
Diagnòstic i tractament de la infecció per *H. pylori*

PID_00253151

Jordi Sánchez Delgado

Temps mínim de dedicació recomanat: 2 hores



Índex

Introducció	5
Objectius	6
1. Microbiologia	7
2. Patogènia	8
3. Epidemiologia	9
4. Clínica	10
4.1. Generalitats	10
4.2. Dispèpsia	11
4.2.1. Dispèpsia funcional	12
4.2.2. Dispèpsia no investigada	12
4.3. Úlcera pèptica	13
4.3.1. Úlcera pèptica associada als AINE	14
4.4. Càncer gàstric	14
4.4.1. <i>H. pylori</i> i limfoma MALT	14
4.4.2. <i>H. pylori</i> i carcinoma gàstric	15
4.5. Malalties extradigestives	15
5. Diagnòstic de la infecció per <i>H. pylori</i>	17
5.1. Proves diagnòstiques no invasives	17
5.2. Proves diagnòstiques invasives	17
5.3. Control post tractament de la infecció per <i>H. pylori</i>	18
5.4. Ús d'IBP, antibiòtics o sals de bismut previs a les tècniques diagnòstiques	18
6. Tractament de la infecció per <i>H. pylori</i>	19
6.1. Indicacions del tractament	19
6.2. Malaltia per reflux gastroesofàgic (ERGE) i infecció per <i>H. pylori</i>	20
6.3. Gastritis atròfica i metaplàsia intestinal	20
6.4. Estratègies terapèutiques en la infecció per <i>H. pylori</i>	21
6.4.1. Tractament de primera línia	21
6.4.2. Tractament de segona línia	22
6.4.3. Tractament de rescat després de dos fracassos de tractament	22
6.4.4. Tractament de quarta línia	23
6.4.5. Altres aspectes del tractament	23

Exercicis d'autoavaluació.....	25
Solucionari.....	26
Bibliografia.....	27

Introducció

El primer cultiu d'*H. pylori*, el 1982, per Barry Marshall i Robin Warren va obrir un nou capítol en la medicina. Estudis posteriors van mostrar la relació del bacteri amb l'úlcerà pèptica i van canviar la pràctica clínica habitual. Marshall i Warren van rebre el premi Nobel de medicina l'any 2005 pel seu descobriment.

La infecció aguda per *H. pylori* produeix un quadre de gastritis aguda caracteritzada, des del punt de vista histològic, per una intensa infiltració de leucòcits polimorfonuclears. Un nombre petit de pacients es cura, però **en la majoria dels casos la infecció evoluciona cap a la cronicitat**, afegint-se una infiltració constituïda per limfòcits i cèl·lules plasmàtiques, patró histològic que es coneix com a gastritis crònica activa. Posteriorment, aquest patró histològic persisteix durant anys sense una traducció clínica o, en alguns pacients, evoluciona cap a l'atròfia glandular i la metaplàsia intestinal. Entre el 15 i el 20 % dels pacients infectats desenvoluparan alguna de les malalties causades per la infecció.

La infecció per *H. pylori* s'associa amb l'aparició de l'úlcerà pèptica, el limfoma gàstric tipus MALT de grau baix i el carcinoma gàstric.

La informació recollida en aquest mòdul està basada en els diferents consensos publicats en els últims anys sobre el diagnòstic i el tractament de la infecció per *H. pylori*. Pretén ser una eina pràctica i de consulta fàcil.

Objectius

Els objectius que l'estudiant ha d'adquirir amb l'estudi d'aquesta matèria són:

- 1.** Conèixer quines són les patologies principals produïdes per la infecció.
- 2.** Conèixer les indicacions del tractament de la infecció per *H. pylori*.
- 3.** Saber les tècniques disponibles per al diagnòstic d'*H. pylori* i quan indicar cadascuna d'aquestes segons la situació clínica.
- 4.** Aprendre l'estratègia terapèutica actual i també l'esquema del tractament antibiòtic segons es tracti d'una primera, segona o tercera línia.

1. Microbiologia

H. pylori és un organisme gram negatiu, microaeròfilic i de forma espiral. Presenta les característiques estructurals dels bacils gram negatius, amb una membrana externa i una interna. Té de 4 a 8 flagels polars, que són fonamentals per a penetrar la capa del moc gàstric i protegir-se del pH àcid intraluminal. Una característica important és la potent activitat ureasa, que és capaç d'hidrolitzar urea generant ions amoni i, en conseqüència, un microambient alcalí al seu voltant; això li permet sobreviure en entorns extremadament àcids. *H. pylori* té, a més, dos altres enzims útils per a la seva identificació microbiològica: l'oxidasa i la catalasa.

