluation of *Helicobacter Pylori* eradication in pediatric patients by triple therapy plus lactoferrin and probiotics compared to triple therapy alone. *Italian journal of pediatrics*. 2012 Dec;38(1):1-5.
 27. Bahremand S, Zamani A, Foroutan H, Tirgari F, Nooripour S, Razavi L, Moayeri H. Evaluation of triple and quadruple regimens in eradication of *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients in Emam Khomeini hospital in 2002-2003: a randomized clinical trial. *Medical Journal of The Islamic Republic of Iran (MJIRI)*. 2005 May 10;19(1):29-33.
 28. Zhou Y, Ye Z, Wang Y, Zhang Y, Tang Z, Yan W, Jiang Y, Huang Y. Comparison of four different regimens against *Helicobacter pylori* as a first-line treatment: A prospective, cross-sectional, comparative, open trial in Chinese children. *Helicobacter*. 2020 Apr;25(2):e12679.

29. Bergen N, Labonté R. “Everything is perfect, and we have no problems”: detecting and limiting social desirability bias in qualitative research. *Qualitative health research*. 2020 Apr;30(5):783-92.
30. Van de Mortel TF. Faking it: social desirability response bias in self-report research. *Australian Journal of Advanced Nursing, The*. 2008 Jun;25(4):40.
31. Song ZQ, Zhou LY. Hybrid, sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2016 May 21;22(19):4766.
32. Bae HJ, Kim JS, Kim BW, Nam YJ. Concomitant or sequential therapy as the first-line therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in Korea: a systematic review and meta-analysis. *The Korean Journal of Gastroenterology*. 2018 Jan 25;71(1):31-7.
33. You WC, Zhang L, Pan KF, Jiang J, Chang YS, Perez-Perez GI, Liu WD, Jun-Ling MA, Gail MH, Blaser MJ, Fraumeni JR JF. *Helicobacter pylori* prevalence and CagA status among children in two counties of China with high and low risks of gastric cancer. *Annals of epidemiology*. 2001 Nov 1;11(8):543-6

VIII. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Tabla 1. Escala Newcastle Ottawa (NOS) modificada

Selección	Representatividad de niños a los que se les da tratamiento contra <i>Helicobacter pylori</i>	Verdaderamente representativo del promedio*	Sí aplica
		Un tanto representativo del promedio*	
		Grupo selecto de usuarios (voluntarios)	
		No hay descripción	
Selección de la cohorte no expuesta		Fue obtenida a partir de la misma comunidad que la cohorte expuesta*	No aplica
		Fue obtenida de una muestra diferente	
		No se describe	
Comprobación de la exposición		Registros seguros*	No aplica
		Entrevista estructurada*	
		Auto reporte escrito	
		No se describe	
Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio		Sí*	No aplica
		No	
Comparabilidad	Comparabilidad de las cohortes en base al diseño o análisis	Estudios de control para ____ (factor más importante) *	No aplica
		Estudios de control para cualquier factor adicional*	
Resultado	Evaluación de la adherencia	Historia clínica, recuento de píldoras, estudios de recarga de farmacia, evaluación electrónica*	Sí aplica
		Cuestionarios, diarios de pacientes*	
		Autoinformes	

	Sin descripción	
¿El seguimiento fue lo suficientemente largo para que ocurran los resultados de interés?	Sí* No	No aplica
Adecuado seguimiento de los pacientes	Seguimiento completo de todos los pacientes*	Sí aplica
	Sujetos perdidos durante el seguimiento, es probable que no presenten sesgos, pérdida de <25% de pacientes seguidos, descripción de pacientes perdidos*	
	Tasa de seguimiento <75% y no descripción de las pérdidas	
	No se describe	

Figura 1. Flujograma de proceso de selección de estudios.

