
Diagnóstico y tratamiento de la infección por *H.* *pylori*

PID_00254931

Jordi Sánchez Delgado

Tiempo mínimo de dedicación recomendado: 2 horas



Índice

Introducción	5
Objetivos	6
1. Microbiología	7
2. Patogenia	8
3. Epidemiología	9
4. Clínica	10
4.1. Generalidades	10
4.2. Dispepsia	11
4.2.1. Dispepsia funcional	12
4.2.2. Dispepsia no investigada	12
4.3. Úlcera péptica	14
4.3.1. Úlcera péptica asociadas a AINE	14
4.4. Cáncer gástrico	15
4.4.1. <i>H. pylori</i> y linfoma MALT	15
4.4.2. <i>H. pylori</i> y carcinoma gástrico	15
4.5. Enfermedades extradigestivas	16
5. Diagnóstico de la infección por <i>H. pylori</i>	17
5.1. Pruebas diagnósticas no invasivas	17
5.2. Pruebas diagnósticas invasivas	17
5.3. Control postratamiento de la infección por <i>H. pylori</i>	18
5.4. Uso de IBP, antibióticos o sales de bismuto previos a las técnicas diagnósticas	18
6. Tratamiento de la infección por <i>H. pylori</i>	19
6.1. Indicaciones de tratamiento	19
6.2. Enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE) e infección por <i>H. pylori</i>	20
6.3. Gastritis atrófica y metaplasia intestinal	20
6.4. Estrategias terapéuticas en la infección por <i>H. pylori</i>	21
6.4.1. Tratamiento de primera línea	21
6.4.2. Tratamiento de segunda línea	22
6.4.3. Tratamiento de rescate tras dos fracasos de tratamiento	22
6.4.4. Tratamiento de cuarta línea	23
6.4.5. Otros aspectos del tratamiento	23

Ejercicios de autoevaluación	25
Solucionario	26
Bibliografía	27

Introducción

El primer cultivo de *H. pylori* en 1982 por Barry Marshall y Robin Warren abrió un nuevo capítulo en medicina. Estudios posteriores mostraron la relación de la bacteria con la úlcera péptica y cambiaron la práctica clínica habitual. Marshall y Warren recibieron el Premio Nobel de Medicina en el año 2005 por su descubrimiento.

La infección aguda por *H. pylori* produce un cuadro de gastritis aguda caracterizada, desde el punto de vista histológico, por un intenso infiltrado por leucocitos polimorfonucleares. Un pequeño número de pacientes se cura, pero **en la mayoría de los casos la infección evoluciona hacia la cronicidad**, añadiéndose un infiltrado constituido por linfocitos y células plasmáticas, patrón histológico que se conoce como gastritis crónica activa. Posteriormente, este patrón histológico persiste durante años sin una traducción clínica o, en algunos pacientes, evoluciona hacia la atrofia glandular y la metaplasia intestinal. Entre el 15 y el 20 % de los pacientes infectados desarrollarán alguna de las enfermedades causadas por la infección.

La infección por *H. pylori* se asocia con la aparición de la úlcera péptica, el linfoma gástrico tipo MALT de bajo grado y el carcinoma gástrico.

La información recogida en este módulo está basada en los diferentes consensos publicados en los últimos años sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori*. Pretende ser una herramienta práctica y de fácil consulta.

Objetivos

Los objetivos que el estudiante ha de adquirir con el estudio de esta materia son los siguientes:

1. Conocer cuáles son las principales patologías producidas por la infección.
2. Conocer las indicaciones de tratamiento de la infección por *H. pylori*.
3. Saber las técnicas disponibles para el diagnóstico de *H. pylori* y cuándo indicar cada una de ellas según la situación clínica.
4. Aprender la estrategia terapéutica actual, así como el esquema de tratamiento antibiótico según se trate de una primera, segunda o tercera línea.

1. Microbiología

H. pylori es un organismo gram negativo, microaerófilo y de forma espiral. Presenta las características estructurales de los bacilos gram negativos, con una membrana externa y una interna. Tiene de 4 a 8 flagelos polares, que son fundamentales para penetrar en la capa de moco gástrico y protegerse del pH ácido intraluminal. Una característica importante es la potente actividad ureasa, que es capaz de hidrolizar urea generando iones amonio y en consecuencia un microambiente alcalino a su alrededor; esto le permite sobrevivir en entornos extremadamente ácidos. *H. pylori* tiene, además, otras 2 enzimas útiles para su identificación microbiológica: la oxidasa y la catalasa.

2. Patogenia

H. pylori está adaptado para colonizar de forma indefinida el estómago humano. Existen diferentes factores que favorecen su patogenicidad en relación con:

a) la colonización de la mucosa gástrica (la movilidad, las adhesinas, el requerimiento microaerofílico, la ureasa, etc.),

b) la persistencia en ella (el lipopolisacárido o los sistemas de evasión inmune),
y

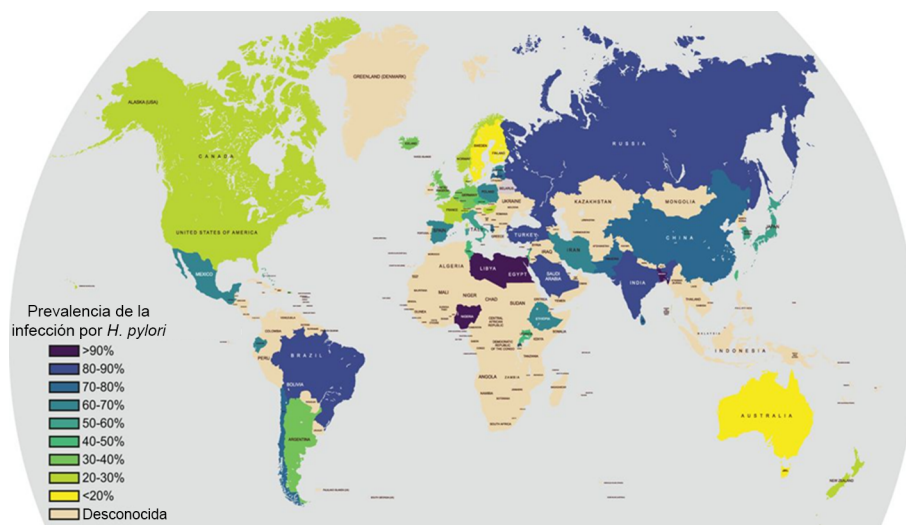
c) el daño en la mucosa (la toxina VacA, la proteína CagA, las fosfolipasas, la secreción y estimulación del pepsinógeno, la ureasa, etc.).