2. Patogènia

L'*H. pylori* està adaptat per a colonitzar, de forma indefinida, l'estómac humà. Hi ha diferents factors que afavoreixen la seva patogenicitat en relació amb:

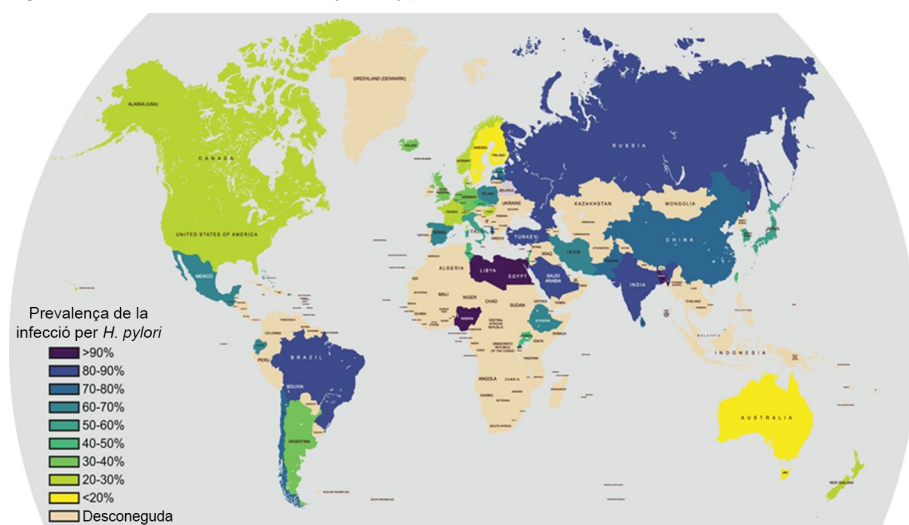
- a) la colonització de la mucosa gàstrica (la mobilitat, les adhesines, el requeriment microaerofílic, la ureasa, etc.),
- b) la persistència en aquesta (el lipopolisacàrid o els sistemes d'evasió immune), i
- c) el dany en la mucosa (la toxina VacA, la proteïna CagA, les fosfolipases, la secreció i l'estimulació del pepsinogen, la ureasa, etc.).

A més, produeix pèptids antibacterians que li permeten reduir la competència d'altres microbis.

3. Epidemiologia

L'*H. pylori* és, probablement, la infecció humana més prevalent. Es calcula que aproximadament el 50 % de la població mundial està infectada. La prevalença varia enormement, amb més del 80 % d'adults infectats a Japó i Sud-amèrica si es compara amb el 40 % al Regne Unit i el 20 % a Escandinàvia. La prevalença és habitualment més elevada a països amb un desenvolupament socioeconòmic baix. En la figura 1, es mostra l'estimació global de la prevalença als diferents països i àrees geogràfiques del món.

Figura 1. Prevalença de la infecció per *H. pylori* al món



Font: Burkitt et al. (2017)

L'home és l'únic hoste natural per a l'*H. pylori* i el reservori principal de la infecció.

La infecció es produeix durant els primers anys de vida a partir d'altres nens o adults infectats (especialment la mare) i es relaciona amb un estret contacte físic. A països amb un desenvolupament socioeconòmic elevat aquesta és l'única via d'infecció i, de fet, l'adquisició de la infecció és molt infreqüent en edats adultes; la taxa de seroconversió anual en adults és del 0,3 - 0,5 %.

L'aigua contaminada és una segona via d'infecció. Aquesta via és important des del punt de vista clínic. Als països amb condicions sociosanitàries dolentes, les taxes d'infecció en adults són altes, amb taxes de reinfecció de fins a un 10 % per any després del tractament.

4. Clínica

4.1. Generalitats

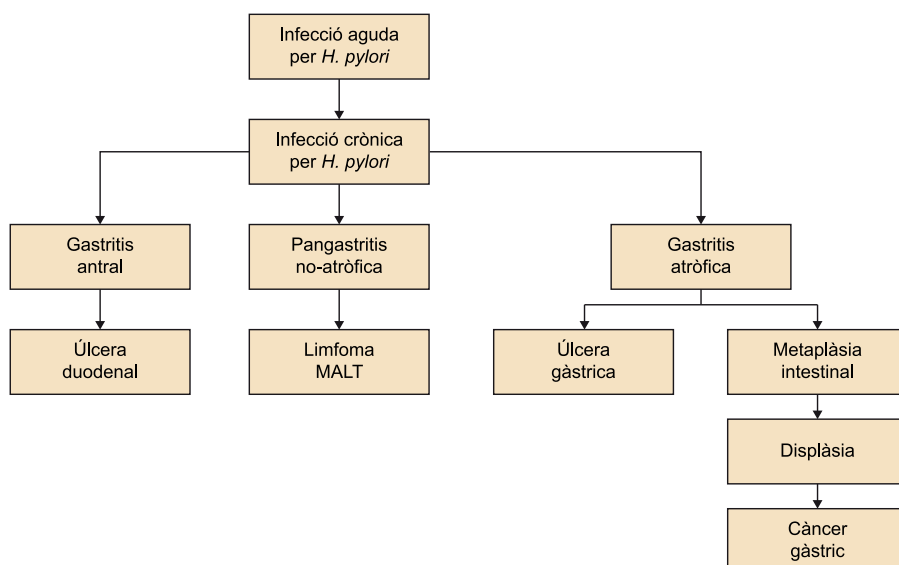
La infecció crònica per *H. pylori* és asimptomàtica en la gran majoria dels casos. Els pacients simptomàtics suposen solament un percentatge petit dels pacients infectats.

