

la infección por *Helicobacter pylori*

La curación de la infección es el tratamiento de elección en todos los pacientes con úlcera péptica, duodenitis erosiva, antritis erosiva o linfoma MALT infectados por *Helicobacter pylori*. La terapéutica de elección consiste en la combinación de un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina durante 7 días, sustituyendo esta última por metronidazol en pacientes con alergia a la penicilina. Tras la semana de tratamiento de erradicación no es necesario prolongar el tratamiento antisecretor, y en la mayoría de los pacientes puede ser suficiente realizar control sintomático. Por el contrario, resulta obligado valorar la erradicación mediante test del aliento en el caso de úlcera duodenal complicada. También está indicada la realización de endoscopia y biopsia en todos los pacientes con úlcera gástrica, en este último caso con el objetivo de descartar una neoplasia. Finalmente, se recomienda realizar un segundo tratamiento con una pauta cuádruple si el inicial fracasa.

X. Calvet, N. García y E. Gené
Servicios de Medicina y Cirugía.
Corporació Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

En 1982, Warren y Marshal aislaron por primera vez un bacilo gramnegativo a partir de biopsias de mucosa gástrica y describieron la relación de dicha bacteria, que se denominó *Helicobacter pylori* (fig. 1), con la úlcera péptica. El descubrimiento de la etiología infecciosa de la úlcera representó una revolución en la patología digestiva.

Hasta los años setenta el tratamiento de la enfermedad ulcerosa fue la cirugía. En este momento aparecen los inhibidores anti-H2, seguidos por los inhibidores de la bomba de protones en los años ochenta. Los fármacos antisecretores modificaron la historia natural de la úlcera, redujeron notablemente las indicaciones de la cirugía y han sido el tratamiento de elección en pacientes ulcerosos hasta los años noventa. Miles de pacientes con úlcera se han beneficiado del tratamiento con estos fármacos.



Fig. 1. *Helicobacter pylori*. En el interior de una glándula gástrica se observan múltiples bacilos. Tinción de Warrin-Starry $\times 1.000$.

Hoy sabemos que más del 90% de las úlceras se relacionan con la infección por *H. pylori*. Por ello, en la actualidad es totalmente incorrecto realizar tan sólo tratamiento antisecretores en pacientes con úlcera péptica. El tratamiento de elección de la úlcera péptica asociada a infección por *H. pylori* es la erradicación de la infección. La erradicación no solamente cicatriza la úlcera de manera tanto o más eficaz que el tratamiento antisecretores, sino que además reduce prácticamente a cero el riesgo de recidiva, cosa que no sucede con los antisecretores.

Indicaciones del tratamiento de erradicación

Úlcera péptica (fig. 2)

Se recomienda el tratamiento de erradicación en todos los pacientes con úlcera péptica portadores de infección por *H. pylori*. El tratamiento de erradicación está indicado tanto en caso de úlceras gástricas como duodenales, y tanto en pacientes con un primer brote como en aquéllos con múltiples recidivas. El tratamiento erradicador produce una mejoría sintomática y de la calidad de vida de los pacientes claramente superior al tratamiento clásico con antisecretores, con un menor coste total de la asistencia.

El tratamiento es especialmente importante en pacientes con úlcera complicada con hemorragia o perforación, quienes, incluso con tratamiento antisecretores de mantenimiento, presentan un riesgo muy elevado de nuevas complicaciones. Por el contrario, este riesgo prácticamente desaparece si se erradica *H. pylori*.

Duodenitis erosiva, linfoma MALT

La duodenitis erosiva se considera una patología equivalente a la úlcera duodenal y, como ésta, se ha demostrado que se relaciona con la infección por *H. pylori*. Como la úlcera duodenal, la duodenitis erosiva



Fig. 2A y B. A: úlcera duodenal. B: linfoma gástrico tipo MALT.

Indicaciones del tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori*

Definidas

- Úlcera duodenal
- Úlcera gástrica
- Duodenitis erosiva
- Linfoma MALT

Posibles

- ¿Familiares de pacientes con cáncer gástrico?
- ¿Dispepsia no estudiada?