Además, produce péptidos antibacterianos que le permitirían reducir la competencia de otros microbios.

3. Epidemiología

H. pylori es, probablemente, la infección humana más prevalente. Se calcula que aproximadamente el 50 % de la población mundial está infectada. La prevalencia varía enormemente, desde más del 80 % de adultos infectados en Japón y Sudamérica hasta el 20 % en Escandinavia, pasando por un 40 % en Reino Unido. La prevalencia es habitualmente más elevada en países con un bajo desarrollo socioeconómico. En la figura 1 se muestra la estimación global de la prevalencia en los diferentes países y áreas geográficas del mundo.

Figura 1. Prevalencia de la infección por *H. pylori* en el mundo



Fuente: Burkitt et al. (2017)

El hombre es el único huésped natural para *H. pylori* y el reservorio principal de la infección.

La infección se produce durante los primeros años de vida a partir de otros niños o de adultos infectados (especialmente la madre) y se relaciona con un estrecho contacto físico. En países con un elevado desarrollo socioeconómico esta es la única vía de infección y, de hecho, la adquisición de la infección es muy infrecuente en edades adultas; la tasa de seroconversión anual en adultos es del 0,3-0,5 %.

El agua contaminada es una segunda vía de infección. Esta vía es importante desde el punto de vista clínico. En los países con malas condiciones sanitarias las tasas de infección en adultos son altas, con tasas de reinfección después del tratamiento de hasta un 10 % por año.

4. Clínica

4.1. Generalidades

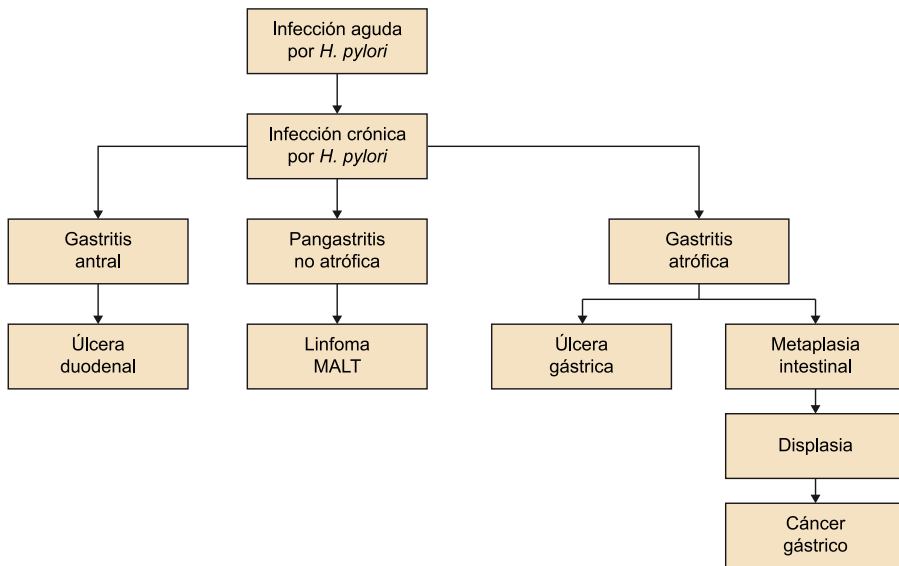
La infección crónica por *H. pylori* es asintomática en la gran mayoría de los casos. Los pacientes sintomáticos suponen solamente un pequeño porcentaje de los pacientes infectados.

Los datos sobre las manifestaciones de la **infección aguda** proceden de voluntarios autoinfectados o de infecciones accidentales. La infección aguda en adultos es a menudo sintomática. Los síntomas son transitorios e inespecíficos, en forma de dispepsia, dolor abdominal, náuseas o vómitos. Prácticamente nunca se realiza el diagnóstico en fase aguda.

Una vez pasada la fase aguda, la **infección crónica** de la mucosa gástrica es generalmente asintomática. También puede producir síntomas sin lesión endoscópica (dispepsia) o diversas enfermedades que pueden o no presentar manifestaciones clínicas. Los síntomas más frecuentes son los dispépticos –dolor o ardor epigástrico–, que pueden o no asociarse a úlcera péptica o neoplasia gástrica (figura 2).

La aparición de síntomas o complicaciones dependerá de distintas variables, incluyendo la edad, el genotipo de *H. pylori*, la respuesta inmune del huésped, factores ambientales como el tabaco y la predisposición genética del individuo.

Figura 2. Evolución histológica y clínica tras la infección crónica por *H. pylori*



Fuente: elaboración propia

4.2. Dispepsia

Definiremos dispepsia como una condición médica que impacta significativamente en las actividades habituales y que se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: plenitud posprandial, saciedad temprana, dolor epigástrico y ardor epigástrico.

La dispepsia se ha clasificado tradicionalmente en orgánica y funcional (tabla 1). Cuando se identifica una causa detectable de los síntomas hablamos de **dispepsia orgánica**. Respecto a las causas orgánicas de dispepsia, una revisión sistemática reciente que evaluó específicamente los hallazgos de la endoscopia estimó que **la esofagitis era la lesión más prevalente (13,4 %)**, seguida de la úlcera péptica (8 %). En nuestro medio, hasta un 45 % de los pacientes con dispepsia presentan lesiones en la endoscopia: úlcera péptica 24 %, esofagitis 24 %, cáncer 2 %; a menudo los pacientes presentan más de una lesión.