Les dades sobre les manifestacions de la **infecció aguda** procedeixen de voluntaris autoinfectats o d'infeccions accidentals. La infecció aguda en adults és sovint simptomàtica. Els símptomes són transitoris i inespecífics, en forma de dispèpsia, dolor abdominal, nàusees o vòmits. Pràcticament mai no es realitza el diagnòstic en una fase aguda.

Una vegada ha passat la fase aguda, la **infecció crònica** de la mucosa gàstrica és generalment asimptomàtica. També pot produir símptomes sense lesió endoscòpica (dispèpsia) o diverses malalties que poden o no presentar manifestacions clíniques. Els símptomes més freqüents són els dispèptics –dolor o cremor epigàstrica–, que es poden o no associar a una úlcera pèptica o una neoplàsia gàstrica (figura 2).

L'aparició dels símptomes o complicacions dependran de diferents variables, incloent l'edat, el genotip de l'*H. pylori*, la resposta immune de l'hoste, factors ambientals com ara el tabac i la predisposició genètica de l'individu.

Figura 2. Evolució histològica i clínica després de la infecció crònica per *H. pylori*



4.2. Dispèpsia

Definirem la dispèpsia com una condició mèdica que impacta significativament en les activitats habituals i que es caracteritza per un o més dels símptomes següents: plenitud postprandial, sacietat primerenca, dolor epigàstric i cremor epigàstrica.

La dispèpsia s'ha classificat tradicionalment en orgànica i funcional (taula 1). Quan s'identifica una causa detectable dels símptomes parlem de **dispèpsia orgànica**. Respecte a les causes orgàniques de la dispèpsia, una revisió sistemàtica recent que va avaluar específicament les troballes de l'endoscòpia va estimar que **l'esofagitis era la lesió més prevalent** (13,4 %), seguida de l'úlcerà pèptica (8 %). En el nostre medi, fins a un 45 % dels pacients amb dispèpsia presenten lesions en l'endoscòpia: úlcerà pèptica 24 %, esofagitis 24 %, càncer 2 %; sovint els pacients presenten més d'una lesió.

Quan, després de realitzar un estudi adequat, no s'identifiquen causes orgàniques, parlem de **dispèpsia funcional**. La dispèpsia funcional és la causa més comuna de la dispèpsia (60 %).

En el cas del pacient que presenta símptomes dispèptics en què encara no s'ha realitzat l'estudi diagnòstic parlem de **dispèpsia no investigada**.

Nota

Fixeu-vos que la causa més freqüent de la dispèpsia «orgànica» en el nostre medi és el reflux. Això mostra fins a quin punt els símptomes digestius «alts» són inespecífics. Necessitarem exploracions complementàries per a fer un diagnòstic adequat.

Taula 1. Classificació de la dispèpsia

1. Dispèpsia orgànica	
Causes freqüents	Úlcerà pèptica
	Malaltia per reflux gastroesofàgic
	Medicaments: AINE, ferro, digoxina, teofilina, eritromicina, potassi, etc.
Causes poc o molt poc freqüents	Parasitosis intestinals
	Enteropatia sensible al gluten, incloent la malaltia celíaca
	Càncer d'estómac o d'esòfag
	Diabetis Mellitus amb gastroparèsia o dismotilitat gàstrica
	Isquèmia mesentèrica crònica
	Pancreatitis crònica
	Càncer de pàncrees
	Cirurgia gàstrica
Malaltia infiltrativa d'estómac o intestí gruixut (Malaltia de Crohn, gastritis eosinofílica, sarcoïdosis)	

Càncer de fetge
Trastorns metabòlics (urèmia, hipocalcèmia, hipotiroïdisme)
Síndromes de la paret abdominal
Malalties sistèmiques (Diabetis Mellitus, malalties de la tiroide i paratiroide, malalties del teixit connectiu)

2. Dispèpsia funcional

Font: elaboració pròpia

4.2.1. Dispèpsia funcional

Els mecanismes fisiopatològics implicats en la dispèpsia funcional encara són poc coneguts.

En tot cas, el tractament de la infecció per *H. pylori* en pacients amb dispèpsia funcional, infectats per l'*H. pylori* i amb una endoscòpia normal induïx una millora simptomàtica a llarg termini en un percentatge que oscil·la entre el 5 % i el 15 % dels pacients.