No indicado

- Dispepsia no ulcerosa
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Individuos asintomáticos
- Familiares de individuos infectados

cura totalmente y no recidiva tras el tratamiento de la infección. Asimismo, parece razonable realizar tratamiento erradicador en el caso de la antritis erosiva, aunque la evidencia al respecto es menor. También el linfoma MALT (fig. 2), en especial en fases iniciales, responde a la erradicación. Dichas patologías se consideran indicaciones indudables del tratamiento de erradicación.

Dispepsia no ulcerosa

Por el contrario, los pacientes con dispepsia no ulcerosa (aquéllos con síntomas dispépticos persistentes y endoscopia normal) mejoran sólo muy ocasionalmente tras la erradicación (entre el 0 y el 10% de los casos). Por ello la dispepsia no ulcerosa no se considera en la actualidad una indicación de tratamiento de la infección por *H. pylori*.

Dispepsia no estudiada

Un concepto distinto del de dispepsia no ulcerosa es el de dispepsia no estudiada. En este caso, se trata de pacientes dispépticos menores de 45-50 años (y, por tanto, con un riesgo muy bajo de neoplasia gástrica) que acuden por dispepsia y no presentan signos de alarma indicativos de enfermedades graves (anemia, síndrome tóxico, disfagia, etc.). Estos pacientes presentan una úlcera en la endoscopia en el 25 al 35% de los casos. Estudios recientes indican que en estos pacientes la estrategia que consiste en realizar un test para detectar la presencia de *H. pylori* como primera técnica diagnóstica y en la erradicación en los positivos es superior al tratamiento empírico inicial con antisecretores, tanto en el grado de respuesta sintomática como en la proporción de pacientes que responden. Además, dicha estra-

tegia de "test and treat" resulta claramente coste-efectiva al combinar una mayor eficacia con una reducción de los costes. Esta pauta podría ser de especial utilidad en nuestro medio, donde la elevada prevalencia de infección por *H. pylori* y de úlcera péptica asociada podría hacer particularmente eficaz el tratamiento erradicador empírico. Sin embargo, aún no se dispone de evidencia suficiente para recomendar esta estrategia de manera generalizada.

Reflujo gastroesofágico

Ni la infección por *H. pylori* es causa de reflujo gastroesofágico, ni la curación de la infección mejora las manifestaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Por tanto, no se considera en ningún caso indicación de tratamiento erradicador.

Individuos asintomáticos

No se considera adecuado realizar cribado de la infección por *H. pylori* –ni, evidentemente, tratamiento– en individuos asintomáticos ni en familiares de pacientes infectados. La única posible excepción a esta regla son los familiares de pacientes con carcinoma gástrico, en quienes se ha descrito una prevalencia elevada de cambios potencialmente preneoplásicos en la mucosa gástrica asociados a la infección activa por *H. pylori*.

Evaluación de la presencia de infección previa al tratamiento

Debemos evaluar la presencia de *H. pylori* en aquellas situaciones en las que un resultado positivo comportaría instaurar tratamiento de erradicación. Habitualmente se recomienda determinar la presencia de infección por *H. pylori* antes de realizar tratamiento de erradicación. Esta determinación es especialmente importante en el caso de las úlceras gástricas, donde se considera obligado efectuar siempre una endoscopia y biopsias múltiples de los márgenes y fondo de la úlcera para descartar una neoplasia. Resulta lógico aprovechar la endoscopia para practicar una biopsia antral y/o un test rápido de ureasa.

Una importante excepción a la norma de determinar la presencia de infección por *H. pylori* previamente al tratamiento son los pacientes con úlcera duodenal no complicada. Éstos presentan infección activa prácticamente en el 100% de los casos. En este contexto, ante la evidencia radiológica o endoscópica de úlcera duodenal no se puede considerar incorrecto efectuar tratamiento antibiótico empírico sin llevar a cabo la detección de *H. pylori*.

