UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Efectividad y seguridad del uso de probióticos en la erradicación de *Helicobacter pylori*: Revisión Sistemática de la Literatura y Metaanálisis

Gilberto Jaramillo Trujillo

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia
2020

Efectividad y seguridad del uso de probióticos en la erradicación de *Helicobacter pylori*: Revisión Sistemática de la Literatura y Metaanálisis

Gilberto Jaramillo Trujillo

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en gastroenterología

Director:

Medico internista, Gastroenterólogo, jefe del programa de gastroenterología universidad nacional de Colombia. William Alberto Otero Regino

Codirectora:

MsC Epidemiología Clínica, PhDc Salud Pública y PhDc Epidemiología Clínica, Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Kelly Estrada Orozco

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2020

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

_____

Nombre

Fecha 21/12/2020

Resumen

Efectividad y seguridad del uso de probióticos en la erradicación de *Helicobacter pylori*: Revisión Sistemática de la Literatura y Metaanálisis

Introducción y objetivos. Los tratamientos para erradicar *H.pylori* han perdido efectividad por la aparición de resistencia a los antibióticos. La utilidad de los probióticos adicionados a terapias triples y cuádruples es controvertido. Nuestro objetivo fue investigar la efectividad de probioticos adicionándolos a las terapias de erradicación. **Materiales y métodos:** Investigamos bases de datos para identificar experimentos clínicos aleatorizados desde enero 2010 hasta mayo 2020 sobre tratamiento de *H.pylori* que incluyeran probióticos comparados con placebo o no intervención. El efecto se estimó con Odds Ratio (OR), heterogeneidad con I^2 y Chi^2. Los análisis crudos se presentaron como riesgo relativo (RR). **Resultados:** Se identificaron 12 experimentos clínicos aleatorizados (ECC) que incluyeron 1091 pacientes. Nueve ECC fueron con terapia triple, 2 con terapia cuádruple y 1 con triple y cuádruple. En las terapias triples los probióticos fueron más eficaces que placebo 79.4% vs 71.1%, (OR = 1.42; 95% CI =1.05-0.09; I^2 = 0%). En cuádruples no aumentaron efectividad. El probiótico más utilizado fue Lactobacillus reuteri, con tasas de 77.9% (95% CI = 70.5-84.19) versus 66.8% (95% CI = 58.8–74.2). Los probióticos disminuyeron efectos adversos en terapias triples (OR = 0.50; 95% CI = 0.28-0.90); I^2=0%) y cuádruples (OR= 0.26; 95% CI = 0.09-0.74; I^2=0%). **Conclusión:** Los probióticos mejoran en 8.5% la efectividad de las terapias triple, pero el éxito final sigue siendo pobre (<90%). No aumenta la efectividad de terapias cuádruples. Significativamente disminuyen efectos adversos No se justifican más estudios con probióticos en terapias triples.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, probióticos, erradicación, efectos adversos

Abstract

Effectiveness and Safety of Probiotic Use in the Eradication of Helicobacter pylori: Systematic Review of Literature and Meta-Analysis

Introduction and Objectives. Treatments to eradicate *H. pylori* have lost effectiveness due to the appearance of resistance to antibiotics. The usefulness of probiotics added to triple and quadruple therapies is controversial. Our goal was to do some research on the effectiveness of probiotics by adding them to eradication therapies.

Materials and Methods: We investigated databases to identify randomized clinical experiments on the treatment of *H. pylori* from January 2010 to May 2020 that included probiotics compared to placebo or non-intervention. The effect was estimated with Odds Ratio (OR), heterogeneity with I^2 and Chi^2. The raw analyses were presented as relative risk (RR).

Results: Twelve randomized clinical trials (RCTs) involving 1,091 patients were identified. Nine RCTs were conducted with triple therapy, two with quadruple therapy and one with triple and quadruple therapy. In triple therapies, probiotics were more effective than placebo 79.4% vs 71.1%, (OR = 1.42; 95% CI = 1.05-0.09; I^2 = 0%). In quadruple therapies, the effectiveness did not increase. The most widely used probiotic was *Lactobacillus reuteri*, with rates of 77.9% (95% CI = 70.5-84.19) versus 66.8% (95% CI = 58.8-74.2). Probiotics decreased adverse effects in triple (OR = 0.50; 95% CI = 0.28-0.90); I^2=0%) and quadruple (OR= 0.26; 95% CI = 0.09-0.74; I^2=0%) therapies.

Conclusion: Probiotics improve the effectiveness of triple therapies by 8.5%, but the final success remains poor (<90%). It does not increase the effectiveness of quadruple therapies. They decrease adverse effects significantly. No further studies with probiotics in triple therapies are justified.

Keywords: *Helicobacter pylori*, probiotics, eradication, adverse effects

Contenido

Pág.

1. Materiales y métodos 14
1.1 Búsqueda de literatura y selección de estudios 14
1.1.1 Extracción de datos 15

2. Calidad metodológica 17
2.1 Análisis estadístico 17

3. Resultados 18
3.1 Estudios identificados y seleccionados 18
3.2 Terapias triples 19
3.3 Terapias cuádruples 20
3.4 Terapia adyuvante con Probióticos 20
3.5 Evaluación de sesgos 27

4. Desenlaces 34

5. Discusión 40

6. Conclusiones 43

7. Capítulo (…) ..... ¡Error! Marcador no definido.

8. Conclusiones y recomendaciones ..... ¡Error! Marcador no definido.
8.1 Conclusiones ..... **¡Error! Marcador no definido.**
8.2 Recomendaciones ..... **¡Error! Marcador no definido.**

Lista de figuras

Pág.
FIGURA 1. Flujograma de los estudios identificados y seleccionados---------- 7

FIGURA 2. Evaluación de sesgos de los estudios incluidos---------- 15

FIGURA 3. Evaluación de sesgos de los estudios incluidos---------- 16

FIGURA 4 Erradicación de *H. pylori* en terapia triple---------- 22

FIGURA 5. Erradicación de *H. pylori* con Lactobacillus reuteri---------- 23

FIGURA 6. Cualquier evento adverso terapia triple---------- 24

FIGURA 7. Cualquier evento adverso terapia cuádruple---------- 24

FIGURA 8. Dolor abdominal en terapia triple---------- 25

FIGURA 9. Anorexia en terapia triple---------- 25

FIGURA 10. Rash cutáneo en terapia triple ---------- 25

FIGURA 11. Epigastralgia en terapia triple ---------- 26

FIGURA 12. Nauseas en terapia triple ---------- 26

FIGURA 13. Diarrea en terapia triple ---------- 26

FIGURA 14. Alteración del gusto terapia triple ---------- 27

Lista de tablas

Pág.

TABLA 1. Características generales de los estudios incluidos---------- 8

TABLA 2. Características generales de los estudios---------- 14

TABLA 3. Evaluación GRADE terapia triple contra placebo---------- 17

TABLA 4. Evaluación GRADE adyuvancia terapia cuádruple contra placebo-------- 20

TABLA 5. Evaluación por probiótico en terapia triple y cuádruple---------- 23

Introducción

Hace más de 100 años, se identificaron bacterias en el estómago y fueron asociadas a gastritis crónica.[1,2] y en 1982, Marshall y Warren cultivaron Campylobacter pyloridis, (posteriormente reclasificado como Helicobacter pylori) en pacientes con gastritis crónica.[3] H.pylori infecta más del 50% de la población mundial, siendo menos frecuente en las naciones desarrolladas.[4,5] H.pylori es la principal causa gastritis crónica, úlceras pépticas, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) gástrico y adenocarcinoma gástrico [6–9]. La Organización Mundial de Salud (OMS) lo clasificó como carcinógeno tipo 1.[10] La infección se adquiere en la infancia y persiste a menos que se erradique con antibióticos o aparezca atrofia gástrica.[6–8] Consensos internacionales recomienda que siempre que se encuentre debe erradicarse. [11–14]. En la actualidad, los tratamientos han disminuido su efectividad por la resistencia creciente de H.pylori a los antibióticos. Hace dos décadas la terapia triple era eficaz en 90% o más pero actualmente en menos del 70% (9). La terapia triple combina un inhibidor de bomba de protones (IBP) con dos antibióticos que incluye amoxicilina y un segundo antibiótico, claritromicina o metronidazol (11-13) y se ha recomendado como tratamiento inicial durante 14 días, cuando la resistencia de H.pylori sea inferior a 15 y 45% respectivamente.[11,12] No obstante numerosos esquemas de erradicación, ninguno tiene efectividad 100% (9-14). En la última década los probióticos se han investigado como adyuvantes para aumentar las tasas de erradicación y disminuir los efectos adversos. Se estima que los probióticos aumentan la efectividad de las terapias triples de 10 días en 9 [15] a 11%,[16] sin embargo, no aumentan la efectividad de las terapias cuádruples,[17,18] . Además, ninguna guía recomienda la utilización de probióticos como un estándar de manejo de H.pylori.[11–14] Teniendo en cuenta lo anterior, se decidió realizar la presente revisión sistemática y metaanálisis para estimar el efecto de la adición de probióticos a las terapias con antibióticos con respecto a la efectividad y disminución de efectos colaterales.

1. Materiales y métodos

En este trabajo seguimos las pautas del manual Cochrane para las revisiones sistemáticas de intervención [19] y se informaron de acuerdo con la propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y el metanálisis (PRISMA). [20]

La pregunta principal fue "¿Cuál es la efectividad de la adyuvancia de los probióticos combinados con la terapia triple y cuádruple en la erradicación H.pylori en pacientes adultos?" y la pregunta secundaria fue "¿Cuál es la seguridad del uso combinado de probióticos con la terapia triple y cuádruple en la erradicación H.pylori en pacientes adultos?"