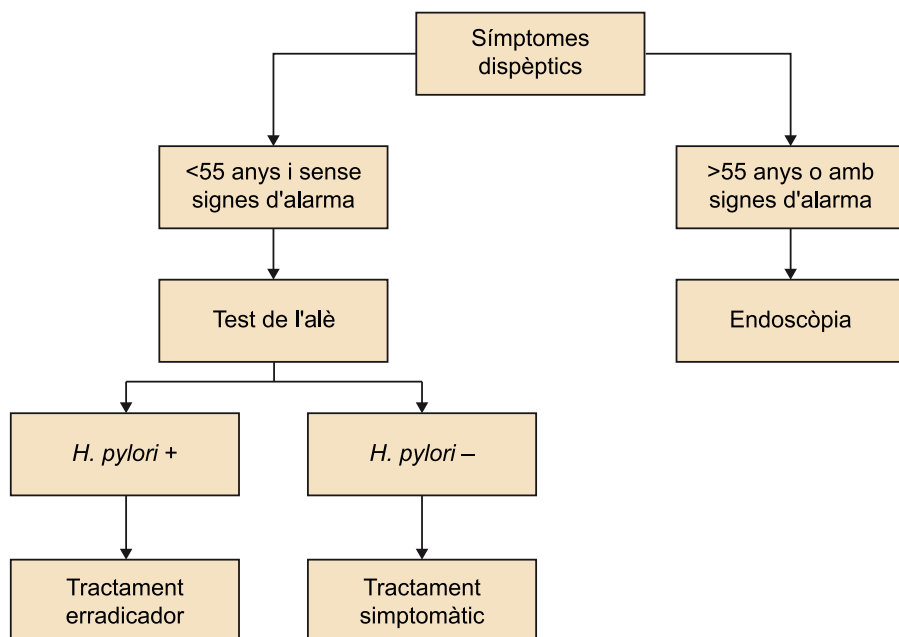
De fet, d'acord amb el consens més recent de Roma IV, s'ha d'excloure o eliminar la infecció per *H. pylori* per a establir el diagnòstic de la dispèpsia funcional.

4.2.2. Dispèpsia no investigada

Estratègia *test and treat*

L'estratègia de buscar l'*H. pylori* i tractar-lo si el resultat mostra infecció –estratègia *test and treat*– (figura 3) ha estat avaluada i validada en els últims anys en nombrosos estudis de pacients amb dispèpsia, sense endoscòpia i sense símptomes d'alarma. Fins al 60 % dels pacients presenten una millora simptomàtica amb aquesta estratègia.

Les últimes conferències de consens sobre la infecció per *H. pylori* (Maastricht IV i la IV Conferència Espanyola, per exemple) aconsellen l'estratègia *test and treat* en pacients de menys de 55 anys amb dispèpsia. Aquesta estratègia resulta cost-efectiva quan la prevalença de la infecció en els pacients amb dispèpsia és superior al 20 %.

Figura 3. Estratègia *test and treat*

Font: elaboració pròpia

Nota

En el nostre medi, la incidència de la neoplàsia gàstrica és baixa i, per sota dels 55 anys, excepcional. A més, els estudis realitzats demostren que pràcticament el 100 % de les neoplàsies en menors de 55 anys presenten signes d'alarma (taula 2) en el moment del diagnòstic. Per tant, és possible utilitzar l'estratègia *test and treat* en el nostre medi amb un risc pràcticament nul que «se'ns escapi» una neoplàsia incipient.

Taula 2. Signes i símptomes d'alarma en un pacient amb dispèpsia

Pèrdua significativa de pes no intencionada

Vòmits intensos i recurrents

Disfàgia

Odinofàgia

Signes de sagnat digestiu (anèmia, hematèmesis o melena)

Massa abdominal palpable

Icterícia

Limfadenopaties

Font: elaboració pròpia

4.3. Úlcera pèptica

En pacients amb infecció per *H. pylori*, el risc de desenvolupar una úlcera pèptica en algun moment de la seva vida oscil·la entre el 3 i el 25 %. En absència d'AINE, l'erradicació de l'*H. pylori* disminueix pràcticament a zero la taxa de recurrència ulcerosa sense necessitat d'un tractament antisecretor.

La complicació més freqüent de l'úlcera pèptica és l'**hemorràgia**. Aquesta ocorre en un 10–20 % dels pacients amb úlcera pèptica associada a l'*H. pylori*.

Hem d'investigar la presència de la infecció per *H. pylori* en tots els pacients amb hemorràgia digestiva alta per úlcera pèptica.

Els pacients en què el test per a l'*H. pylori* realitzat durant la fase aguda de l'hemorràgia resulti negatiu han de ser reavaluats mitjançant una segona prova diagnòstica realitzada setmanes després de l'episodi agut.