Tratamiento farmacológico

Concepto de estrategia

Recientemente se ha hecho mucho hincapié en la necesidad de plantear el tratamiento de la infección por *H. pylori* no sólo en función de la eficacia del tratamiento inicial, sino como una estrategia terapéutica. El concepto de estrategia implica asumir que, cualquiera que sea la pauta inicial, presentará entre un 10 y un 25% de fracasos. De este modo, debemos plantearnos el tratamiento como la asociación de dos pautas consecutivas: un tratamiento inicial y un tratamiento de rescate. Esto obliga a seleccionar la pauta inicial no sólo en función de su eficacia, sino también teniendo en cuenta que no comprometa la eficacia de la segunda pauta (tratamiento de los fracasos), y a diseñar la pauta de rescate en función del tratamiento inicial. Así, por ejemplo, si en el tratamiento inicial se administraron asociados claritromicina y metronidazol, el riesgo de resistencias secundarias a ambos antibióticos en caso de fracaso es muy alto. Sabemos que dichas resistencias reducen de manera notable la efectividad de la terapia erradicadora, por lo que no podríamos utilizar ninguno de ellos en el tratamiento de rescate. Por este motivo no se recomienda asociar estos dos antibióticos como tratamiento de primera línea.

Tratamiento inicial

En la actualidad existe un amplio consenso en que la pauta inicial de elección consiste en un inhibidor de la bomba de protones a dosis estándar cada 12 h, 500 mg/12 h de claritromicina y 1 g/12 h de amoxicilina (fig. 3). Únicamente en pacientes alérgicos a la penicilina se recomienda sustituir la amoxicilina por metronidazol.

Las tasas de curación obtenidas en nuestro medio con esta pauta, y realizando tratamiento durante 7 días, son de alrededor del 85%.

Duración del tratamiento inicial

La eficacia del tratamiento triple se incrementa ligeramente al aumentar la duración, de modo que las tasas de curación son aproximadamente del 83% con 7 días de tratamiento; del 86% con 10 días, y del 90% con 14 días. Sin embargo, si se considera la eficacia global de la estrategia terapéutica combinando una pauta triple inicial y una pauta cuádruple para el tratamiento de los fracasos, las tasas finales de curación son muy similares, con independencia de si se utilizan 7, 10 o 14 días de tratamiento triple como aproximación inicial, y están entre el 97 y el 99% (fig. 4). Por tanto, las pautas iniciales más largas son más caras e implican mayor riesgo de efectos secundarios y mayor incomodidad para el

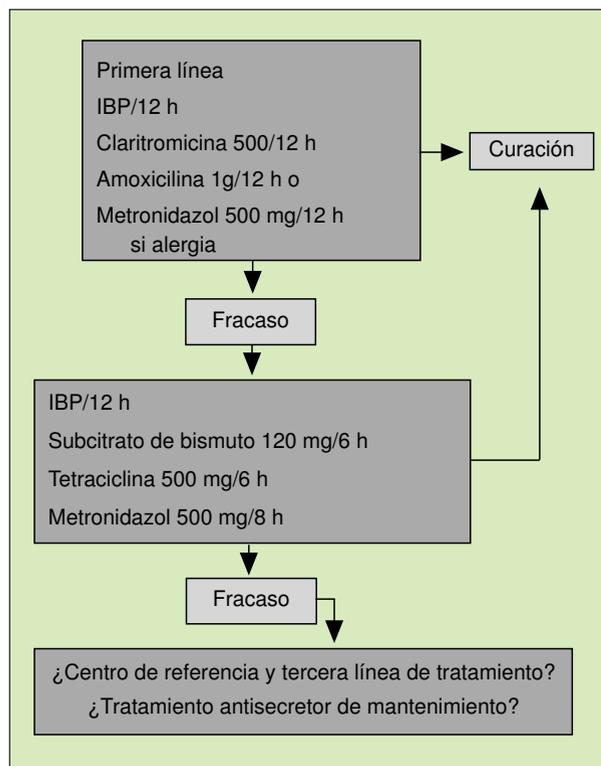


Fig. 3. Estrategia terapéutica ante un paciente infectado por *Helicobacter pylori*. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

paciente; además si se considera globalmente la estrategia de tratamiento, no aportan una clara ventaja terapéutica. Teniendo en cuenta estos hechos, la Conferencia Española de Consenso ha recomendado recientemente utilizar como tratamiento inicial la pauta triple con un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina durante 7 días.