1.1 Búsqueda de literatura y selección de estudios

Se hizo la búsqueda de la literatura en Embase, Medline Ovid, Cochrane Library y Lilacs, desde enero 2010 hasta mayo 2020, de acuerdo a las recomendaciones de Cochrane [19]. También se realizó búsqueda de la literatura gris en Google Scholar. En los artículos seleccionados se realizó búsqueda en “bola de nieve”, revisando la bibliografía para identificar referencias omitidas en las búsquedas de las bases de datos. Se utilizaron los siguientes términos Descriptores de Ciencias de la salud (MeSh), términos relacionados a las otras bases de datos (Emtree, DECS) y términos libres: “ Helicobacter pylori OR H. pylori, eradication therapy OR triple therapy OR quadruple therapy, Helicobacter pylori OR H. pylori AND eradication therapy OR triple therapy OR quadruple therapy, probiotics OR lactobacillus reuter OR Saccharomyces boulardii OR Lactobacillus plantarum OR

Pediococcus acidilactici boulardii OR Lactobacillus rhamnosus OR Lactobacillus strains OR Lactobacillus bulgarius OR Streptococcus faecium OR Streptococcus thermophilus OR Bifidobacterium longum. *Los estudios fueron elegibles si cumplieron los siguientes criterios: 1. Ensayo clínico aleatorizado y controlado (ECA), 2. Los probióticos se administraron como terapia adyuvante en combinación con la terapia antibiótica para el tratamiento de H.pylori, incluyendo terapia triple, terapia cuádruple, 3. El grupo de probióticos fue tratado con la terapia de erradicación estándar más probióticos y el grupo de control recibió el mismo régimen de erradicación con o sin placebo, 4. En los objetivos de los estudios, se incluyeron* desenlaces de efectividad o seguridad*, 5. Los sujetos* incluidos tenían más de 18 años, 6. Idioma inglés, español. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: est*udios que incluyan mujeres embarazadas, utilización de otro tratamiento auxiliar de erradicación diferente a los probióticos, estudios cuyo texto completo no fuera accesible.*

1.1.1 Extracción de datos

Dos revisores (GJ, WO) de manera independiente aplicaron los criterios de selección a los títulos y resúmenes identificados por la estrategia de búsqueda. Cuando esta información no fue suficiente para incluir o excluir el estudio, se recuperó el texto completo y se revisó el cumplimiento de los criterios de selección. Los desacuerdos en la selección se resolvieron mediante consenso.

2. Calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodología se realizó con la evaluación de riesgo de sesgo, utilizando herramienta de la Colaboración Cochrane.[19] siguiendo los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria (riesgo de selección), ocultamiento de la asignación (sesgo de selección), cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización), cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección), datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) e informe selectivo (sesgo de notificación). El riesgo de sesgo de publicación se exploró mediante el funnel plot. La calidad global de la evidencia se evaluó por medio de la metodología GRADE [21], utilizando la plataforma de GRADEpro GDT (http://gradepro.org).

2.1 Análisis estadístico

Los datos se presentaron de manera descriptiva utilizando tablas estandarizadas. Se extrajo la información relevante para el cumplimiento de los objetivos del estudio los cuales se presentaron en tablas. Se exploraron las fuentes clínicas de heterogeneidad entre los estudios. Se midió la heterogeneidad estadística por medio de I2. En caso de un índice de baja heterogeneidad ($I^2 < 60\%$) se procedió a la estimación de una nueva medida combinada del efecto Odds ratio (OR) para variables dicotómicas, estas medidas se presentaron con su respectivo intervalo de confianza (IC 95%) y de manera agrupada por tipo de desenlace.

Se exploraron las fuentes clínicas, estadísticas y metodológicas de heterogeneidad entre los estudios, cuando la heterogeneidad I2 ≥ 60%. En los casos de alta heterogeneidad (I2≥ 60%) que no fue explicada o no fue posible remover presentando la evidencia por subgrupos, se presentó el rango de efectos por desenlace, de acuerdo con el estimador

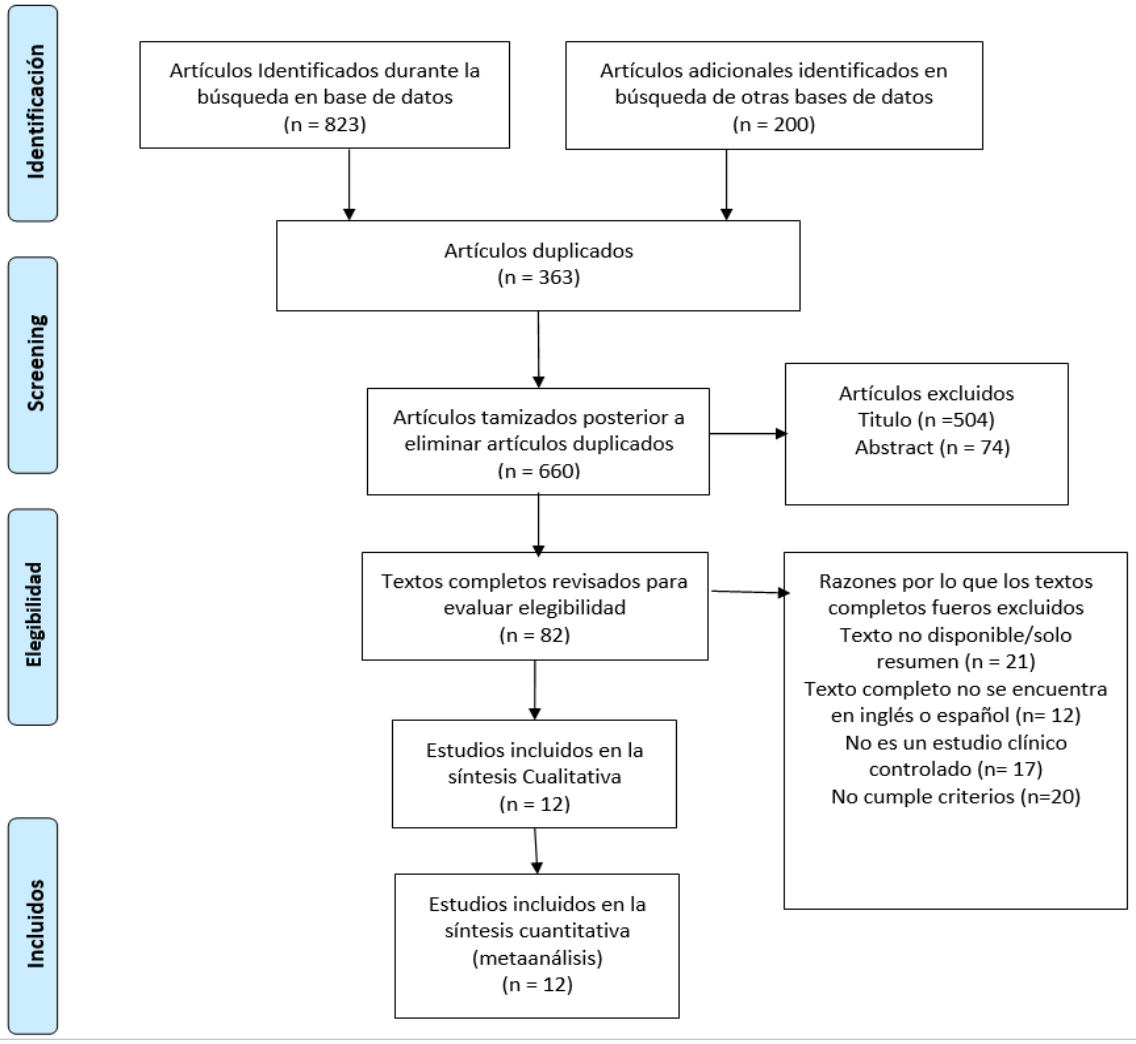
reportado por los estudios y su intervalo de confianza (IC 95%). Se utilizó el software RevMan para análisis de los resultados.

3. Resultados

3.1 Estudios identificados y seleccionados

Al realizar la búsqueda en las bases de datos (Cochrane reviews, Embase y Medline vía Pubmed) y en la literatura gris (Google Scholar) se encontró un total de 1.023 artículos. Posteriormente, al eliminar los artículos repetidos (n= 363), se procedió a revisar el título y abstract de 660 publicaciones. De los 82 textos que se evaluaron, 21 no se encontraron el texto completo disponible, 12 el texto completo no está en disponible en inglés o español, 17 no eran estudios clínicos controlados y, 20 no cumplían criterios de inclusión (Anexo 1). Finalmente, 12 estudios ingresaron en el análisis cuantitativo (Figura 1)

FIGURA 1. Flujograma de los estudios identificados y seleccionados



Los 12 estudios incluidos en el metaanálisis contaban con un diseño controlado aleatorizados, 9 estudios son doble ciego,[22–31] 1 triple ciego [32] y 1 estudio sin uso de placebo.[33] En 9 estudios se utilizó terapia triple [22–25,27–30,33] con un total de 824 participantes. En 2 estudios [31,32] se utilizó terapia cuádruple con un número total de 256 participantes. Finalmente, un único estudio evaluó el uso de terapia triple y terapia cuádruple.[26]

3.2 Terapias triples

En 2 estudios se utilizó omeprazol, claritromicina y amoxicilina,[11,27] y en otros 2 claritromicina, amoxicilina y lansoprazol. [24,28] En los estudios restantes cada uno utilizo una terapia triple diferente; 1 rabeprazol más claritromicina y tinidazol,[22] 1 esomeprazol más levofloxacino y amoxicilina,[33] 1 lansoprazol más tetraciclina y furazolidona,[29] 1

claritromicina más amoxicilina y rabeprazol,[30] 1 esomeprazol más amoxicilina y claritromicina.[23] Finalmente, en un único estudio utilizó claritromicina, amoxicilina y no especifico el inhibidor de la bomba de protones.[25]

La duración de la terapia triple, 4 estudios se administró los probióticos por 2 semanas,[24,27,30,33] en otros 4 estudios se administró por 4 semanas,[22,23,28,29] un estudio por 13 semanas [25] y otro durante 10 días. [26]

3.3 Terapias cuádruples

En los tres estudios se utilizó bismuto, amoxicilina, claritromicina y omeprazol.[26,31,32] En dos estudios se administró la terapia por 2 semanas.[31,32] Mientras un estudio solo se administró por 10 días.[26]

3.4 Terapia adyuvante con Probióticos

De los 12 estudios incluidos en el análisis, 4 utilizaron como probiótico adyuvante Lactobacilus reuteri,[22,25,27,33] 5 estudios utilizaron mezcla de probióticos.[26,28,29,31,32]

Finalmente, un único estudio el Saccharomises, [24] 1 B.Clausi [30] y 1 Bifidobacterium longum [23] (Tabla 1 y 2).