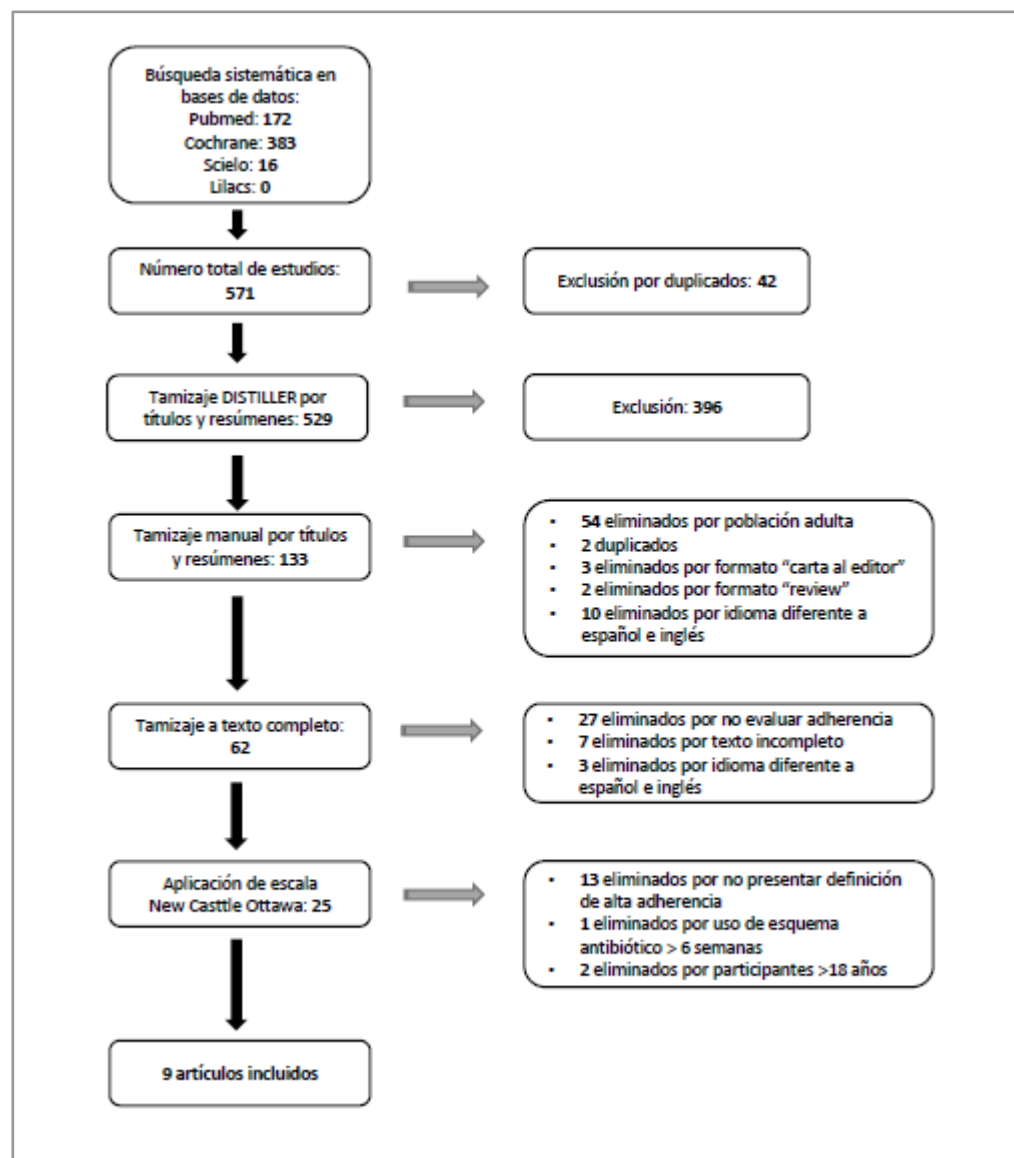


Tabla 2.- Características basales de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Estudios	Diseño	Lugar	Pacientes (n)	Mujeres (n)	Promedio de Edad (Rango)	Método diagnóstico	Esquema Control	Esquema de Intervención	Duración	Duración del Seguimiento
Albrecht et al, 2011	Ensayo clínico aleatorizado	Polonia	107	58	12.09 (3-18)	TAU / H / TU	Terapia Triple	Terapia Secuencial	10 días	6- 8 semanas
Kotilea et al, 2017	Cohort e	Bélgica	145	67	9.7 (2.1-17.6)	C	Terapia Triple	Terapia Secuencial	10 días	8 semanas

Schwarz er et al, 2015	Ensayo clínico no aleatori zado	Bélgica, República checa, Francia, Alemania, Grecia, Países bajos, Polonia, España, Suiza	209	91	3.1	-	C + H	-	Terapia	10	8-12 semanas
					17.9				Secuencia	días	
									I*		

Schwarz er et al, 2010	Ensayo clínico aleatori zado	Bélgica, Alemania, Polonia, Italia, España, Grecia, Francia, República Checa	64	28	11.6	C	-	Terapia Individual izada	14 días	6 semanas
Bahrem and et al, 2005	Ensayo clínico aleatori zado	Irán	100	58	12.4 (1- 16)	TAU + H	Terapia Triple	Terapia Cuádruple	10 días	4 semanas

Francavilla et al, 2005	Ensayo clínico aleatorizado	Italia	75	45	10.5 (3.3-18)	TAU + H	Terapia Triple T	Terapia Secuencia l	10 días	8 semanas y 6 meses
Zhou et al, 2020	Ensayo clínico abierto	China	267	79	6-18	TAU / C + H	Terapia Triple	Terapia Cuádruple Terapia Secuencia l Terapia Individualizada	14 días	4 semanas

Nguyen et al, 2008	Ensayo clínico aleatorizado	Vietnam	238	118	8.6 ±3.8 (3-15)	TAU / C / TAH	Terapia triple	Terapia triple †	14 días	4 semanas
Tolone et al, 2012	Ensayo clínico aleatorizado	Italia	68	36	8.3±3.4	TAU / H	Terapia Triple	Terapia triple + Adyuvante ‡	7 días	4 semanas

TAU: Test del Aliento con Urea, H: Histopatología, C: Cultivo, TU: Test de Ureasa de Biopsia, TAH: Test de Antígeno en Heces. Terapia Triple: IBP, amoxicilina, claritromicina. Terapia Cuádruple: IBP, amoxicilina, metronidazol, bismutol. Terapia Secuencial: IBP + amoxicilina por 5 días, seguidos de IBP + claritromicina + tinidazol por 5 días más.