Nota

En pacients fràgils, amb múltiples comorbiditats i polimediació o que reben AINE, AAS o anticoagulants, no queda clar que el tractament de l'*H. pylori* tingui més beneficis que riscos. Aquests pacients han de seguir un tractament amb un IBP de manteniment i, en aquest cas, l'erradicació tindrà un benefici menor, si el té.

Això és a causa de la baixa sensibilitat de les proves per a l'*H. pylori* durant la fase aguda de l'hemorràgia. Fins a un 20 % dels negatius seran falsos negatius. El tractament erradicador, en absència de fàrmacs gastrolesius, prevé la recidiva ulcerosa i una nova hemorràgia en pràcticament el 100 % dels casos. Sempre hem de confirmar la curació de la infecció.

4.3.1. Úlcera pèptica associada als AINE

Tant l'*H. pylori* com els AINE són factors de risc independents per al desenvolupament de l'úlcera pèptica. Una metanàlisi amb més de 25 estudis va mostrar que la infecció per *H. pylori* i els AINE augmentaven el risc de l'úlcera sagnant 1,79 i 4,85 vegades respectivament. Si tots dos factors estaven presents, el risc augmentava fins a 6,13 vegades. Aquest tema serà tractat amb més detall en un altre mòdul.

4.4. Càncer gàstric

4.4.1. *H. pylori* i limfoma MALT

L'*H. pylori* és l'agent causal en el desenvolupament del limfoma MALT. Aquest limfoma és una forma única i distintiva del limfoma no Hodgkin de la zona marginal B. Suposa entre el 7 i el 8 % dels limfomes no Hodgkin i el tracte gastrointestinal és la localització més freqüent d'aquesta malaltia. Del 62 % al 77 % dels pacients amb limfoma MALT gàstric de grau baix presenten una remissió completa després d'erradicar l'*H. pylori*.

L'erradicació de l'*H. pylori* és el tractament de primera línia a escollir per als pacients amb limfoma MALT de grau baix si la malaltia està limitada a l'estómac.

Si la malaltia està més enllà de la paret gàstrica, el tractament serà oncològic, si bé el tractament de l'*H. pylori* pugui contribuir a millorar la resposta i evitar la recidiva.

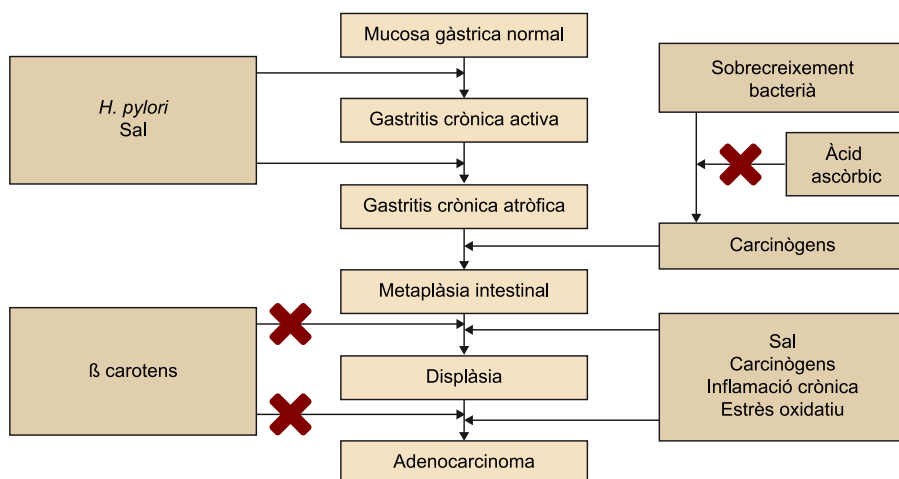
4.4.2. *H. pylori* i carcinoma gàstric

El carcinoma gàstric és el quart càncer més freqüent al món, amb aproximadament 984.000 nous casos diagnosticats cada any i és la segona causa de mort per càncer.

El factor de risc més important per al càncer gàstric és la infecció per *H. pylori*. La inflamació crònica de la mucosa gàstrica secundària a la infecció per *H. pylori* serà la base per al desenvolupament del càncer. L'Organització Mundial de la Salut ja va classificar l'*H. pylori* com un carcinogen de classe I el 1994.

La seqüència patogènica del càncer gàstric seria la següent: *H. pylori* produeix una gastritis crònica activa que ocorreria en tots els individus infectats. En alguns pacients, la gastritis progressa a una gastritis atròfica i, posteriorment, a una metaplàsia intestinal. Sobre l'epiteli metaplàsic pot aparèixer una displàsia i, finalment, en un nombre limitat de casos, un adenocarcinoma. La metaplàsia intestinal es considera el «punt de no retorn» a partir del qual l'eliminació del microorganisme no disminueix totalment el risc futur del càncer gàstric (figura 4).