TABLA 1. Características generales de los estudios incluidos

Estudio	Métodos	Participantes	Tipo de terapia	Intervención / Dosis/Duración	Control	Desenlaces
Armuzzi, 2001 (Italia) [22]	Estudio Doble ciego, placebo - controlado,	Pacientes asintomáticos , mayores de 18 años en tratamiento	Terapia triple: Rabeprazol,	Lactobacilus reuteri 6´ 109 de bacteria viable 4 semanas	Placebo	Eventos adversos Erradicación

	aleatorizado		Claritromicina y tinidazol			
Chitapanaru, 2015 (Tailandia) [23]	Estudio Doble ciego, placebo - controlado, aleatorizado	Población con infección por *Helicobacter* Pylori en tratamiento antibiótico	Terapia triple: esomeprazol, amoxicilina y claritromicina	Bifidobacterium longum no reporta 4 semanas	Placebo	Eventos adversos Erradicación
Cindoruk, 2007 (Turquia) [24]	Estudio prospectivo, aleatorizado, placebo controlado	Presencia de infección por *H. pylori* en biopsia de tracto digestivo superior , síntomas de dispepsia	Terapia triple: Claritromicina, amoxicilina y lansoprazole	Saccharomyces boulardii 500 mg 2 semanas	Placebo	Eventos adversos Erradicación
Francavilla, 2014 (Italia) [25]	Estudio Doble ciego, placebo - controlado, aleatorizado	Adultos mayores de 18 años, que nunca hayan recibido terapia de erradicación contra H. pylori. el diagnostico de *H. pylori* basado en la	Terapia triple: inhibidor de la bomba de protones, claritromicina-amoxicilina	L. reuteri: L. reuteri DSM 17938 and L. reuteri ATCC PTA 6475. 2108 UFC 13 semanas	Placebo	Eventos adversos Erradicación

		positividad del testo de ureasa en aliento (13C-UBT) o en la positividad de alguno de los dos test de ureasa rápido e histología.				
Mohamed, 2014 Egipto [27]	Estudio Doble ciego, placebo - controlado, aleatorizado	Adultos de 18-60 años, infección confirmada, buen estado mental	Terapia triple: omeprazol, amoxicilina y claritromicina	Lactobacilos reuteri mezcla 2 × 108 UFC/dia 2 semanas	Placebo	Eventos adversos Erradicación
Myllyuoma, 2005 Filandia [28]	Estudio Doble ciego, placebo - controlado, aleatorizado	Adultos 18 a 70 años, ser positivo para *H. pylori* en una prueba rápida de sangre, 13C-urea prueba de aliento (UBT) , e inmunoensayo	Terapia triple: lansoprazol, claritromicina y amoxicilina	LGG (ATCC 53103), L. rhamnosus LC (DSM 7061), P.freudenreichii ssp. shermanii JS (DSM 7076, 7 · 108 CFU/mL) B.	Placebo	Eventos adversos Erradicación

				breve Bb99 (DSM 13692 7 · 106 CFU/mL) 4 semanas		
Navarro, 2013 Brasil [29]	Estudio Doble ciego, placebo - controlado, aleatorizado	Mayor de 18 años, no tratamiento previo para la infección, no tener una enfermedad crónica descompensada, no uso de medicamentos antinflamatorios o antibióticos en las últimas 4 semanas	Terapia triple: lansoprazol, tetraciclina y furazolidona	Lactobacilos acidophilus (1.25 × 109 UFC) Lactobacilos rhamnosus (1.25 × 109 CFUs), Bifidobacterium bifidum (1.25 × 109 CFUs) and Estreptococos faecium (1.25 × 109 CFUs) 4 semanas	Placebo	Eventos adversos Erradicación
Nista, 2004 Italia [30]	Estudio Doble ciego, placebo - controlado,	18 - 65 años, sin síntomas gastrointestinales 3 meses previos al tratamiento y	Terapia triple: claritromicina, amoxicilina, rabeprazol	B. clausii, Enterogermina 2 · 109 vial 2 semanas	Placebo	Eventos adversos Erradicación

	aleatorizado	tener diagnostico confirmado de *H. pylori* por test de ureasa en aliento (13C-urea breath test.)				
Ojetti, 2012 Italia [33]	Estudio controlado, aleatorizado	18 - 65 años, con gastritis asociado a infección por *H. pylori* confirmado por 3C-urea breath test,	Terapia triple: esomeprazol, levofloxacina y amoxicilina	L. reuteri 1 × 10 UFC 2 semanas	Ninguno	Eventos adversos Erradicación
Shafaghi, 2016 Iran [31]	Estudio Doble ciego, placebo - controlado, aleatorizado	Presencia de *H. pylori* en el examen histopatológico de la biopsia obtenida durante endoscopia del tracto digestivo superior	Terapia cuádruple: bismuto, amoxicilina, claritromicina y omeprazol	Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Estreptococos termopilas, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacteri	Placebo	Eventos adversos Erradicación

				um longum, and Lactobacillus bulgarius 2×108 UFC 2 semanas		
Shavakhi, 2013 Iran [32]	Estudio triple ciego, placebo - controlado, aleatorizado	Enfermedad de ulcera péptica diagnosticada durante la endoscopia e infección por *H. pylori* confirmada por prueba rápida de ureasa o estudios histológicos	Terapia cuádruple: (omeprazol, bismuto, amoxicilina, y claritromicina	(L. casei, L. rhamnosus, L. acidophilus, and L. bul-garicus), Bifidobacterium strains (B. breve and B. longum), and Streptococcus thermophiles. 1 9 108 CFU/por capsula 2 semanas	Placebo	Eventos adversos Erradicación
McNicholl, 2018 España [26]	Estudio Doble ciego, placebo - controlado,	edad entre 18 - 70 años, diagnóstico de *H. pylori* infección en los últimos 12	Terapia triple: omeprazol, claritromicina y	Lactobacillus plantarum CETC7879 and Pediococcus acidilactici CETC7880	Placebo	Eventos adversos Erradicación

	aleatorizado	meses del estudio por test de aliento, examen histológico	amoxicilina Terapia cuádruple: bismuto, amoxicilina, claritromicina y omeprazol	1 × 109 UFC de cada cepa 10 dias		

TABLA 2. Características generales de los estudios

Estudio	Número de pacientes	Probiótico	Control	Edad (media)	Sexo femenino Probiótico	Sexo femenino control (n)	Sexo Masculino Probiótico	Sexo Masculino control (n)	Erradicación Probiótico	Erradicación control (n)
Armuzzi, 2001 [22]	60	30	30	40	NR	NR	NR	NR	25	24
Chitapanarux, 2015 [23]	63	31	32	NR	17	18	14	14	28	22
Cindoruk, 2007 [24]	124	62	62	48	36	44	26	18	44	37
Francavilla, 2014 [25]	86	43	43	NR	32	29	18	21	33	29
McNicholl, 2018 [26]	68	34	34	NR	NR	NR	NR	NR	32	31
Mohamed,2014 [27]	70	35	35	NR	22	24	13	11	26	23
Myllyuoma, 2005 [28]	47	24	23	55,6	13	16	10	8	21	19

Navarro, 2013 [29]	107	52	55	NR	34	33	21	19	45	40
Nista, 2004 [30]	120	60	60	NR	27	35	33	25	39	37
Ojetti, 2012 [33]	90	45	45	NR	NR	NR	NR	NR	36	27
Shafaghi, 2016 [31]	76	38	38	43,5	20	21	18	17	35	24
Shavakhi, 2013 [32]	180	90	90	NR	41	30	49	60	73	69

De los estudios evaluados, en 11 se hizo comparación contra placebo, excepto uno.[33] En 9 estudios se especificó que el placebo era igual al producto de investigación en cuanto forma, presentación, olor y sabor.[22–31] Mientras que dos estudios no especificaron la información del placebo.[32]

3.5 Evaluación de sesgos

De los 12 estudios evaluados, en el dominio de generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección) tres estudios el riesgo no fue claro.[22,30,31] En el ocultamiento de la asignación se encontró que 2 estudios tienen riesgo alto [30,33] y, en 7 estudios el riesgo no es claro.[22–24,26–28,31] En el dominio de cegamiento de participantes y personal como del cegamiento de la evaluación de los resultados, un estudio presento riesgo alto[33] y en el otro el riesgo no es claro.[27] En el dominio de datos de resultados incompletos, un estudio presento riesgo alto [23] y en dos estudios no fue claro el riesgo. [30,31] Igualmente, en informe selectivo en dos estudios no es claro el riesgo.[27,29] Finalmente, no se presentó otros tipos de sesgos en los estudios (Figura 2,3).

FIGURA 2. Evaluación de sesgos de los estudios incluidos

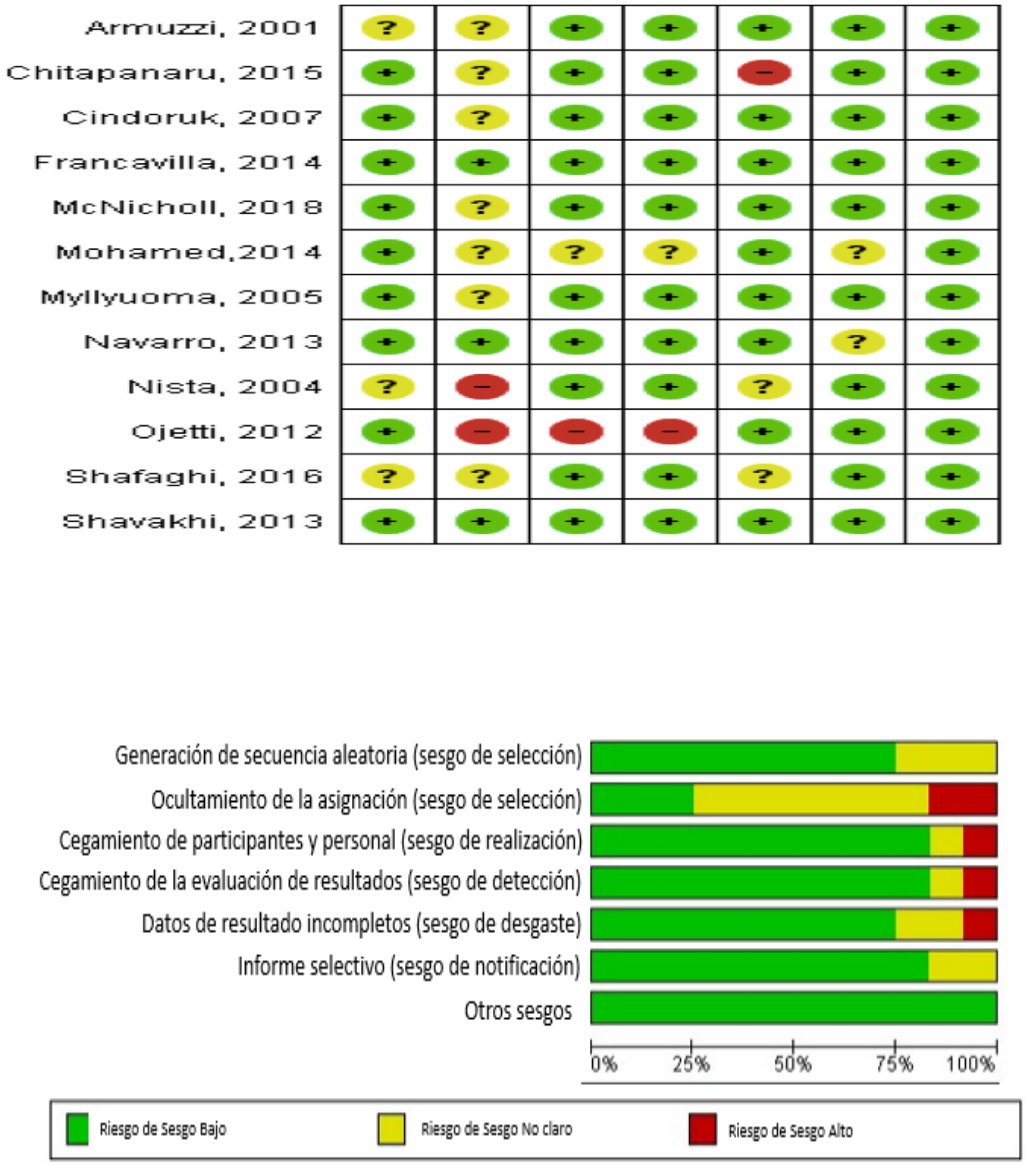
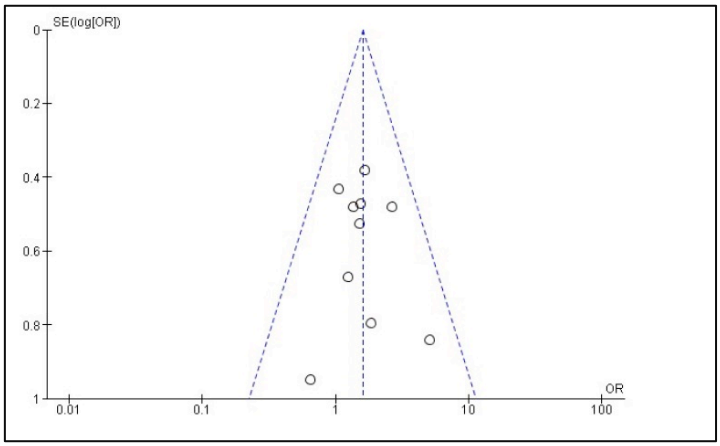