Necesidad de tratamiento antisecretores adicional

Una vez terminada la pauta erradicadora de una semana, no es necesario mantener el tratamiento antisecretores, dado que las úlceras cierran prácticamente en el 100% de los casos sin necesidad de tratamiento adicional.

Abordaje del paciente que requiere tratamiento con antiinflamatorios

Los pacientes que presentan una úlcera asociada a *H. pylori* durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y deben mantener el tratamiento –sea por un período limitado de tiempo, sea de manera crónica– representan un caso especial. En estos pacientes, aunque está igualmente indicada, la curación de la infección por *H. pylori* no confiere una protección suficiente contra la recidiva de la úlcera o contra la aparición de

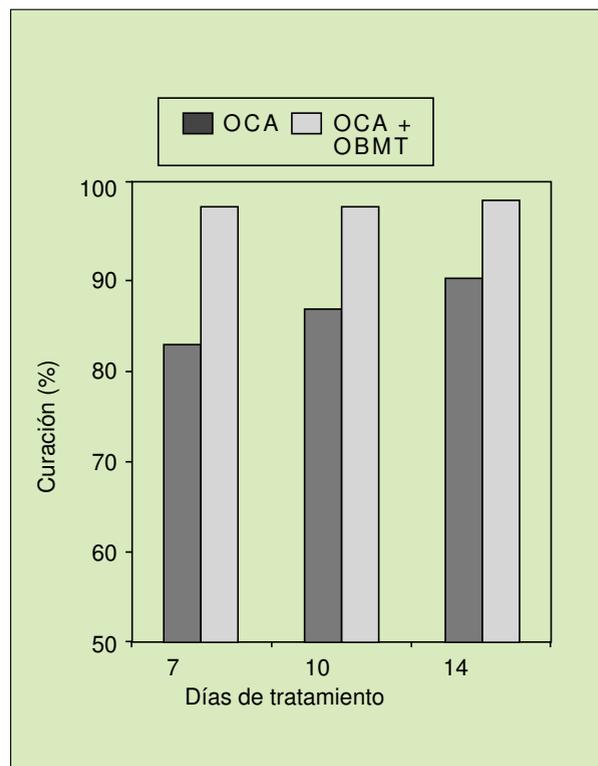


Fig. 4. Eficacia erradicadora de una pauta terapéutica triple (inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina [OCA]) durante 7, 10 y 14 días (barras oscuras) y de la estrategia terapéutica asociando pauta triple y cuádruple (inhibidor de la bomba de protones, tetraciclina, metronidazol y subcitrate de bismuto [OBMT]) (barras claras).

complicaciones. En este grupo de pacientes existen dos opciones terapéuticas: en primer lugar, mantener el tratamiento antiinflamatorio clásico y añadir un inhibidor de la bomba de protones como profilaxis de la úlcera; en segundo lugar, otra buena opción terapéutica es prescribir tratamiento con los nuevos antiinflamatorios inhibidores selectivos de la Cox2, cuya potencia como antiinflamatorio es similar a la de los antiinflamatorios clásicos, mientras que su potencial gastrolesivo es similar al del placebo. En este caso no sería necesario indicar tratamiento antisecretores adicional.

Control de la efectividad del tratamiento erradicador

La desaparición de la sintomatología dispéptica se considera una buena prueba de que el tratamiento de erradicación ha sido efectivo. Por este motivo, no se considera indispensable realizar control en aquellos pacientes con úlcera duodenal no complicada que permanecen asintomáticos tras el tratamiento. Se recomienda, por el contrario, llevar a cabo un control de la erradicación mediante test del aliento con urea marcada en pacientes con úlcera duodenal complicada, o en aquellos

en quienes reaparecen los síntomas dispépticos. También se considera obligado realizar control endoscópico de la correcta cicatrización y nuevas biopsias en el caso de las úlceras gástricas, con el objetivo de descartar una neoplasia.