*Terapia Secuencial donde se reemplazó Tinidazol por Metronidazol

†Terapia triple donde se reemplazó Claritromicina por Metronidazol

‡ Terapia Adyuvante con Probinul – Cadigroup

⌣ Terapia triple con duración diferenciada de 7 días

Tabla 3.- Evaluación de riesgo con Escala Newcastle Ottawa modificada

Estudios	Representatividad	Evaluación de la adherencia	Adecuado seguimiento de pacientes	Riesgo	Tipos de Seguimiento	Duración del Seguimiento
Albrecht et al, 2011	1	1	1	Bajo riesgo	Seguimiento completo	6 a 8 semanas
Kotilea et al, 2017	1	1	1	Bajo riesgo	Seguimiento completo	8 semanas
Schwarzer et al, 2015	1	1	1	Bajo riesgo	Seguimiento completo	8 a 12 semanas
Schwarzer et al, 2010	1	1	1	Bajo riesgo	Seguimiento	6 semanas

					completo	
Bahremmand et al, 2005	1	1	1	Bajo riesgo	Pérdida menor del 25% de pacientes seguidos	4 semanas
Francavilla et al, 2005	1	1	1	Bajo riesgo	Seguimiento completo	8 semanas a 6 meses
Zhou et al, 2020	1	1	1	Bajo riesgo	Seguimiento completo	4 semanas
Nguyen et al, 2008	1	1	1	Bajo riesgo	Seguimiento completo	4 semanas

Tolone et al, 2012	1	1	1	Bajo riesgo	Seguimiento completo	4 semanas
--------------------	---	---	---	-------------	-------------------------	-----------

Figura 2. Evaluación de sesgos

	Escala New Castle Ottawa
Albrecht et al, 2011	
Kotilea et al, 2017	
Schwarzer et al, 2015	
Schwarzer et al, 2010	
Bahreman et al, 2005	
Francavilla et al, 2005	
Zhou et al, 2020	
Nguyen et al, 2008	
Tolone et al, 2012	

Tabla 4.- Adherencia al tratamiento contra H. pylori y porcentaje de pérdidas

Estudios	Definición porcentual de alta adherencia	Porcentaje de pacientes adherentes	Proporción de pacientes adherentes	Método de evaluación de adherencia	Evaluar de la Adherencia	Porcentaje de pérdidas en el estudio	Recordatorio al paciente	Fecha de evaluación post tratamiento	Cantidad de métodos de evaluación de adherencia
Albrecht et al, 2011	≥ 95%	100%	103/103	Entrevista directa y registro en un diario	No específica	3,7%	No específica	6-8 semanas	2
Kotilea et al, 2017	≥ 90%	84%	109/130	Registro en diario	No específica	10,3%	No específica	No especificado	1

Schwarz er et al, 2015	> 90%	94,9%	169/178	Registro en un diario y cuestionario	No especifica do	9,9%	No especifica do	No especificado	2
Schwarz er et al, 2010	≥ 80%	69%	43/62	Registro en un diario y cuestionario por teléfono	No especifica do	8%	si	6 semanas	2
Bahrema nd et al, 2005	≥ 80%	100%	100/100	Recuento de píldoras	No especifica do	18%	No especifica do	4 semanas	1
Francavil la et al,	≥ 95%	98,7%	74/75	Entrevista personal	Médico	1,33%	No especifica	0 semanas	1

2005							do		
Zhou et al, 2020	>80%	95,2%	217/228	Recuento de píldoras	Médico	14,6%	No especifica do	0 semanas	1
Nguyen et al, 2008	>90%	100%	233/233	Recuento de píldoras y entrevista directa	Médico	2,1%	No especifica do	4 semanas	2
Tolone et al, 2012	>90%	100%	68/68	Recuento de píldoras y registro en un diario	No especifica do	0%	No especifica do	0 semanas	2

Tabla 5.- Frecuencia de efectos adversos en el tratamiento contra H. pylori

Efecto adverso	Estudios (n)	Total de participantes (n)	Participantes afectados (n)	Frecuencia (%)
Diarrea	6	870	51	5,86%
Constipación	2	171	5	2,92%
Reacción dermatológica	2	285	9	3,16%
Sabor metálico	2	331	7	2,11%
Náuseas	6	764	48	6,28%

Vómitos	3	334	14	4,19%
Dolor abdominal	5	661	35	5,29%
Cefalea	3	518	31	5,98%
Somnolencia	0	0	0	0