FIGURA 3. Evaluación de sesgos de los estudios incluidos



La evaluación GRADE en los pacientes que recibieron terapia triple y cuádruple se presentan en las tablas (3 y 4). Encontrando en los estudios en quienes se evaluó la erradicación de *H. pylori* con adyuvancia de probióticos en terapia triple la certeza en la evidencia fue moderada, mientras que la evidencia para eventos adversos tal como la diarrea, epigastralgia, hiporexia, rash cutáneo entre otros, la certeza varia de Moderada a muy baja. En el caso de la erradicación de *H. pylori* con adyuvancia de probióticos en terapia cuádruple la certeza en la evidencia es moderada, pero al evaluar la disminución de eventos adversos como la diarrea la fuerza de recomendación es alta.

TABLA 3. Evaluación GRADE terapia triple contra placebo

Certainty assessment							**№ de pacientes**		**Efecto**		**Certainty**	**Importancia**
№ de estudios	**Diseño de estudio**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Evidencia indirecta**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**los probióticos**	**placebo o no intervención**	**Relativo (95% CI)**	**Absoluto (95% CI)**		
Erradicación de *H. pylori* (seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas)												
10	ensayos aleatorios	serio†	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	328/413 (79.4%)	290/408 (71.1%)	**OR 1.59** (1.15 a 2.20)	**85 más por 1000** (de 28	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

										más a 133 más)		
Eventos adversos (seguimiento: rango 1 semanas a 8 semanas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	50/98 (51.0%)	64/95 (67.4%)	**OR 0.50** (0.28 a 0.90)	**166 menos por 1000** (de 307 menos a 24 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Dolor abdominal (seguimiento: rango 1 semanas a 8 semanas)												
2	ensayos aleatorios	muy serio ‡	no es serio	no es serio	muy serio [c]	ninguno	33/89 (37.1%)	42/88 (47.7%)	**OR 0.54** (0.20 a 1.45)	**147 menos por 1000** (de 323 menos a 92 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Hiporexia (seguimiento: rango 1 semanas a 2 semanas)												
5	ensayos aleatorios	serio ‡	no es serio	no es serio	serio §	ninguno	50/196 (25.5%)	61/194 (31.4%)	**OR 0.63** (0.36 a 1.11)	**90 menos por 1000** (de 173 me	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE

										nos a 23 más)		
Epigastralgía (seguimiento: rango 1 semanas a 4 semanas)												
7	ensayos aleatorios	muy serio ‡,¶	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	55/289 (19.0%)	85/288 (29.5%)	**OR 0.55** (0.33 a 0.77)	**108 menos por 1000** (de 174 menos a 51 menos)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Nauseas (seguimiento: rango 1 semanas a 4 semanas)												
7	ensayos aleatorios	muy serio ‡,¶	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación	64/289 (22.1%)	109/288 (37.8%)	**OR 0.32** (0.20 a 0.51)	**215 menos por 1000** (de 270 menos a 142 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Diarrea (seguimiento: rango 1 semanas a 4 semanas)												
8	ensayos aleatorios	serio ‡,¶	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación	33/324 (10.2%)	98/323 (30.3%)	**OR 0.25** (0.16 a 0.39)	**205 menos por 1000** (de 238 me	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

										nos a 158 menos)		
Alteración del gusto (seguimiento: rango 1 semanas a 4 semanas)												
8	ensayos aleatorios	serio ‡,¶	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	70/324 (21.6%)	93/323 (28.8%)	**OR 0.60** (0.40 a 0.91)	**93 menos por 1000** (de 149 menos a 19 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Rash Cutáneo (seguimiento: media 1 semanas)												
5	ensayos aleatorios	serio ‡,¶	no es serio	no es serio	muy serio §	ninguno	11/214 (5.1%)	17/215 (7.9%)	**OR 0.64** (0.29 a 1.38)	**27 menos por 1000** (de 55 menos a 27 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

†. La mayoria de estudios presentó preocupaciones en sesgos de seleccion y en 2 de 10 estudios hubo preocupaciones por reporte incompleto de resultados.

‡. Un estudio tiene alto riesgo de sesgos en 4 dominios claves

§. Se tiene estimados con IC que cruza línea de no efecto, pocos desenlaces y pocos participantes

¶. La mayoria de estudios tiene riesgo de sesgo de selección inciertos

TABLA 4. Evaluación GRADE adyuvancia terapia cuádruple contra placebo

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto			
№ de estudios	**Diseño de estudio**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Evidencia indirecta**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Probióticos**	**placebo**	**Relativo (95% CI)**	**Absoluto (95% CI)**	**Certainty**	**Importancia**
Erradicación de *H. pylori* (seguimiento: rango 2 semanas a 4 semanas)												
3	ensayos aleatorios	serio †	no es serio	no es serio	serio ‡	fuerte asociación	171/195 (87.7%)	164/198 (82.8%)	**OR 2.67** (0.44 a 16.14)	**100 más por 1000** (de 149 menos a 159 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Diarrea (seguimiento: media 1 meses)												
2	ensayos aleatorios	serio †	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación	5/128 (3.9%)	17/128 (13.3%)	**OR 0.26** (0.09 a 0.74)	**95 menos por 1000** (de 119 menos a 31 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

†. Riesgo de sesgo no claro en los dominios de selección y generación de la secuencia aleatoria

‡. Imprecisión por estimador e IC cruzan línea de no diferencia, pocos participantes

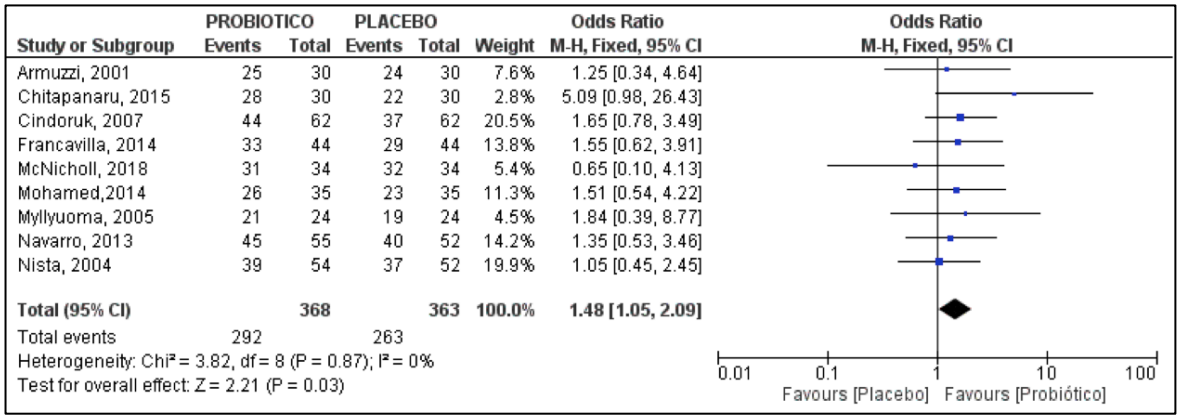
4. Desenlaces

Se realizaron 3 grupos de análisis; terapia triple con probiótico como adyuvante frente a placebo y no intervención. El segundo grupo, terapia triple con probióticos frente a placebo. El tercer grupo terapia cuádruple con probiótico frente a placebo.

4.1 Erradicación *H. pylori*

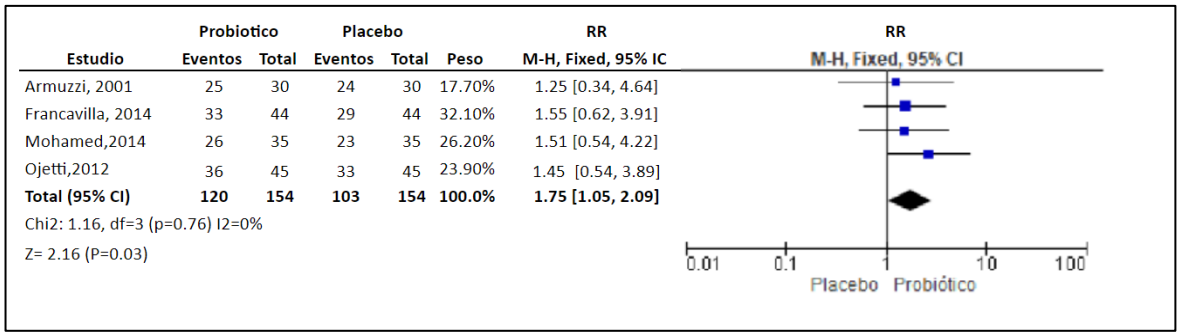
La terapia adyuvante en terapia triple mostró un beneficio sobre el placebo en cuanto a la erradicación de *H. pylori* (OR =1.48; 95% CI = 1.05-2.09; I^2 = 0%) (Figura 4). En cuanto terapia cuádruple, no se pudo realizar le meta-analizar por alta heterogeneidad (I^2 = 78%). No obstante, los estudios identificados no muestran diferencias en el efecto encontrado vs el placebo (OR = 7; 95% CI = 0.35–138.14), (OR = 6.81; 95% CI = 1.76-26.27) y (OR= 0.77; 95% CI = 0.37–1.57). Adicionalmente, se encontró con un incremento absoluto y relativo del éxito de 8.3% y 11%, respectivamente.