Nota

Fijaos en que la causa más frecuente de dispepsia «orgánica» en nuestro medio es el reflujo. Esto muestra hasta qué punto los síntomas digestivos «altos» son inespecíficos. Necesitaremos exploraciones complementarias para hacer un diagnóstico adecuado.

Cuando, tras realizar un estudio adecuado, no se identifican causas orgánicas, hablamos de **dispepsia funcional**. La dispepsia funcional es la causa más común de dispepsia (60 %).

En el caso del paciente que presenta síntomas dispépticos en el que todavía no se ha realizado el estudio diagnóstico hablamos de **dispepsia no investigada**.

Tabla 1. Clasificación de la dispepsia

1. Dispepsia orgánica	
Causas frecuentes	Úlcera péptica
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Fuente: elaboración propia

	Medicamentos: AINE, hierro, digoxina, teofilina, eritromicina, potasio, etc.
Causas poco o muy poco frecuentes	Parasitosis intestinales
	Enteropatía sensible al gluten, incluyendo enfermedad celíaca
	Cáncer de estómago o de esófago
	Diabetes mellitus con gastroparesia y/o dismotilidad gástrica
	Isquemia mesentérica crónica
	Pancreatitis crónica
	Cáncer de páncreas
	Cirugía gástrica
	Enfermedad infiltrativa de estómago o intestino grueso (enfermedad de Crohn, gastritis eosinofílica, sarcoidosis)
	Cáncer de hígado
	Trastornos metabólicos (uremia, hipocalcemia, hipotiroidismo)
	Síndromes de la pared abdominal
	Enfermedades sistémicas (diabetes mellitus, enfermedades del tiroides y paratiroides, enfermedades del tejido conectivo)

2. Dispepsia funcional

Fuente: elaboración propia

4.2.1. Dispepsia funcional

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la dispepsia funcional son todavía mal conocidos.

En todo caso, el tratamiento de la infección por *H. pylori* en pacientes con dispepsia funcional, infectados por *H. pylori* y con endoscopia normal, induce una mejoría sintomática a largo plazo en un porcentaje que oscila entre el 5 y el 15 % de los pacientes.

De hecho, de acuerdo con el consenso más reciente (Roma IV), debe excluirse o eliminarse la infección por *H. pylori* para establecer el diagnóstico de dispepsia funcional.

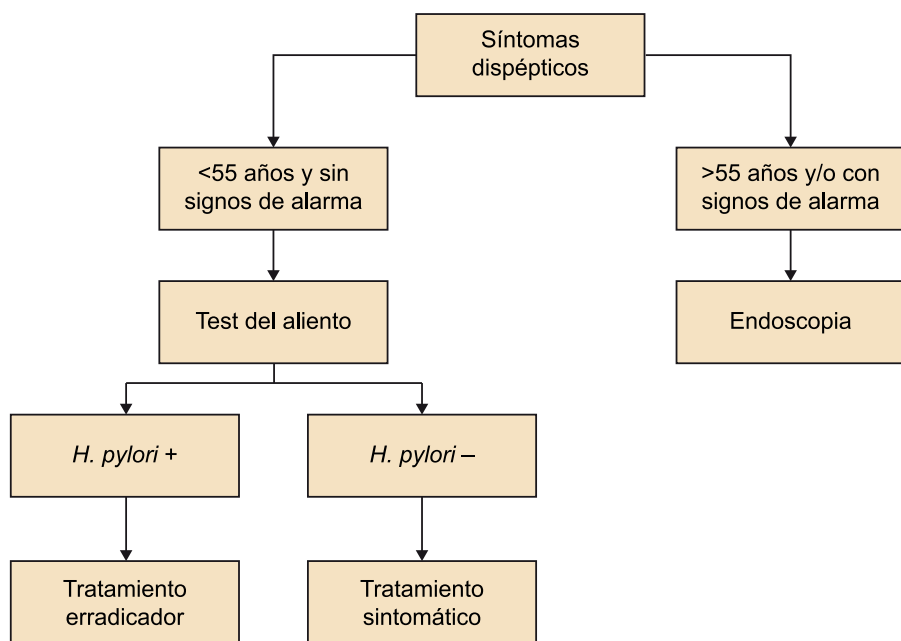
4.2.2. Dispepsia no investigada

Estrategia *test and treat*

La estrategia de buscar *H. pylori* y tratarlo si el resultado muestra infección – estrategia *test and treat*– (figura 3) ha sido evaluada y validada en los últimos años en numerosos estudios en pacientes con dispepsia, sin endoscopia y sin síntomas de alarma. Hasta el 60 % de los pacientes presentan una mejoría sintomática con esta estrategia.

Las últimas conferencias de consenso sobre la infección por *H. pylori* (Maas-tricht IV, y la IV Conferencia Española, por ejemplo) aconsejan la estrategia *test and treat* en pacientes de menos de 55 años con dispepsia. Esta estrategia resulta coste-efectiva cuando la prevalencia de la infección en los pacientes con dispepsia es mayor al 20 %.

Figura 3. Estrategia *test and treat*



Fuente: elaboración propia

Nota

En nuestro medio la incidencia de neoplasia gástrica es baja, y por debajo de 55 años, excepcional. Además, los estudios realizados demuestran que prácticamente el 100 % de las neoplasias en menores de 55 años presentan signos de alarma (tabla 2) en el momento del diagnóstico. Por tanto, es posible utilizar la estrategia *test and treat* en nuestro medio con un riesgo prácticamente nulo de que «se nos escape» una neoplasia incipiente.