Tratamiento de rescate

La pauta más recomendada tras el fracaso de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina es la denominada pauta cuádruple clásica, que combina un inhibidor de la bomba de protones cada 12 h, 500 mg/6 h de tetraciclina, 500 mg/8 h de metronidazol y 120 mg/6 h de subcitrate de bismuto durante 7 a 14 días (fig. 3). Aunque indudablemente se trata de una pauta compleja y que obliga a tomar un número elevado de comprimidos, en la práctica es bien tolerada y muy efectiva como tratamiento de segunda línea. La eficacia combinada de la pauta triple y el tratamiento posterior de los fracasos con tratamiento cuádruple es muy elevada, y oscila entre el 95 y el 99% (fig. 5).

Tratamiento tras dos fracasos consecutivos

Los pacientes en los que fracasan dos tratamientos consecutivos presentan un problema de difícil solución. Si se selecciona de manera adecuada, una tercera pauta de tratamiento obtiene resultados aceptablemente buenos, con tasas de curación entre el 50 y el 70%. Sin embargo, la selección debe realizarse en función de los tratamientos recibidos previamente, resulta compleja y requiere un conocimiento profundo de las características

de la infección y del mecanismo de las resistencias bacterianas. Por ello es probable que, por el momento, el abordaje de estos pacientes deba realizarse en el ámbito de grupos especialmente interesados en el tratamiento de la infección por *H. pylori*. Estudios preliminares indican que algunos nuevos fármacos, como la rifabutina o la furazolidona, pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento de estos pacientes, aunque la evidencia al respecto es escasa. Una alternativa aceptable en la actualidad es renunciar momentáneamente a la erradicación, efectuar tratamiento de cicatrización y, si es necesario, tratamiento antisecretores de mantenimiento a la espera de que en un futuro se disponga de pautas antibióticas bien definidas.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios leves son relativamente frecuentes durante el tratamiento de erradicación. Casi nunca llegan a ser lo bastante importantes como para que sea necesario interrumpir el tratamiento. Por el contrario, los efectos indeseables graves son excepcionales.

En los regímenes que contienen claritromicina, es habitual la aparición de mal sabor de boca y, menos a menudo, la sensación de «boca escaldada». También son frecuentes los síntomas dispépticos inespecíficos (náuseas, distensión abdominal, etc.). El síndrome diarreico es raro, en general leve y habitualmente cede al terminar el tratamiento, aunque se ha descrito al menos un caso de colitis pseudomembranosa. Ocasionalmente puede producirse una candidiasis mucosa (oral, faringoesofágica o vaginal), que requerirá tratamiento antifúngico.