FIGURA 4 Erradicación de *H. pylori* en terapia triple



Así mismo, la terapia adyuvante con probiótico Lactobacillus reuteri mostro beneficio significativo sobre el placebo (RR =1.75; 95% CI = 1.05-2.92; I2 = 0%). (Figura 5) con un efecto absoluto de erradicación del grupo, excede el 5.51% el efecto del tratamiento para la erradicación, con un incremento relativo de éxito de erradicación del 14.16%.

FIGURA 5. Erradicación de *H. pylori* con Lactobacillus reuteri



En el análisis de riesgo relativo y la diferencia de riesgo mostro dos estudios que utilizaron mezcla de probióticos en donde no se observó beneficio sobre el uso de placebo (RR = 0.969; 95% CI = 0.847-1.108) , (RR = 0.945; 95% CI = 0.812–1.100) (Tabla 5).

TABLA 5. Evaluación por probiótico en terapia triple y cuádruple

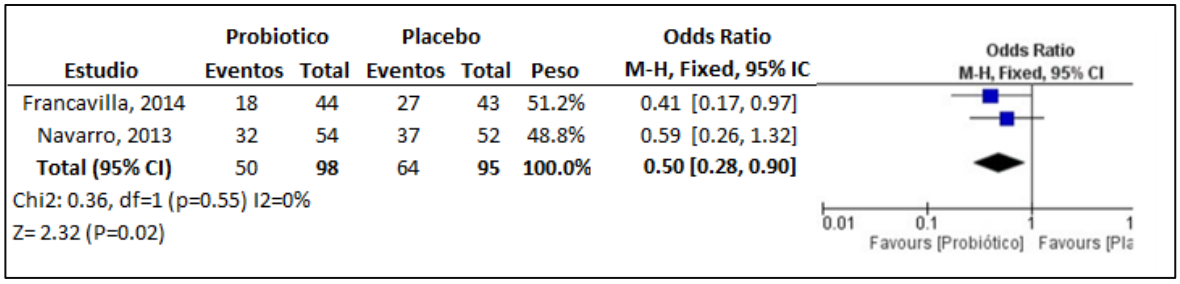
Estudio	RR	IC 95%	Diferencia de riesgos	IC 95%
Mezcla de probióticos				
McNicholl, 2018 [26]	0.969	0.847- 1.108	-0.029	-0.153 – 0.094
Myllyuoma, 2005 [28]	1.105	0.857-1.426	0.083	-0.127 – 0.293

Navarro, 2013 [29]	1.064	0.876- 1.292	0.049	-0.104 – 0.202
Shafaghi, 2016 [31]	1.458	1.124 – 1.891	0.289	0.114 – 0.465
Shavakhi, 2013 [32]	0.945	0.812- 1.100	-0.044	- 0.163 – 0.075
Saccharomises				
Cindoruk, 2007 [24]	1.189	0.918-1.541	0.113	-0.053 – 0.279
B.Clausi				
Nista, 2004 [30]	1.015	0.799- 1.290	0.010	-0.161 – 0.182
Bifidobacterium longum				
Chitapanarux, 2015 [23]	1.314	1.013-1.705	0.216	0.024 – 0.407

4.2 Perfil de seguridad: Eventos adversos

El uso de probióticos en combinación con terapia triple estuvo asociado con menores efectos adversos globales al compararse contra placebo (OR = 0,50; 95% CI = 0.28-0.90; I^2 = 0%) (Figura 6), así como también, cuando se utilizó con terapia cuádruple (OR = 0.26; 95% CI = 0.09-0.74; I^2=0%) (Figura 7).

FIGURA 6. Cualquier evento adverso terapia triple



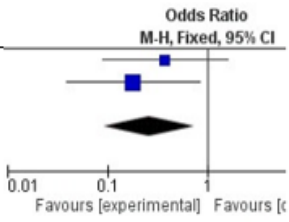
	Probiotico		Placebo			Odds Ratio
Estudio	Eventos	Total	Eventos	Total	Peso	M-H, Fixed, 95% IC
Francavilla, 2014	18	44	27	43	51.2%	0.41 [0.17, 0.97]
Navarro, 2013	32	54	37	52	48.8%	0.59 [0.26, 1.32]
Total (95% CI)	50	**98**	64	**95**	**100.0%**	**0.50 [0.28, 0.90]**

Chi2: 0.36, df=1 (p=0.55) I2=0%
Z= 2.32 (P=0.02)

FIGURA 7. Cualquier evento adverso terapia cuádruple

Estudio	Probiotico Eventos	Probiotico Total	Placebo Eventos	Placebo Total	Peso	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% IC
Shafaghi,2016	3	38	7	38	39.7%	0.38 [0.09, 1.60]
Shavakhi, 2013	2	90	10	90	60.3%	0.18 [0.04, 0.85]
Total (95%IC)	**5**	**128**	**17**	**128**	**100%**	**0.26 [0.09, 0.74]**

Chi2: 0.47, df=1 (p=0.49) I2=0%
Z= 2.52 (P=0.01)



Al realizar el análisis de la presentación de eventos adversos en terapia triple y en terapia cuádruple se encontró que el efecto absoluto de cualquier evento adverso en el grupo de probióticos es menor en 16.4% y 9.37%, respectivamente. Así mismo, la reducción absoluta y relativa del riesgo de sufrir cualquier evento adverso con probióticos más terapia triple fue de 16.34% y 24.26%, respectivamente.

Con relación al tipo de evento adverso reportado, con terapia triple no se encontraron diferencias con relación a dolor abdominal (OR=0.54 ; 95% CI = 0.20-1.45; I^2=44%), anorexia (OR = 0.63; 95% CI = 0.36-1.11; I^2 = 13%), rash cutáneo (OR = 0.64; 95% CI = 0.29-1.38; I^2 = 0%) (Figura 8-10).

FIGURA 8. Dolor abdominal en terapia triple

Study or Subgroup	Probiótico Events	Probiótico Total	Placebo/noIntervención Events	Placebo/noIntervención Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Francavilla, 2014	4	44	11	43	40.8%	0.29 [0.08, 1.00]
Ojetti, 2012	29	45	31	45	59.2%	0.82 [0.34, 1.97]
Total (95% CI)		89		88	100.0%	0.54 [0.20, 1.45]
Total events	33		42			

Heterogeneity: Tau² = 0.24; Chi² = 1.79, df = 1 (P = 0.18); I² = 44%
Test for overall effect: Z = 1.22 (P = 0.22)

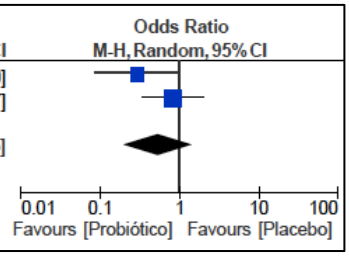


FIGURA 9. Anorexia en terapia triple

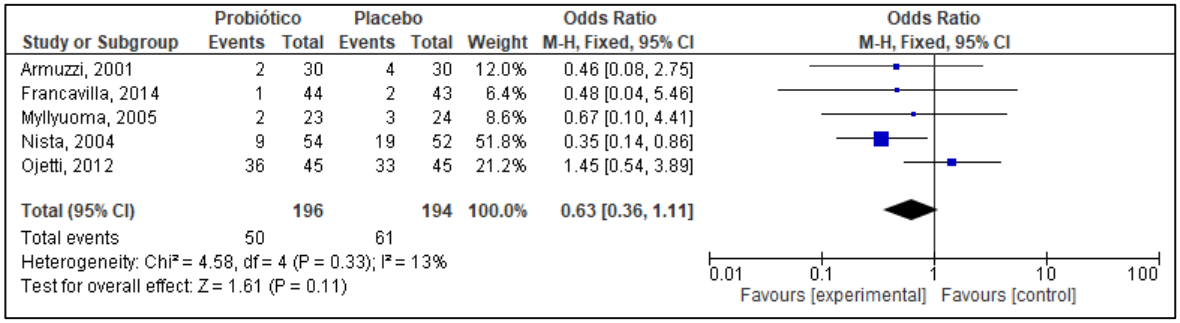
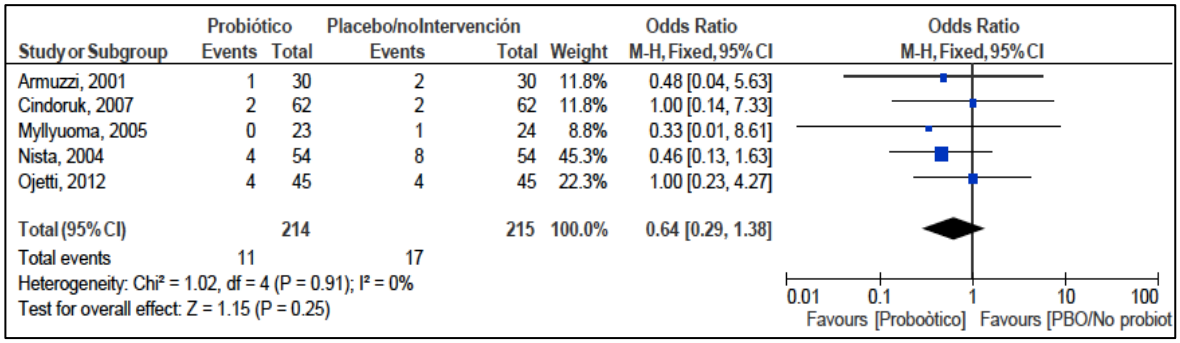


FIGURA 10. Rash cutáneo en terapia triple



Se encontró menor presentación de epigastralgia (OR =0.50; 95% CI = 0.33-0.77; I^2=0%), nausea (OR= 0.32; 95% CI = 0.20-0.51; I^2=0%), Diarrea (OR = 0.25; 95% CI = 0.16-0.39), alteración en el gusto (OR = 0.60; 95% CI = 0.40-0.91) cuando se utilizó la coadyuvancia con probióticos (Figura 11-14).