Tabla 2. Signos y síntomas de alarma en un paciente con dispepsia

Pérdida de peso significativa no intencionada
Vómitos intensos y recurrentes
Disfagia
Odinofagia
Signos de sangrado digestivo (anemia, hematemesis o melena)
Masa abdominal palpable
Ictericia
Linfadenopatías

Fuente: elaboración propia

4.3. Úlcera péptica

En pacientes con infección por *H. pylori* el riesgo de desarrollar una úlcera péptica en algún momento de su vida oscila entre el 3 y el 25 %. En ausencia de AINE, la erradicación de *H. pylori* disminuye a prácticamente cero la tasa de recurrencia ulcerosa sin necesidad de tratamiento antisecretor.

La complicación más frecuente de la úlcera péptica es **la hemorragia**, que se produce **en un 10-20 % de los pacientes con úlcera péptica asociada a *H. pylori***.

Hemos de investigar la presencia de infección por *H. pylori* en todos los pacientes con hemorragia digestiva alta por úlcera péptica.

Nota

En pacientes frágiles, con múltiples comorbilidades y polifarmacia y/o que reciben AINE, AAS y/o anticoagulantes, no queda claro que el tratamiento de *H. pylori* tenga más beneficios que riesgos. Estos pacientes han de seguir tratamiento con IBP de mantenimiento. La erradicación en este caso tendrá un beneficio menor, si lo tiene.

Los pacientes en los que el test para *H. pylori* realizado durante la fase aguda de la hemorragia resulta negativo deben ser reevaluados mediante una segunda prueba diagnóstica realizada semanas después del episodio agudo.

Esto se debe a la baja sensibilidad de las pruebas para *H. pylori* durante la fase aguda de la hemorragia. Hasta un 20 % de los negativos serán falsos negativos. El tratamiento erradicador, en ausencia de fármacos gastrolesivos, previene la recidiva ulcerosa y una nueva hemorragia en prácticamente el 100 % de los casos. Debemos confirmar siempre la curación de la infección.

4.3.1. Úlcera péptica asociadas a AINE

Tanto *H. pylori* como los AINE son factores de riesgo independientes para el desarrollo de la úlcera péptica. Un metaanálisis con más de veinticinco estudios mostró que la infección por *H. pylori* y los AINE aumentaban el riesgo de úlcera sangrante 1,79 y 4,85 veces respectivamente. Si ambos factores estaban presentes, el riesgo aumentaba hasta 6,13 veces. Este tema será tratado con más detalle en otro módulo.

4.4. Cáncer gástrico

4.4.1. *H. pylori* y linfoma MALT

H. pylori es el agente causal en el desarrollo del linfoma MALT. Este linfoma es una forma única y distintiva de linfoma no Hodgkin de la zona marginal B. Supone entre el 7 y el 8 % de los linfomas no Hodgkin, y el tracto gastrointestinal es la localización más frecuente de esta enfermedad. Del 62 al 77 % de los pacientes con linfoma MALT gástrico de bajo grado presentan una remisión completa tras erradicar *H. pylori*.

La erradicación de *H. pylori* es el tratamiento de primera línea de elección para los pacientes con linfoma MALT de bajo grado si la enfermedad está limitada al estómago.

Si existe enfermedad más allá de la pared gástrica, el tratamiento será oncológico, si bien el tratamiento de *H. pylori* puede contribuir a mejorar la respuesta y evitar la recidiva.

4.4.2. *H. pylori* y carcinoma gástrico

El carcinoma gástrico es el cuarto cáncer más frecuente en el mundo, con aproximadamente 984.000 nuevos casos diagnosticados cada año, y es la segunda causa de muerte por cáncer.

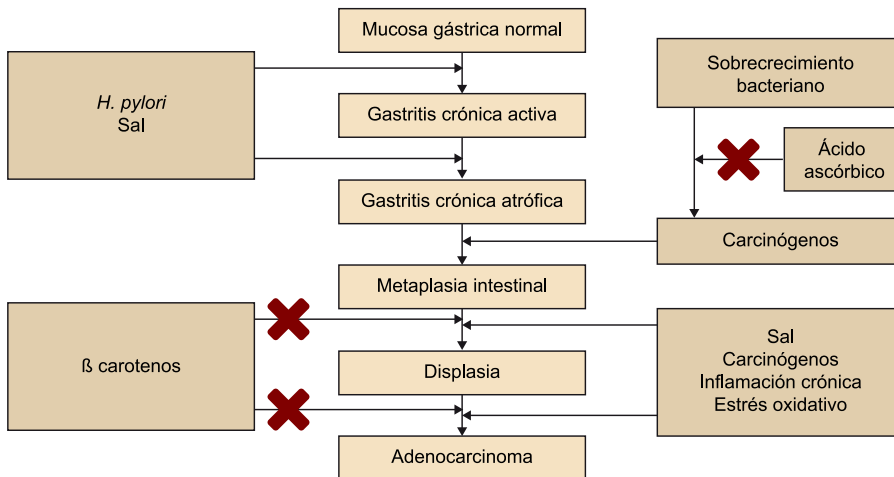
El factor de riesgo más importante para cáncer gástrico es la infección por *H. pylori*. La inflamación crónica de la mucosa gástrica secundaria a la infección por *H. pylori* será la base para el desarrollo del cáncer. La Organización Mundial de la Salud clasificó a *H. pylori* como un carcinogénico de clase I ya en 1994.

La secuencia patogénica del cáncer gástrico sería la siguiente: *H. pylori* produce una gastritis crónica activa que ocurriría en todos los individuos infectados. En algunos pacientes, la gastritis progresa a una gastritis atrófica y posteriormente a metaplasia intestinal. Sobre el epitelio metaplásico puede aparecer displasia y finalmente, en un número limitado de casos, un adenocarcinoma. La metaplasia intestinal se considera el «punto de no retorno» a partir del cual la eliminación del microorganismo no disminuye totalmente el riesgo futuro de cáncer gástrico (figura 4).