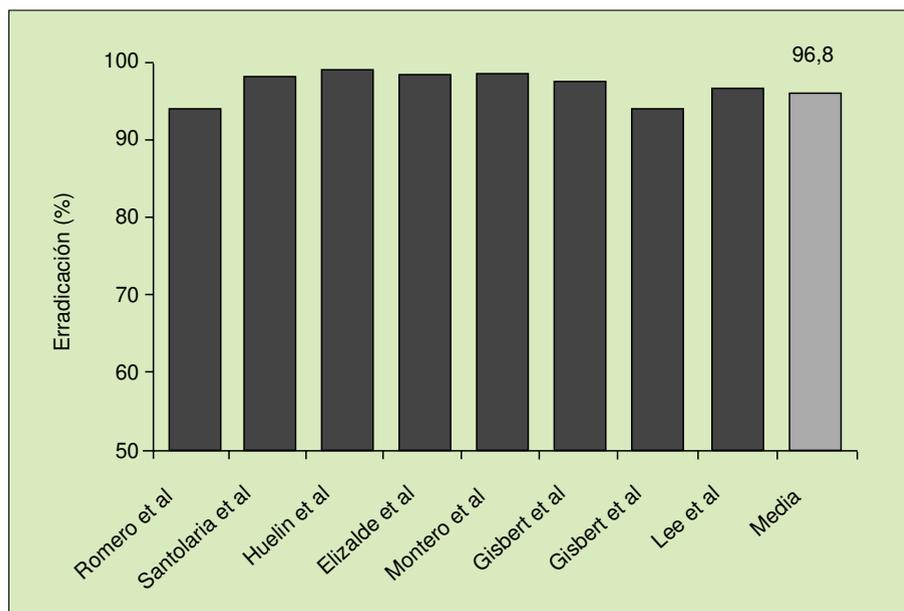


Fig. 5. Resultados de los estudios que evalúan la eficacia global de la estrategia que asocia pauta triple inicial y tratamiento cuádruple de los fracasos. La tasa media ponderada de erradicación de los estudios es del 96%.

Las alergias a fármacos son excepcionales si se excluyen adecuadamente los pacientes con alergia a la penicilina. Por último, y aunque no es propiamente un efecto secundario, es importante que los pacientes que reciban un régimen que contenga sales de bismuto estén informados de que es muy frecuente la aparición de heces oscuras, incluso de color negro. Esto puede evitar alarmas injustificadas y consultas al servicio de urgencias, en especial en el caso de pacientes que han presentado previamente una hemorragia digestiva.

Consejos a los pacientes

Antes de administrar tratamiento, es necesario informar detenidamente al paciente. Debe ser consciente de la importancia del cumplimiento del tratamiento y de las probabilidades de éxito y de fracaso. También es fundamental que conozca los posibles efectos secundarios y en qué casos debe consultar a su médico. Otros aspectos a tratar son la información sobre los posteriores controles y procedimientos, y las posibilidades de mejoría. Así, es bueno que el paciente sea consciente de que existe una probabilidad definida de fracaso de la pauta inicial. También debe saber que, a pesar de que con el tratamiento de erradicación mejorarán los síntomas producidos por la úlcera, pueden no hacerlo aquellos atribuibles a reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa o colon irritable. Así será más fácil mantener la confianza del paciente y facilitar un posterior abordaje terapéutico si no se cura la infección por *H. pylori* o aparecen síntomas tras la erradicación.

Conclusiones

La curación de la infección es el tratamiento de elección en todos los pacientes con úlcera péptica, duodenitis erosiva, antritis erosiva o linfoma MALT infectados por *H. pylori*.

En pacientes con úlcera duodenal, cuya tasa de infección por *H. pylori* es prácticamente del 100%, es co-

recto instaurar tratamiento empírico sin realizar un test previo para determinar si existe infección por *H. pylori*. En los demás casos (úlcera gástrica y complicada), se recomienda documentar la infección antes de indicar tratamiento.

El tratamiento de elección consiste en la combinación de un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina durante 7 días, sustituyendo esta última por metronidazol en pacientes con alergia a la penicilina. No es necesario prolongar el tratamiento antisecretores tras la semana de tratamiento de erradicación. Tampoco es indispensable documentar la curación de la infección por *H. pylori* en pacientes con úlcera duodenal no complicada que permanecen asintomáticos tras el tratamiento. Por el contrario, es obligado realizar endoscopia y biopsia para descartar neoplasia en todos los pacientes con úlcera gástrica, y se recomienda comprobar la erradicación mediante test del aliento con urea marcada en pacientes con úlcera complicada y en aquellos cuyos síntomas recidivan tras el tratamiento.

Finalmente, se recomienda realizar un segundo tratamiento con una pauta cuádruple si el inicial fracasa. Los pocos pacientes en los que fracasan dos pautas correctas consecutivas pueden beneficiarse de atención especializada.

Bibliografía recomendada

- Badía X, Brosa M, Casado A, Segú L, Álvarez A. Análisis coste-efectividad de estrategias de diagnóstico-tratamiento del ulcus péptico asociados a *Helicobacter pylori* en atención primaria. *Aten Primaria* 1999; 24: 344-351.
- Gisbert JP, Calvet X, Gomollon F, Sainz R, y grupo de la Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la conferencia española de consenso. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 185-195.
- Sainz R, Borda F, Domínguez E, Gisbert J, Grupo Conferencia española de Consenso. *Helicobacter pylori* infection. The Spanish Consensus Report. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 777-784.