FIGURA 11. Epigastralgia en terapia triple

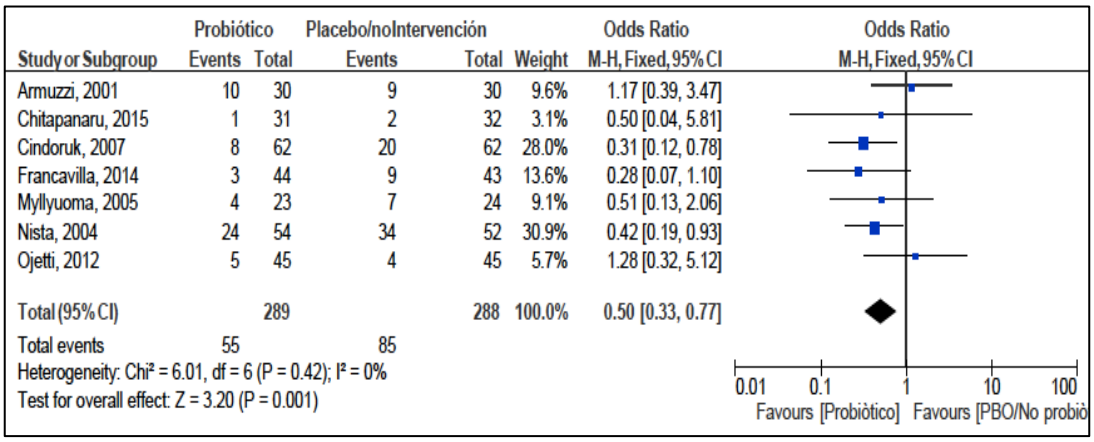


FIGURA 12. Nauseas en terapia triple

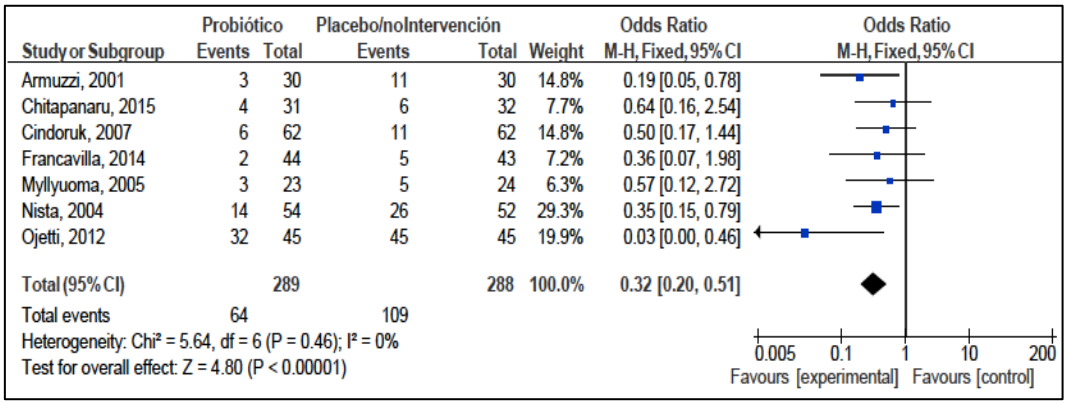


FIGURA 13. Diarrea en terapia triple

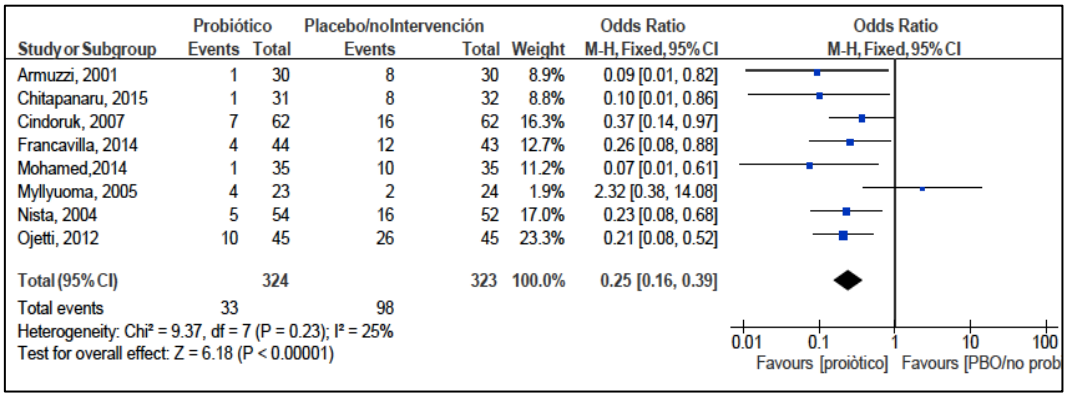
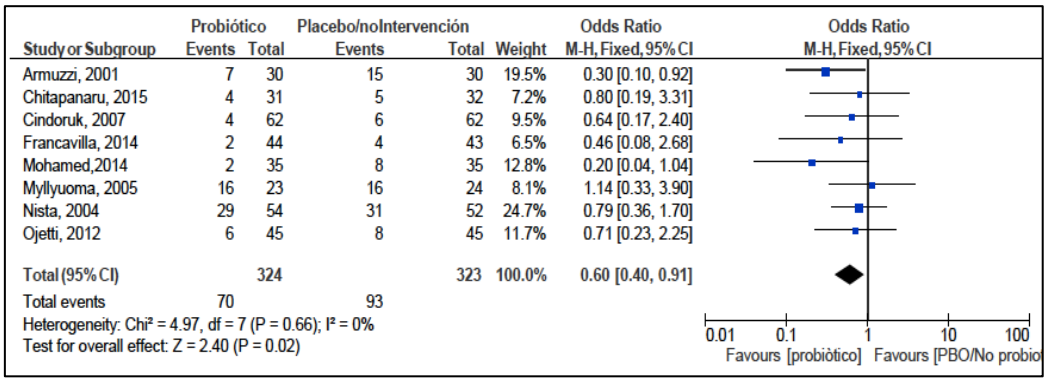


FIGURA 14. Alteración del gusto terapia triple



5. Discusión

En este estudió se investigó el beneficio y seguridad de los probióticos al adicionarlos al tratamiento convencional con antibióticos. Nueve estudios con terapia triple, que sumaron 358 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para el presente meta-análisis. Comparado con placebo, la adición de probióticos a las terapias triples aumentó la tasa de erradicación 8.3% (79.4% vs 71.1%, (OR = 1.48; 95% CI =1.05-2.09; I^2 = 0%) figura 4. La ganancia final encontrado en el presente estudio es similar a meta-análisis previos,[34–36] Gong et al [34] encontraron que la adición de probióticos a terapias triples aumentó la erradicación 8,5% (72.26% vs 80.74%) (OR = 0.58; 95% CI = 0.50-0.68; I^2 = 0%). Igualmente el estudio de Zhang et al [35] que incluyó 45 estudios aleatorizados, mostró que los probióticos aumentaron la tasa de erradicación 10.23% por encima de placebo (82.31% vs 72.08%) (RR = 1.11; 95% CI = 1.08-1.15; I^2=37.2%). Los estudios incluidos en nuestro meta-análisis tuvieron un índice de heterogeneidad I^2 bajo (0%), similar a 0% [34] y 37.2%.[35]

Otros dos meta-análisis,[15,16],tuvieron resultados comparables a nuestro estudio con respecto al incremento de la efectividad al adicionar probióticos a la terapia triple con 12% y 10% respectivamente. Estos dos estudios tuvieron un I^2 superior a 50%.[15,35] En el presente estudio, el probiótico más frecuentemente utilizado fue Lactobacilus reuteri (L. reuteri), el cual se evaluó en cuatro estudios que juntos sumaron 154 pacientes, figura 6. La tasa de erradicación con L. reuteri fue 77.9% (95% CI = 70.5-84.19) versus 66.8% (95% CI = 58.8–74.2) con placebo, figura 5. Este resultado coincide con los de un reciente ensayo clínico aleatorizado doble ciego que comparó L.reuteri (gastrus ®) más IBP versus placebo más IBP, en el cual L. reuteri más IBP erradicó *H. pylori* en 11% por ITT versus 3.6% en el grupo placebo más IBP.[16] Globalmente, nuestros resultados junto con los de los cuatro meta-análisis, consistentemente ha encontrado que los probióticos mejoran la efectividad de las terapias triples. Sin embrago, el éxito final no logra el 90% por intención de tratar (ITT) o 95% por protocolo (PP), que son los umbrales mínimos exigidos a las terapias de erradicación de H.pylori.[11–14] Por lo anterior sería injustificado utilizar terapias

triples empíricas con o sin probióticos, para erradicar *H.pylori* y en la actualidad las principales guías internacionales, no recomiendan adicionar probióticos.[11–13,37].Un resultado de nuestro estudio que consideramos de impacto, es que la superioridad de los probióticos comparados con “no intervención” en triples terapias es 5.85%. Consideramos que este hallazgo podría ser relevante en la práctica médica diaria. Científicamente, “no intervención” es diferente a placebo ya que, en este último, el efecto está relacionado con la historia natural de la enfermedad, así como también, con aspectos sicologógicos, neurobiológicos e inmunológicos [38] y en la no intervención no participan esos factores.