Nota

En casos de linfoma MALT, la infección puede ser extremadamente difícil de detectar por métodos convencionales. En este caso, además de biopsias, se recomienda realizar una serología y, si esta es positiva, tratar también la infección. De hecho, se han descrito casos de linfoma MALT gástrico negativo para *Hp* en todas las pruebas que han presentado una respuesta a largo plazo con el tratamiento erradicador.

Figura 4. Mecanismo patogénico del cáncer gástrico



Fuente: Correa et al. (2003)

4.5. Enfermedades extradigestivas

Existen numerosos estudios que han relacionado la infección por *H. pylori* con la diabetes, enfermedades cardiovasculares o neurológicas, patologías oftalmológicas, enfermedades inmunológicas y alteraciones hematológicas, cutáneas, hepáticas y de las vías biliares, ginecológicas y de las vías respiratorias.

De ellas, en la actualidad se considera que existe una relación probada únicamente en el caso de la anemia ferropénica, la púrpura trombocitopénica idiopática y el déficit de vitamina B12.

5. Diagnóstico de la infección por *H. pylori*

Hemos de realizar el diagnóstico de la infección por *H. pylori* antes y después del tratamiento. Las pruebas no invasivas –es decir, las que no requieren endoscopia– son mejor toleradas, más accesibles y tienen un coste menor. En pacientes con síntomas de alarma se debe realizar una endoscopia y biopsia gástrica.

5.1. Pruebas diagnósticas no invasivas

La **prueba del aliento** con urea marcada con C13 con **administración previa de ácido cítrico** es la prueba no invasiva más sensible y específica. Se considerará de elección en nuestro medio, tanto para el diagnóstico de la infección como después del tratamiento.

La detección de **antígeno en heces** es una prueba no invasiva alternativa que se puede utilizar si no se dispone de test del aliento. Su fiabilidad diagnóstica es ligeramente inferior a la del test del aliento realizado adecuadamente, con sensibilidades y especificidades de alrededor del 90 %. Se deben utilizar pruebas monoclonales. La sensibilidad y la especificidad pueden variar entre distintos test, entre distintas poblaciones incluso con el mismo test. Por ello, **es necesaria la validación local del test**.

La fiabilidad diagnóstica de la **serología** es inferior a la de los otros test. No se recomienda como técnica habitual de diagnóstico.

La serología no permite distinguir entre infección actual o exposición previa y no está indicada en el control posterior a la erradicación.

5.2. Pruebas diagnósticas invasivas

Se recomienda la realización de **biopsia de antro y cuerpo** en el caso de que el paciente precise de una endoscopia. Permite diagnosticar la infección con la máxima sensibilidad y especificidad y evaluar la presencia de gastritis atrófica y metaplasia intestinal.

La **prueba rápida de la ureasa** es una alternativa válida para el diagnóstico inicial. Tiene una sensibilidad y una especificidad del 90 % y del 90 al 95 % respectivamente. Se aconseja tomar al menos dos muestras (una del antro y

una del cuerpo). Las principales causas de resultados falsos negativos son la presencia de sangre en el estómago, la toma de IBP, antibióticos o sales de bismuto, la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal.

5.3. Control postratamiento de la infección por *H. pylori*

Se recomienda confirmar la erradicación después del tratamiento con una prueba del aliento con urea marcada con C13 con la administración previa de ácido cítrico. No se aconseja el test de antígeno en heces no validado como control postratamiento. Puede utilizarse si disponemos de un test validado localmente que tenga una especificidad igual o superior al 95 %.

Si hemos utilizado terapias cuádruples de 14 días –que son altamente efectivas–, ante un test en heces no validado positivo se recomienda confirmar la persistencia de la infección con una prueba del aliento antes de indicar el tratamiento de segunda línea.

La serología no se negativiza en la mayoría de los casos y **no es una prueba válida** para comprobar la erradicación.

5.4. Uso de IBP, antibióticos o sales de bismuto previos a las técnicas diagnósticas

Hemos de suspender los IBP al menos 2 semanas antes de cualquier prueba diagnóstica de la infección por *H. pylori*. Los antibióticos y las sales de bismuto los suspenderemos al menos 4 semanas antes de la prueba.

Los anti-H2 tienen una actividad mínima y el antiácido no tiene actividad frente a *H. pylori*, por lo que no hay que suspenderlos antes de las pruebas diagnósticas. Podemos también administrarlos como tratamiento sintomático durante el periodo en el que se suspenden los IBP.

Un periodo de 4 semanas desde la finalización del tratamiento se considera suficiente para valorar si el tratamiento erradicador ha sido efectivo. Si los test se realizan entre 8 y 12 semanas después del tratamiento, puede disminuir el número de falsos negativos, lo que aumenta la fiabilidad del control posterradicación.

6. Tratamiento de la infección por *H. pylori*

6.1. Indicaciones de tratamiento

Las indicaciones para investigar y tratar la infección por *H. pylori* (tabla 3) no se han modificado en los últimos consensos.

De ellos, la dispepsia es probablemente la indicación más frecuente.

De hecho, de acuerdo con los nuevos criterios de Roma IV, **no se podrá considerar que una dispepsia es funcional hasta que se hayan descartado razonablemente las causas orgánicas** de dispepsia. Esto incluye haber erradicado, si se detecta, la infección por *H. pylori* y, probablemente, descartar celiaquía.

La indicación más frecuente de erradicación en práctica clínica será la **dispepsia no investigada** siguiendo la estrategia *test and treat*. En pacientes con riesgo alto de neoplasia gástrica la realización de una endoscopia –a criterio de su médico– permitirá descartar una neoplasia y realizar un estudio histológico para determinar la infección por *H. pylori*.