Figura 4. Mecanisme patogènic del càncer gàstric



Font: Correa et al. (2003)

Nota

En casos de limfoma MALT, la infecció pot ser extremadament difícil de detectar per mètodes convencionals. En aquest cas, a més de biòpsies, es recomana realitzar una serologia i, si aquesta és positiva, també tractar la infecció. De fet, s'han descrit casos de limfoma MALT gàstric negatiu per *Hp* en totes les proves que han presentat una resposta a llarg termini amb el tractament eradicador.

4.5. Malalties extradiestives

Hi ha nombrosos estudis que han relacionat la infecció per *H. pylori* amb la diabetis, malalties cardiovasculars o neurològiques, patologies oftalmològiques, malalties immunològiques i alteracions hematològiques, cutànies, hepàtiques i de les vies biliars, ginecològiques i de les vies respiratòries.

D'aquestes, en l'actualitat es considera que hi ha únicament una relació provada en el cas de l'anèmia ferropènica, la púrpura trombocitopènica idiopàtica i el dèficit de vitamina B12.

5. Diagnòstic de la infecció per *H. pylori*

Hem de realitzar el diagnòstic de la infecció per *H. pylori* abans i després del tractament. Les proves no invasives –és a dir, les que no requereixen endoscòpia– són tolerades millor, són més accessibles i tenen un cost menor. En pacients amb símptomes d'alarma, s'ha de realitzar una endoscòpia i una biòpsia gàstrica.

5.1. Proves diagnòstiques no invasives

La prova de l'alè amb urea marcada amb C13 i amb l'administració prèvia d'àcid cítric és la prova no invasiva més sensible i específica. Per tant, es recomana per al diagnòstic de la infecció en el nostre medi, tant abans com després del tractament.

La detecció de l'antigen en la femta és una prova no invasiva alternativa que es pot utilitzar si no es disposa del test de l'alè. La seva fiabilitat diagnòstica és lleugerament inferior a la del test de l'alè realitzat adequadament, amb sensibilitats i especificitats del voltant del 90 %. S'han d'utilitzar proves monoclonals. La sensibilitat i l'especificitat pot variar tant entre els diferents tests com entre les diferents poblacions, fins i tot amb el mateix test. Per això és necessària la validació local del test.

La fiabilitat diagnòstica de la serologia és inferior a la dels altres tests. No es recomana com a tècnica habitual de diagnòstic.

La serologia no permet distingir entre una infecció actual o una exposició prèvia i no està indicada per al control posterior a l'erradicació.

5.2. Proves diagnòstiques invasives

Es recomana la realització d'una biòpsia d'antre i cos en el cas que el pacient precisi d'una endoscòpia. Permet diagnosticar la infecció amb la màxima sensibilitat i especificitat, i avaluar la presència d'una gastritis atròfica i una metaplàsia intestinal.

La prova ràpida de la ureasa és una alternativa vàlida per al diagnòstic inicial. Té una sensibilitat i una especificitat del 90 % i del 90 al 95 % respectivament. S'aconsella prendre almenys dues mostres (una de l'antre i una del

cos). Les causes principals dels resultats falsos negatius són la presència de sang a l'estómac, la presa d'IBP, antibiòtics o sals de bismut, la gastritis atròfica i la metaplàsia intestinal.

5.3. Control post tractament de la infecció per *H. pylori*

Es recomana confirmar l'erradicació després del tractament amb una prova de l'alè amb urea marcada amb C13 i amb l'administració prèvia d'àcid cítric. No s'aconsella el test d'antigen en femta no validat com a control post tractament. Si disposem d'un test validat localment que tingui una especificitat igual o superior al 95 %, es pot utilitzar.

Si hem utilitzat teràpies quàdruples de 14 dies –que són altament efectives– davant un test en femta no validat positiu, es recomana confirmar la persistència de la infecció amb una prova de l'alè abans d'indicar el tractament de segona línia.

La **serologia** no es negativitza en la majoria dels casos i **no és una prova vàlida** per a comprovar l'erradicació.

5.4. Ús d'IBP, antibiòtics o sals de bismut previs a les tècniques diagnòstiques

Hem de suspendre els IBP almenys dues setmanes abans de qualsevol prova diagnòstica de la infecció per *H. pylori*. Suspendrem els antibiòtics i les sals de bismut almenys quatre setmanes abans de la prova.

Els anti-H2 tenen una activitat mínima i l'antiàcid no té activitat enfront de l'*H. pylori* per la qual cosa no cal suspendre'ls abans de les proves diagnòstiques. També podem administrar-los com a tractament simptomàtic durant el període en què se suspenen els IBP.

Un període de quatre setmanes des de la finalització del tractament es considera suficient per a valorar si el tractament erradicador ha estat efectiu. Els test realitzats entre les 8 i 12 setmanes després del tractament podrien disminuir el nombre de falsos negatius, augmentant la fiabilitat del control posterradicació.

6. Tractament de la infecció per *H. pylori*

6.1. Indicacions del tractament

Les indicacions per a investigar i tractar la infecció per *H. pylori* (taula 3) no s'han modificat en els últims consensos.