En contraste con las terapias triples, en las terapias cuádruples, nuestro estudio no encontró aumento de la efectividad al adicionar probióticos versus placebo 87.7% vs 82.8% (OR = 2.67; 95% CI = 0.44-16.4%; I^2 = 78%), hubo tres estudios con 195 pacientes incluidos, figura 6. Sin embargo, el bajo poder estadístico de los estudios individuales y la alta heterogeneidad en los estudios incluidos (I^2 78%) que impide su análisis combinado, probablemente explique la ausencia de diferencias en el efecto de probióticos al adicionarlos en terapias cuádruples. Otras hipótesis como que la adición de probióticos a una terapia cuádruple con bismuto, no aumentaría la efectividad, teniendo en cuenta que el bismuto, por su efecto antibiótico inhibiría el crecimiento de los probióticos, es otra de las razones que pueden explicar el no encontrar efectos.[16] En dos estudios pilotos abiertos aleatorizados con 46 pacientes en cada uno [18] una terapia cuádruple de 10 días (Bismuto teraciclina, metronidazol IBP) tuvo efectividad PP de 95.7% (95% CI = 85-99%)(PP) y por ITT 84.8% (95% CI = 71-95%) y con Gastrus ® (BioGaia, Stockhplm, Sweden) por ITT 84.8% (95% CI = 71-95%) y PP 79.6% (95% CI = 72-97%). En el análisis por subgrupo la terapia cuádruple con bismuto tuvo efectividad de 100% (25/25) en pacientes naive versus 90% (26/29) con Gastrus ®. Un inconveniente de este importante estudio, es que no se determinó la susceptibilidad de *H.pylori* a los antibióticos utilizados. Consideramos que hacía el futuro se necesitan más estudios que investiguen el papel de los probióticos, adicionados a terapias cuádruples, para determinar si la efectividad de las mismas pudiera alcanzar 100% de éxito.[39]

Con la extensa investigación sintetizada en los meta-análisis no sería pertinente seguir investigando el papel de los probióticos en las terapias triples. Con respecto a los efectos

adversos, encontramos reducción global de 16.34% para cualquier efecto adverso en terapias triples (51.02 % (95% CI 40.71-61.26%) vs 67.36 % (95% CI = 56.98-76.63%), figura 7 y en las terapias cuádruples 9.37 % (3.90 % 95% CI = 1.28-8.88% versus 13.28 % 95% CI = 7.93-20.41%) figura 8. Para los diferentes efectos adversos analizados individualmente, en terapias triples no hubo diferencias en la incidencia de dolor abdominal, anorexia y rash, figuras 9,10 y 11 respectivamente. En cambio, sí hubo menor incidencia en epigastralgia, náuseas, diarrea y alteración del gusto, figuras 12,13,14,15 respetivamente. No se determinar si la disminución de los efectos adversos, mejoró el cumplimiento del tratamiento.

Si bien existen otros metanálisis que evalúan el efecto de probiótico como terapia adyuvante en la erradicación de *H. Pylori*, en este estudio se resalta el análisis por subgrupos de interés, que permite establecer la efectividad comparada de la terapia triple con probiótico, cuando se compara con terapia triple con placebo, no intervención, así como por tipo de probiótico, en los casos en los que los datos lo permitieron, cabe destacar la calidad moderada de la evidencia que soporta este desenlace, lo que permite asegurar la confianza en los resultados. Para terapia cuádruple este estudio presenta algunas limitaciones, secundario al número de estudios incluidos que incluyen esta comparación, lo que se traduce en bajo poder estadístico, que no pudo ser corregido con análisis combinados dada la alta heterogeneidad de los efectos encontrados, que pueden ser atribuibles a inconsistencia clínica.

6. Conclusiones

Nuestros hallazgos demostraron que los probióticos aumentan la efectividad de la terapia triple en 8.5% y en ningún caso la efectividad final fue de 90-95%. Los probioticos no modifican la efectividad de la terapia cuádruple. Al igual que otros estudios similares, encontramos menor incidencia de efectos adversos, pero no se pudo determinar si esa disminución se tradujo en mejor cumplimiento del tratamiento. Consideramos que es injustificado continuar estudiando el efecto de los probióticos en las terapias triples. Se necesitan más estudios con terapias cuádruples.

Contribución de los autores. WO, concibió y planteó la pregunta de investigación, GJ y WO identificaron los ensayos clínicos. KE revisó y analizó los resultados de la búsqueda y analizó estadísticamente todos los resultados y el efecto absoluto y relativo de los mismos. Todos los autores participaron en la redacción y discusión de los resultados y estuvieron de acuerdo con la versión final del manuscrito

A. Anexo: Artículos excluidos

	Título del articulo	Autor
TEXTO NO DISPONIBLE/SOLO RESUMEN		
1	Therapeutic efficacy of pretreatment with compound acidophilus lactobacillus tablets followed by quadruple therapy in gastric ulcer patients with *Helicobacter pylori* infection	Wang,2018
2	The influence of probiotics on the efficacy of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection	Mo,2019
3	Probiotics improved the effectiveness and safety of the quadruple *Helicobacter pylori* eradication therapy	Jiang,2018
4	Can probiotics improve efficiency and safety profile of triple *Helicobacter pylori* eradication therapy? A prospective randomized study	Grgov,2016
5	Do probiotics improve eradication of *Helicobacter pylori* infection? A prospective study	Dajani, 2013
6	Probiotics in the treatment of peptic ulcer infected by *Helicobacter pylory* and its safety	Ma,2015
7	*H. Pylori* eradication rate is influenced by bacillus coagulans, lactoferrin and fructooligosaccharides and not by the dosage of proton pump inhibitors	D'Angelo, 2014
8	Efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy	Yasar,2010
9	Triple therapies plus different probiotics for *Helicobacter pylori* eradication	Scaccianoce, 2008
10	The effect of probiotics on *Helicobacter pylori* eradication	Akcam, 2015
11	Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication taking into account its resistance to antibiotics	Ziemniak , 2006
12	Influence of clostridium butyricum as probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication	Shimada, 2019
13	New formulation of bismuth quadruple therapy for helicobacter pylori eradication with and without probiotics: Efficacy and safety in daily clinical practice in italy	Zagari, 2018
14	The effect of probiotics on eradication rates and side effects during *Helicobacter pylori* eradication	Dang,2014
15	The impact of the probiotics of lactobacillus acidophilus on the outcomes of *Helicobacter pylori* eradication treatment	Jang ,2017
16	The impact of probiotics on the outcomes of *Helicobacter pylori* eradication treatments	Seong. 2016
17	Clinical outcomes and influencing factors of the standard triple therapy plus probiotics and concomitant therapy for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection	Jung ,2018
18	The efficacy of probiotics As adjuvant treatment in eradicating *H. pylori* by standard triple therapy: A prospective, randomized, double blind and placebo controlled trial	Hauser,2014

19	Control of helicobacter pylori infection by dietary supplementation with lactobacillus reuteri strain combination	Enzo, 2013
20	The effects of prebiotics and prebiotics during the anti *Helicobacter pylori* triple therapy	Homan,2015
21	Role of probiotics in anti-*Helicobacter pylori* therapy in symptomatic patients of APD	Gotteland ,2006
Texto completo no se encuentra en inglés o español		
1	Influence of different timing of Saccharomyces boulardii combined with bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication	He ,2019
2	Effects of addition of probiotic and/or bismuth to triple therapy of *H. pylori* and analysis of genetic variation of 23S rRNA gene between patients with clarithromycin sensitivity and resistance	Liu,2019
3	Influence of two kinds of probiotics combined with bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication	Zhu ,2018
4	Efficacy and safety of bifidobacterium combined with ilaprazole-containning quadruple therapy in rescue eradication of *Helicobacter pylori*	Hu, 2017
5	Influence of Saccharomyces boulardii Sachets combined with bismuth quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication	Zhu,2017
6	Effect of Saccharomyces boulardii on Rescue Therapy of Helicobacter pylori Infection	Niv ,2015
7	Clinical efficacy of bacillus subtilis combined with standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection	Wang, 2017
8	Efficacy of levofloxacin-based triple therapy combined with probiotics as a rescue therapy for *Helicobacter pylori* re-eradication	Peng, 2016
9	Lactobacillus acidophilus combined with quadruple therapy as a rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication	Liu, 2013
10	Therapeutic effect of saccharomyces boulardii combined with standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication	Gao,2012
11	Effects of probiotic bifiform on efficacy of *Helicobacter pylori* infection treatment	Iakovenko,2006
12	Lactobacillus acidophilus combined with quadruple therapy as a rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication	Liu,2020
No es un estudio clínico controlado		
1	Twice-a-day PPI, tetracycline, metronidazole quadruple therapy with Pylera® or Lactobacillus reuteri for treatment naïve or for retreatment of *Helicobacter pylori*. Two randomized pilot studies	Dore, 2019
2	The impact of helicobacter pylori infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An openlabel, prospective clinical trial	Chen ,2018
3	The “three-in-one” formulation of bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication with or without probiotics supplementation: Efficacy and safety in daily clinical practice	Zagari,2018
4	Efficacy of compound Lactobacillus acidophilus tablets combined with quadruple therapy for *Helicobacter pylori*	Ji ,2018

	eradication and its correlation with pH value in the stomach: A study protocol of a randomised, assessor-blinded, single-centre study	
5	High efficacy of 14-Day standard triple therapy plus bismuth with probiotic supplement for *H. pylori* eradication in low clarithromycin resistance areas	Srinarong -,2014
6	Improved eradication rate of standard triple therapy by adding bismuth and probiotic supplement for Helicobacter pylori treatment in Thailand	Srinarong, 2014
7	Do probiotics improve eradication response to Helicobacter pylori on standard triple or sequential therapy?	Dajani ,2014
8	Randomized control trial: Comparison of triple therapy plus probiotic yogurt vs. standard triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication	Mirzaee ,2012
9	Evaluation of Helicobacter pylori eradication by triple therapy plus Lactobacillus acidophilus compared to triple therapy alone	Medeiros,2011
10	The effect of probiotics and mucoprotective agents on PPI-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*	Song, 2010
11	Effects of multistrain probiotic-containing yogurt on second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* infection	Yoon ,2011
12	*Helicobacter pylori* and probiotics	Lesbros-Pantoflickova,2007
13	The effects of probiotics on PPI-triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication	Kim ,2008
14	Effect of Lactobacillus casei supplementation on the effectiveness and tolerability of a new second-line 10-day quadruple therapy after failure of a first attempt to cure *Helicobacter pylori* infection	Tursi ,2004
15	Pretreatment with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual *Helicobacter pylori* infection after failed triple therapy	Sheu,2006
16	Impact of supplement with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication	Sheu,2002
17	Kefir improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*	Bekar ,2011
No cumple criterios		
1	Effect of pretreatment with lactobacillus gasseri OLL2716 on first line eradication	Deguchi, 2012
2	A lyophilized and inactivated culture of Lactobacillus acidophilus increases *Helicobacter pylori* eradication rates	Canducci,2000
3	Probiotic supplementation improves tolerance to *Helicobacter pylori* eradication therapy	Korpela, 2006
4	Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: A parallel group, triple blind, placebo-controlled study	Cremonini,2002