Tabla 3. Indicaciones del tratamiento de la infección por *H. pylori*

Úlcera péptica.
Dispepsia no investigada <55 años sin signos/síntomas de alarma* (estrategia <i>test and treat</i>).
Manejo diagnóstico y terapéutico de la dispepsia funcional.
Antes de iniciar tratamiento en pacientes que requerirán AINE a largo plazo.
En pacientes que inician tratamiento con AINE y antecedentes de enfermedad ulcerosa además del tratamiento con IBP de mantenimiento.
Linfoma MALT gástrico de bajo grado.
Resección quirúrgica o endoscópica de un cáncer gástrico.
Familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico.
Gastritis crónica atrófica o metaplasia intestinal.
Anemia ferropénica de causa no aclarada.
Púrpura trombocitopénica idiopática.
Déficit de vitamina B12 no explicable por otras causas.
Uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones en pacientes jóvenes.
Se recomienda ofrecerle un tratamiento erradicador a todo paciente diagnosticado de infección por <i>H. pylori</i> .

(*) Vómitos, hemorragia digestiva o anemia ferropénica, masa abdominal, pérdida de peso o disfagia.

Fuente: Sánchez Delgado et al. (2017)

6.2. Enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE) e infección por *H. pylori*

La erradicación de *H. pylori* no incrementa la incidencia de síntomas de reflujo ni de esofagitis, ni tampoco agrava los síntomas preexistentes. Otro factor que se debe tener en cuenta es que, en los enfermos con ERGE e infección por *H. pylori*, el tratamiento continuado con IBP podría incrementar el riesgo de progresión a atrofia y metaplasia intestinal. Este efecto es mucho menor en pacientes no infectados por *H. pylori*.

La presencia de ERGE no debería disuadir de tratar la infección por *H. pylori*. En pacientes jóvenes que previsiblemente deberán recibir tratamiento con IBP a largo plazo es razonable tratar la infección por *H. pylori* para disminuir el riesgo de progresión a gastritis atrófica o metaplasia intestinal.

6.3. Gastritis atrófica y metaplasia intestinal

La gastritis atrófica y especialmente la metaplasia intestinal son lesiones precursoras de cáncer gástrico. Sin embargo, en ausencia de otros factores de riesgo (como por ejemplo historia familiar de cáncer gástrico), el riesgo de progresión a neoplasia es bajo.

Hay evidencia de que la erradicación de la infección por *H. pylori* puede revertir la gastritis atrófica, y es posible que ocasionalmente también la metaplasia intestinal. La curación de la infección por *H. pylori* también retrasa y/o disminuye parcialmente el riesgo de una segunda neoplasia gástrica en pacientes a los que se ha resecado una primera neoplasia gástrica.

Se recomienda tratamiento de la infección por *H. pylori* en pacientes con gastritis atrófica o metaplasia intestinal.

No hay evidencia para recomendar endoscopias periódicas de cribado una vez eliminada la infección de manera sistemática. Sin embargo, no puede descartarse su utilidad en pacientes de muy alto riesgo (metaplasia intestinal extensa en pacientes con antecedentes familiares de neoplasia gástrica, por ejemplo).

6.4. Estrategias terapéuticas en la infección por *H. pylori*

La triple terapia combinando inhibidores de la bomba de protones, amoxicilina y claritromicina durante 7 o 10 días obtiene una tasa de erradicación subóptima debido a un aumento de las resistencias a la claritromicina. Por este motivo, debe considerarse obsoleto.

6.4.1. Tratamiento de primera línea

Los dos tratamientos que se recomiendan como de elección son la terapia cuádruple concomitante durante 14 días o la terapia cuádruple clásica con bismuto durante 10 días (Pylera®).

Ambos tratamientos han demostrado eficacias iguales o superiores al 90 %. La ventaja principal de la terapia cuádruple clásica es su comodidad. Requiere solo dos fármacos, el IBP y Pylera® (un fármaco que incluye metronidazol, tetraciclina y bismuto en un solo comprimido). Es, por tanto, más fácil de prescribir y explicar (figura 5, tabla 4). Sus inconvenientes son el coste –es claramente más caro que la cuádruple concomitante– y el hecho de que Pylera® ha de administrarse cuatro veces al día. Aunque no se recoge en ficha técnica, administrado tres veces al día con las comidas parece igualmente efectivo. La terapia cuádruple concomitante, por su parte, es mucho más económica y se administra dos veces al día. Sus inconvenientes son la duración más larga y el hecho de que se tenga que prescribir cada uno de sus componentes por separado, lo que hace que sea más difícil de prescribir y explicar.

Primera regla de oro: Utilizar cuatro fármacos para tratar la infección por *H. pylori*.

Los efectos adversos son moderados y parecen similares con ambos tratamientos.

Se recomienda utilizar un IBP a dosis altas cada 12 horas, ya que cuanto más intensa es la inhibición ácida, más efectivo es el tratamiento de la infección por *H. pylori*. Esomeprazol 40 mg cada 12 horas ofrece la inhibición ácida más potente con un número mínimo de comprimidos. Sin embargo, el coste es considerablemente superior a omeprazol 40 mg cada 12 horas, y no queda claro que, al menos en primera línea de tratamiento, el aumento de coste resulte coste-efectivo.

Segunda regla de oro: Utilizar inhibición ácida máxima aumenta la eficacia del tratamiento.

Diferentes metaanálisis han demostrado que alargar el tratamiento triple de 7 a 14 días aumenta la tasa de curación. Un reciente estudio demuestra que alargar el tratamiento cuádruple concomitante hasta 14 días también aumenta las tasas de curación y consigue tasas de curación superiores al 90 %.

Tercera regla de oro: Tratar la infección por *H. pylori* durante 2 semanas siempre que sea posible.