D'aquestes, la dispèpsia és probablement la indicació més freqüent.

De fet, d'acord amb els nous criteris de Roma IV, **no es podrà considerar que una dispèpsia sigui funcional fins que s'hagin descartat raonablement les causes orgàniques** de la dispèpsia. Això inclou, haver erradicat, si es detecta, la infecció per *H. pylori* i, probablement, descartar la celiaquia.

La indicació més freqüent d'erradicació en la pràctica clínica serà la **dispèpsia no investigada** seguint l'estratègia *test and treat*. La realització d'una endoscòpia en pacients amb risc alt de neoplàsia gàstrica, a criteri del seu metge, permetrà descartar una neoplàsia i realitzar un estudi histològic per a determinar la infecció per *H. pylori*.

Taula 3. Indicacions del tractament de la infecció per *H. pylori*

Úlcera pèptica.
Dispèpsia no investigada < 55 anys sense signes/síntomes d'alarma* (estratègia <i>test and treat</i>).
Maneig diagnòstic i terapèutic de la dispèpsia funcional.
Abans d'iniciar el tractament en pacients que requeriran AINE a llarg termini.
En pacients que inicien el tractament amb AINE i antecedents de malaltia ulceroosa a més del tractament amb un IBP de manteniment.
Limfoma MALT gàstric de grau baix.
Resecció quirúrgica o endoscòpica d'un càncer gàstric.
Familiars de primer grau de pacients amb càncer gàstric.
Gastritis crònica atròfica o metaplàsia intestinal.
Anèmia ferropènica de causa no aclarida.
Porpra trombocitopènia idiopàtica.
Dèficit de vitamina B12 no explicable per altres causes.
Ús perllongat d'inhibidors de la bomba de protons en pacients joves.
Es recomana oferir un tractament erradicador a tot pacient diagnosticat d'infecció per <i>H. pylori</i> .

(*) Vòmits, hemorràgia digestiva o anèmia ferropènica, massa abdominal, pèrdua de pes o disfàgia.

Font: Sánchez Delgado et al. (2017)

6.2. Malaltia per reflux gastroesofàgic (ERGE) i infecció per *H. pylori*

L'erradicació de l'*H. pylori* no incrementa la incidència dels símptomes de reflux ni d'esofagitis, ni tampoc agreuja els símptomes preexistents. Un altre factor a tenir en compte és que, en els malalts amb ERGE i infecció per *H. pylori*, el tractament continuat amb IBP podria incrementar el risc de progressió a una atròfia o una metaplàsia intestinal. Aquest efecte és molt menor en pacients no infectats per *H. pylori*.

La presència d'ERGE no hauria de dissuadir de tractar la infecció per *H. pylori*. En pacients joves que previsiblement hauran de rebre un tractament amb IBP a llarg termini és raonable tractar la infecció per *H. pylori* per a disminuir el risc de progressió a una gastritis atròfica o una metaplàsia intestinal.

6.3. Gastritis atròfica i metaplàsia intestinal

La gastritis atròfica i especialment la metaplàsia intestinal són lesions precursors del càncer gàstric. No obstant això, en absència d'altres factors de risc (com per exemple la història familiar de càncer gàstric), el risc de progressió a una neoplàsia és baix.

Hi ha evidència que l'erradicació de la infecció per *H. pylori* pot revertir la gastritis atròfica i, ocasionalment, la metaplàsia intestinal. La curació de la infecció per *H. pylori* també retarda o disminueix parcialment el risc d'una segona neoplàsia gàstrica en pacients als quals s'ha fet la resecció d'una primera neoplàsia gàstrica.

Es recomana el tractament de la infecció per *H. pylori* en pacients amb gastritis atròfica o metaplàsia intestinal.

No hi ha evidència per a recomanar endoscòpies periòdiques de cribratge una vegada eliminada la infecció de manera sistemàtica. No obstant això, no es pot descartar la seva utilitat en pacients de molt alt risc (metaplàsia intestinal extensa en pacients amb antecedents familiars de neoplàsia gàstrica, per exemple.)

6.4. Estratègies terapèutiques en la infecció per *H. pylori*

La triple teràpia combinant inhibidors de la bomba de protons, amoxicil·lina i claritromicina durant 7 o 10 dies obté una taxa d'erradicació subòptima a causa d'un augment de les resistències a la claritromicina. Per aquest motiu, s'ha de considerar obsoleta.

6.4.1. Tractament de primera línia

Els dos tractaments que es recomanen són la teràpia quàdruple concomitant durant 14 dies o la teràpia quàdruple clàssica amb bismut durant 10 dies (Pylera®).