5	Role of probiotics in helicobacter pylori eradication: lessons from a Study of Lactobacillus reuteri Strains DSM 17938 and ATCC PTA 6475 (GastrusÂ®) and a Proton-Pump Inhibitor	Bibbo,2019
6	Effect of pre-treatment with Lactobacillus delbrueckii and Streptococcus thermophillus on tailored triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication	Tongtawee,2015
7	Effects of probiotics or broccoli supplementation on Helicobacter pylori eradication with standard clarithromycin-based triple therapy	Chang , 2020
8	High Effective of 14-Day High-Dose PPI- Bismuth-Containing Quadruple Therapy with Probiotics Supplement for Helicobacter Pylori Eradication: A Double Blinded-Randomized Placebo-Controlled Study	Poonyam, 2019
9	Effectiveness of 7-Day and 14-Day Moxifloxacin-Dexlansoprazole Based Triple Therapy and Probiotic Supplement for *Helicobacter Pylori* Eradication in Thai Patients with Non-Ulcer Dyspepsia: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study	Chotivitayatarakorn , 2017
10	Improved helicobacter pylori eradication rate of tailored triple therapy by adding lactobacillus delbrueckii and streptococcus thermophilus in Northeast Region of Thailand: A prospective randomized controlled clinical trial	Tongtawee , 2015
11	Eradication of *Helicobacter pylori* infection with a new bismuth-based quadruple therapy in clinical practice	Pérez-Arellano,2018
12	Are probiotics useful as adjuvants in eradication therapy of helicobacter pylori infection?	Homan ,2015
13	The impact of clostridium butyricum miyairi-588 on *Helicobacter pylori* eradication therapy	Shimbo, 2005
14	Lactobacillus bulgaricus G-LB-44 (Proviotic™) plus a PPI: An effective *H. pylori* eradication therapy?	Opekun,2018
15	Helicobacter pylori eradication: A randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics	Bortoli,2007
16	Effect of Different Probiotic Preparations on Anti–Helicobacter pylori Therapy–Related Side Effects: A Parallel Group, Triple Blind, Placebo- Controlled Study	Cremonini,2002
17	Evaluation of the potential inhibitory activity of a combination of L. acidophilus, L. rhamnosus and L. sporogenes on *Helicobacter pylori*: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial	Ying Lee, 2016
18	The effect of Lactobacillus reuteri supplementation in *Helicobacter pylori* infection: a placebo-controlled, single-blind study	Buckley, 2018
19	Effect of Lactobacillus Casei Supplementation on the Effectiveness and Tolerability of a New Second-Line 10-day Quadruple Therapy After Failure of a First Attempt to Cure *Helicobacter Pylori* Infection	Tursi, 2004
20	Effect of pretreatment with Lactobacillus gasseri OLL2716 on first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy	Deguchi,2012

Bibliografía

1. Cave DR, Go M, Cutler A, et al. Transmission and epidemiology of Helicobacter pylori. In: American Journal of Medicine. Vol 100. Elsevier Inc.; 1996:12S-18S. doi:10.1016/s0002-9343(96)80224-5

2. Linz B, Balloux F, Moodley Y, et al. An African origin for the intimate association between humans and Helicobacter pylori. Nature. 2007;445(7130):915-918. doi:10.1038/nature05562

3. Robin Warren J, Marshall B. UNIDENTIFIED CURVED BACILLI ON GASTRIC EPITHELIUM IN ACTIVE CHRONIC GASTRITIS. Lancet. 1983;321(8336):1273-1275. doi:10.1016/S0140-6736(83)92719-8

4. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, Tralka TS, McQuillan G. Seroprevalence and Ethnic Differences in Helicobacter pylori Infection among Adults in the United States . J Infect Dis. 2000;181(4):1359-1363. doi:10.1086/315384

5. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2017;153(2):420-429. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.022

6. Higashi H, Tsutsumi R, Fujita A, et al. Biological activity of the Helicobacter pylori virulence factor CagA is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(22):14428-14433. doi:10.1073/pnas.222375399

7. Suzuki R, Shiota S, Yamaoka Y. Molecular epidemiology, population genetics, and pathogenic role of Helicobacter pylori. Infect Genet Evol. 2012;12(2):203-213. doi:10.1016/j.meegid.2011.12.002

8. Zhang M. High antibiotic resistance rate: A difficult issue for Helicobacter pylori eradication treatment. World J Gastroenterol. 2015;21(48):13432-13437. doi:10.3748/wjg.v21.i48.13432

9. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions.Gastroenterology. 2018 155(5):1372-1382.

10. International Agency for Research on Cancer. Helicobacter Pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer.; 2014. Accessed July 2, 2020. https://www.gastro-health-now.org/wp/wp-content/uploads/2014/09/WHO-IARC-Report-2014.pdf

11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence consensus report. Gut. 2017;66(1):6-30. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288

12. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. Gastroenterology. 2016;151(1):51-69.e14. doi:10.1053/j.gastro.2016.04.006

13. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, et al. IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por Helicobacter pylori. Gastroenterol Hepatol. 2016;39(10):697-721. doi:10.1016/j.gastrohep.2016.05.003

14. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 2015;64(9):1353-1367. doi:10.1136/gutjnl-2015-309252

15. Lau CSM, Ward A, Chamberlain RS. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of Helicobacter pylori: A meta-analysis. Infect Drug Resist. 2016;9:275-289. doi:10.2147/IDR.S117886

16. Dore MP, Bibbò S, Bibbò B, Pes GM, Francavilla R, Graham DY. Clinical Study Role of Probiotics in Helicobacter pylori Eradication: Lessons from a Study of Lactobacillus reuteri Strains DSM 17938 and ATCC PTA 6475 (Gastrus ®) and a Proton-Pump Inhibitor. Published online 2019. doi:10.1155/2019/3409820

17. Zagari RM, Romiti A, Ierardi E, et al. The "three-in-one" formulation of bismuth

quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication with or without probiotics supplementation: Efficacy and safety in daily clinical practice. Helicobacter. 2018;23(4):e12502. doi:10.1111/hel.12502

18. Dore MP, Bibbò S, Loria M, et al. Twice-a-day PPI, tetracycline, metronidazole quadruple therapy with Pylera® or Lactobacillus reuteri for treatment naïve or for retreatment of Helicobacter pylori. Two randomized pilot studies. Helicobacter. 2019;24(6). doi:10.1111/hel.12659

19. COLLABORATION TC. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones.; 2011. Accessed July 6, 2020. www.cochrane-handbook.org.

20. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ. 2009;339. doi:10.1136/bmj.b2700

21. GRADEpro. Accessed July 6, 2020. https://gradepro.org/

22. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, et al. The effect of oral administration of Lactobacillus GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during Helicobacter pylori eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15(2):163-169. doi:10.1046/j.1365-2036.2001.00923.x

23. Chitapanarux T, Thongsawat S, Pisespongsa P, Leerapun A, Kijdamrongthum P. Effect of Bifidobacterium longum on PPI-based triple therapy for eradication of Helicobacter pylori: A randomized, double-blind placebo-controlled study. J Funct Foods. 2015;13:289-294. doi:10.1016/j.jff.2015.01.003

24. Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, Dursun A, Unal S. Efficacy and safety of Saccharomyces boulardii in the 14-day triple anti-helicobacter pylori therapy: A prospective randomized placebo-controlled double-blind study. Helicobacter. 2007;12(4):309-316. doi:10.1111/j.1523-5378.2007.00516.x

25. Francavilla R, Polimeno L, Demichina A, et al. Lactobacillus reuteri Strain Combination In Helicobacter pylori Infection. J Clin Gastroenterol. 2014;48(5):407-413. doi:10.1097/mcg.0000000000000007

26. McNicholl AG, Molina-Infante J, Lucendo AJ, et al. Probiotic supplementation with Lactobacillus plantarum and Pediococcus acidilactici for Helicobacter pylori therapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Helicobacter. 2018;23(5). doi:10.1111/hel.12529

27. Emara MH, Mohamed SY, Abdel Aziz HR. Lactobacillus reuteri in management of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. Therap Adv Gastroenterol. 2014;7(1):4-13. doi:10.1177/1756283X13503514

28. Myllyluoma E, Veijola L, Ahlroos T, et al. Probiotic supplementation improves tolerance to Helicobacter pylori eradication therapy - A placebo-controlled, double-blind randomized pilot study. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21(10):1263-1272. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02448.x

29. Navarro-Rodriguez T, Silva FM, Barbuti RC, et al. Association of a probiotic to a Helicobacter pylori eradication regimen does not increase efficacy or decreases the adverse effects of the treatment: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. BMC Gastroenterol. 2013;13(1). doi:10.1186/1471-230X-13-56

30. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al. Bacillus clausii therapy to reduce side-effects of anti-Helicobacter pylori treatment: Randomized, double-blind, placebo controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20(10):1181-1188. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.02274.x

31. Shafaghi A, Pourkazemi A, Khosravani M, et al. The Effect of Probiotic Plus Prebiotic Supplementation on the Tolerance and Efficacy of Helicobacter Pylori Eradication Quadruple Therapy: a Randomized Prospective Double Blind Controlled Trial. Middle East J Dig Dis. 2016;8(3):179-188. doi:10.15171/mejdd.2016.30

32. Shavakhi A, Tabesh E, Yaghoutkar A, et al. The effects of multistrain probiotic compound on bismuth-containing quadruple therapy for Helicobacter pylori infection: A randomized placebo-controlled triple-blind study. Helicobacter. 2013;18(4):280-284. doi:10.1111/hel.12047

33. Ojetti V, Bruno G, Ainora ME, et al. Impact of Lactobacillus reuteri supplementation on anti-helicobacter pylori levofloxacin-based second-line therapy. Gastroenterol

Res Pract. 2012;2012. doi:10.1155/2012/740381

34. Gong Y, Li Y, Sun Q. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate helicobacter pylori: A meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Clin Exp Med. 2015;8(4):6530-6543. Accessed July 2, 2020. www.ijcem.com/

35. Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2015;21(14):4345-4357. doi:10.3748/wjg.v21.i14.4345

36. MP D, S B, GM P, R F, DY G. Role of Probiotics in Helicobacter pylori Eradication: Lessons from a Study of Lactobacillus reuteri Strains DSM 17938 and ATCC PTA 6475 (Gastrus®) and a Proton-Pump Inhibitor. Can J Infect Dis Med Microbiol = J Can des Mal Infect la Microbiol medicale. 2019;2019. doi:10.1155/2019/3409820

37. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. Am J Gastroenterol. 2017;112(2):212-238. doi:10.1038/ajg.2016.563

38. Gaab J. The placebo and its effects: A psychoneuroendocrinological perspective. Psychoneuroendocrinology. 2019;105:3-8. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.08.008

39. Graham DY. Editorial - Avoiding Unethical Helicobacter pylori Clinical Trials: Susceptibility-Based Studies and Probiotics as Adjuvants. Helicobacter. 2015;20(5):321-325. doi:10.1111/hel.12244