6.4.2. Tratamiento de segunda línea

Se recomienda una pauta cuádruple con IBP a dosis altas, levofloxacino, amoxicilina y bismuto como tratamiento de rescate cuando falla el tratamiento inicial (pauta concomitante o Pylera®) (tabla 2, figura 1). La terapia triple con un IBP, amoxicilina y levofloxacino obtiene tasas de curación insuficientes, con un 74 % de media. Por ello, aunque el número de estudios es limitado, es razonable recomendar una pauta **cuádruple con IBP a dosis altas, levofloxacino, amoxicilina y bismuto** como tratamiento de rescate cuando falla el tratamiento inicial, sea una pauta concomitante o Pylera® (tabla 2). Si se añade bismuto a los tratamientos triples con levofloxacino, se mejora su tasa de curación en aproximadamente un 10 %. Una alternativa igualmente eficaz tras el fracaso de la terapia concomitante sería la terapia cuádruple clásica con Pylera® y un IBP a dosis altas.

Cuarta regla de oro: No se deben repetir antibióticos claritromicina ni levofloxacina tras el fracaso de un primer tratamiento.

Debido a las características de la bacteria, las resistencias a la amoxicilina, tetraciclinas y rifabutina son extremadamente raras, incluso tras un tratamiento fallido con estos antibióticos. En cambio, la resistencia a claritromicina, quinolonas y metronidazol se aproximan al 100 % después de un fracaso terapéutico con estos antibióticos. Metronidazol en pautas largas y dosis altas puede obtener tasas de curación aceptables incluso en gérmenes resistentes *in vitro*. Sin embargo, las tasas de curación si repetimos claritromicina o levofloxacina son inaceptablemente bajas.

6.4.3. Tratamiento de rescate tras dos fracasos de tratamiento

Dada la alta eficacia de los tratamientos previos (más del 90 %), el tratamiento tras dos fracasos debería ser administrado solamente de manera excepcional (uno de cada cien pacientes). Por este motivo, es muy difícil que los fracasos tras dos tratamientos sean atribuibles a falta de eficacia. Por este motivo, ten-

dremos que evaluar a fondo la adherencia tanto previa como posterior al tratamiento. Si, revisando la indicación y las expectativas y preferencias del paciente, acordamos indicar un tercer tratamiento, recomendaremos:

- a) En caso de que la terapia inicial fuera la cuádruple concomitante y la segunda la cuádruple con levofloxacin y bismuto, Pylera®.
- b) En el caso de que se haya utilizado terapia concomitante de primera línea y Pylera® de segunda, cuádruple con levofloxacin y bismuto.
- c) Tras el fracaso de Pylera® y una segunda pauta con levofloxacin se puede utilizar cuádruple concomitante o una combinación de IBP a dosis altas, amoxicilina, metronidazol y bismuto.

6.4.4. Tratamiento de cuarta línea

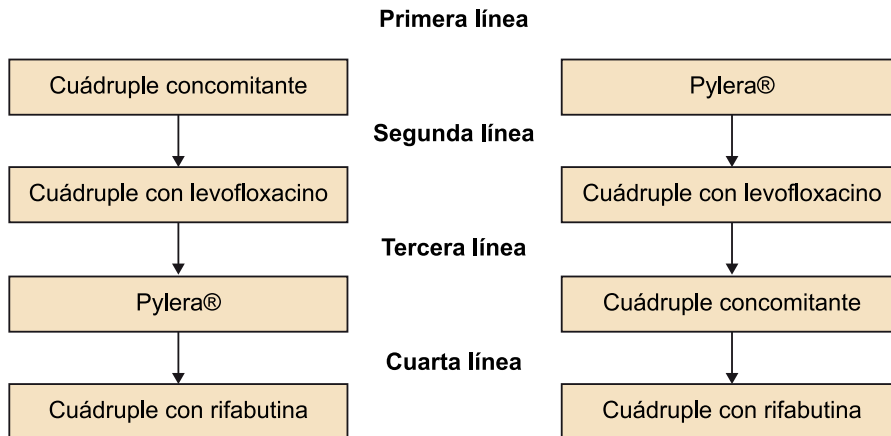
Después de tres fracasos de tratamiento se recomienda persistir en el tratamiento de la infección solo en pacientes con indicación muy clara –úlcera, especialmente con hemorragia o linfoma MALT, por ejemplo– y/o en pacientes que realmente estén altamente motivados para hacer un cuarto tratamiento (ver el comentario al tratamiento de tercera línea). La pauta recomendada si se decide hacer tratamiento incluye IBP a dosis altas, amoxicilina, rifabutina y bismuto (tabla 2).

En caso de que el clínico tenga dudas o no se encuentre cómodo con el tratamiento de rescate, puede plantearse enviar estos pacientes para evaluación a un centro especializado.

6.4.5. Otros aspectos del tratamiento

- a) En la actualidad, el cultivo no tiene un papel rutinario en el manejo de la infección en práctica clínica.
- b) No se ha evaluado la utilidad de los probióticos como coadyuvantes de las terapias cuádruples, y la adición de un quinto fármaco al tratamiento complica la posología y probablemente la adherencia, al tiempo que aumenta el coste. Por tanto, no se recomienda su utilización rutinaria en la práctica clínica.
- c) En los alérgicos a penicilina, Pylera® es el tratamiento de elección. En caso de fracaso, se pueden utilizar el resto de las pautas recomendadas (excepto, evidentemente, la terapia concomitante) sustituyendo la amoxicilina por metronidazol.
- d) Se debe advertir al paciente de los posibles efectos secundarios del tratamiento. También se debe advertir específicamente de que cuando se toma el bismuto las heces pueden ser de un color oscuro.

Figura 5. Esquemas de los tratamientos recomendados



Fuente: elaboración propia

Tabla 4. Posología y duración de las terapias recomendadas

Terapia cuádruple clásica (Pylera)	
IBP a dosis altas/12 h Pylera 3 cápsulas/6 h	10 días
Terapia cuádruple «concomitante»	
IBP a dosis altas/12 h Amoxicilina 1 g/12 h Claritromicina 500 mg/12 h Metronidazol 500 mg/12 h	14 días
Terapia cuádruple con levofloxacino	
IBP a dosis altas/12 h Levofloxacino 500 mg/24 h Amoxicilina 1 g/12 h Subcitrate de bismuto (Gastrodenol) 120 mg 2 comp./12 h	14 días
Terapia cuádruple con rifabutina	
IBP a dosis altas/12 h Rifabutina 150 mg/12 h Amoxicilina 1 g/12 h Subcitrate de bismuto (Gastrodenol) 120 mg 2 comp./12 h	14 días

Fuente: elaboración propia

Ejercicios de autoevaluación

1. Paciente de 45 años, antecedentes de consumo de tabaco habitual y de alcohol los fines de semana. No antecedentes personales ni familiares relevantes. Explica cuadro de unos tres meses de evolución de dolor epigástrico no irradiado y que calma discretamente con las comidas. No náuseas ni vómitos. No pérdida de peso. Analítica de empresa hace un mes sin alteraciones analíticas (no anemia). Nada relevante en la exploración física.

¿Qué pruebas diagnósticas le realizamos?

2. Paciente de 58 años, diagnosticado de úlcera duodenal sangrante Forrest IIc por endoscopia hace un mes. No recibía AINE previo al diagnóstico. No criterios médicos para recibir IBP de forma crónica. En el procedimiento se tomaron biopsias de los márgenes de la úlcera, que no mostraron presencia de células atípicas o microorganismos compatibles con *H. pylori*.

a) ¿Debemos realizar algún test adicional?

b) Se confirma la infección por *H. pylori* en el test del aliento. ¿Qué tratamiento le ofrecemos?

c) A las 8 semanas de finalizado el tratamiento realizamos un test del aliento, que resulta positivo (no erradicación). ¿Qué tratamiento le ofrecemos?

Solucionario

Ejercicios de autoevaluación

1.

Podemos plantear tres opciones: tratamiento empírico con IBP; endoscopia inicial por sospecha de organicidad o test del aliento dentro de la estrategia *test and treat*.

En este paciente se recomendaría, ante todo, que tomara consciencia de que las principales causas de dispepsia son los «agresores externos», tabaco, alcohol y fármacos (especialmente AINE). Primero intentaríamos retirar todos los tóxicos –especialmente el tabaco–, dado que el impacto en términos de salud global es mucho mayor que el que tendremos si finalmente iniciamos un IBP, le hacemos endoscopia o buscamos *H. pylori*.

En esta situación, con ausencia de signos y síntomas de alarma, menos de 55 años y sin antecedentes familiares de cáncer gástrico, una correcta aproximación diagnóstica sería realizar la estrategia de *test and treat*. La prueba diagnóstica de elección sería el test del aliento, pero también se podría realizar antígenos en heces. Para confirmar la erradicación realizaremos un test del aliento (no recomendado test en heces) como mínimo a las 4 semanas de finalizado el tratamiento.

2.

a) Se debería realizar un test de aliento o un test de detección de antígenos en heces diferido tras finalizar el tratamiento con IBP para confirmar la ausencia de *H. pylori*. En un 20 % de los casos se trata de un falso negativo de la biopsia.

b) Las dos opciones recomendadas actualmente en los diferentes consensos son el tratamiento cuádruple concomitante o Pylera®. El paciente realiza tratamiento concomitante durante 14 días con correcta tolerancia.

c) Sería importante evaluar con el paciente su grado de adherencia al tratamiento dado que esta es una de las principales causas de fracaso de las terapias actuales. En segunda línea recomendaríamos una pauta cuádruple con levofloxacino. El paciente presentó curación tras el segundo tratamiento.

Bibliografía

- Burkitt, M. D. et al. (2017). Helicobacter pylori-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. *Disease Models & Mechanisms*, 10, 89-104. Doi: 10.1242/dmm.027649.
- Correa, P. (2003). Bacterial infections as a cause of cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 95 (7). E3.
- Fallone, C. A., Chiba, N., van Zanten, S. V., Fischbach, L., Gisbert, J. P., Hunt, R. H. et al. (2016). The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology*, 151 (1), 51-69, e14.
- Gisbert, J. P., Calvet, X., Bermejo, F., Boixeda, D., Bory, F., Bujanda, L. et al. (2013). III Conferencia Española de Consenso sobre la Infección por Helicobacter pylori. *Gastroenterología y Hepatología*, 36 (5), 340-374.
- Gisbert, J. P., de la Morena, F., y Abaira, V. (2006). Accuracy of Monoclonal Stool Antigen Test for the Diagnosis of H. pylori Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 101 (8), 1921-1930.
- Gisbert, J. P., Molina-Infante, J., Amador, J., Bermejo, F., Bujanda, L., Calvet, X. et al. (2016). IV Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori Infection Treatment. *Gastroenterología y Hepatología*, 39 (10), 697-721.
- Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C. A., Gisbert, J. P., Kuipers, E. J., Axon, A. T. et al. (2017). Management of Helicobacter pylori infection-The Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 66 (1), 6-30.
- Molina-Infante, J., Lucendo, A. J., Angueira, T., Rodríguez-Tellez, M., Pérez-Aisa, A., Balboa, A. et al. (2015). Optimised empiric triple and concomitant therapy for Helicobacter pylori eradication in clinical practice: The OPTRICON Study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 41 (6), 581-589.
- Molina-Infante, J., Romano, M., Fernández-Bermejo, M., Federico, A., Gravina, A. G., Pozzati, L. et al. (2013). Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with Helicobacter pylori infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology*, 145 (1), 121-128.
- Sánchez Delgado, J., García-Iglesias, P., Titó, L., Puig, I., Planella, M., Gené, E., Saló, J., Martínez-Cerezo, F., Molina-Infante, J., Gisbert, J. P., y Calvet, X. (2017). Actualització en el tractament de la infecció per Helicobacter pylori. Document de posicionament de la Societat Catalana de Digestologia. *Gastroenterología y Hepatología* (en prensa).