Tots dos tractaments han demostrat eficàcies iguals o superiors al 90 %. L'avantatge principal de la teràpia quàdruple clàssica és la seva comoditat. Requereix solament dos fàrmacs, l'IBP i la Pylera® (un fàrmac que inclou metronidazole, tetraciclina i bismut en un sol comprimit). És, per tant, més fàcil de prescriure i explicar (figura 5, taula 4). Els seus inconvenients són el cost –és clarament més car que la quàdruple concomitant– i el fet que la Pylera® s'ha d'administrar quatre vegades al dia. Encara que no es recull en la fitxa tècnica, si s'administra tres vegades al dia amb els menjars sembla igualment efectiva. La teràpia quàdruple concomitant, per la seva banda, és molt més econòmica i s'administra dues vegades al dia. Els seus inconvenients són a) la durada més llarga, i b) el fet que cadascun dels seus components s'hagi de prescriure per separat fa que sigui més difícil de prescriure i explicar.

Primera regla d'or: Utilitzar quatre fàrmacs per a tractar la infecció per *H. pylori*.

Els efectes adversos són moderats i semblen similars amb tots dos tractaments.

Es recomana utilitzar un IBP amb dosis altes cada 12 hores, ja que com més intensa és la inhibició àcida, més efectiu és el tractament de la infecció per *H. pylori*. L'esomeprazole 40 mg cada 12 hores ofereix la inhibició àcida més potent amb un nombre mínim de comprimets. No obstant això, el cost és considerablement superior a l'omeprazole 40 mg cada 12 hores i no queda clar, almenys en la primera línia del tractament, que l'augment del cost resulti cost-efectiu.

Segona regla d'or: Utilitzar la inhibició àcida màxima augmenta l'eficàcia del tractament.

Diferents metanàlisis han demostrat que allargar el tractament triple de 7 a 14 dies augmenta la taxa de curació. Un estudi recent demostra que allargar el tractament quàdruple concomitant fins a 14 dies també augmenta les taxes de curació i aconsegueix taxes de curació superiors al 90 %.

Tercera regla d'or: Tractar la infecció per *H. pylori* durant dues setmanes sempre que sigui possible.

6.4.2. Tractament de segona línia

Es recomana una pauta quàdruple amb un IBP amb dosis altes, levofloxacina, amoxicil·lina i bismut com a tractament de rescat quan falla el tractament inicial (pauta concomitant o Pylera®) (taula 2, figura 1). La teràpia triple amb un IBP, amoxicil·lina i levofloxacina obté taxes de curació insuficients, amb un 74 % de mitjana. Per això, encara que el nombre d'estudis és limitat, és raonable recomanar una pauta **quàdruple amb un IBP amb dosis altes, levofloxacina, amoxicil·lina i bismut** com a tractament de rescat quan falla el tractament inicial, sia una pauta concomitant o Pylera® (taula 2). Si s'afegeix bismut als tractaments triples amb levofloxacina es millora la seva taxa de curació en aproximadament un 10 %. Una alternativa igualment eficaç després del fracàs de la teràpia concomitant seria la teràpia quàdruple clàssica amb Pylera® i un IBP amb dosis altes.

Quarta regla d'or: No s'han de repetir antibiòtics claritromicina ni levofloxacina després del fracàs d'un primer tractament.

A causa de les característiques del bacteri, les resistències a l'amoxicil·lina, tetraciclina i rifabutina són extremadament rares, fins i tot després d'un tractament fallit amb aquests antibiòtics. En canvi, la resistència a la claritromicina, quinolones i metronidazole s'aproximen al 100 % després d'un fracàs terapèutic amb aquests antibiòtics. El metronidazole en pautes llargues i dosis altes pot obtenir taxes de curació acceptables, fins i tot en gèrmens resistents *in vitro*. No obstant això, les taxes de curació, si repetim la claritromicina o la levofloxacina, són inacceptablement baixes.

6.4.3. Tractament de rescat després de dos fracassos de tractament

Atesa l'alta eficàcia dels tractaments previs (més del 90 %), el tractament després de dos fracassos hauria de ser administrat solament de manera excepcional (un de cada 100 pacients). Per aquest motiu, és molt difícil que els fracassos després de dos tractaments siguin atribuïbles a la manca d'eficàcia. Per aquest

motiu, haurem d'avaluar a fons l'adherència tant prèvia com posterior al tractament. Si, revisant la indicació i les expectatives i preferències del pacient, acordem indicar un tercer tractament, recomanarem:

- a) En cas que la teràpia inicial fos la quàdruple concomitant i la segona la quàdruple amb levofloxacina i bismut, la Pylera®.
- b) En el cas que s'hagi utilitzat la teràpia concomitant de primera línia i la Pylera® de segona, la quàdruple amb levofloxacina i bismut.
- c) Després del fracàs de la Pylera® i una segona pauta amb levofloxacina, es pot utilitzar la quàdruple concomitant o una combinació d'IBP amb dosis altes, amoxicil·lina, metronidazole i bismut.

6.4.4. Tractament de quarta línia

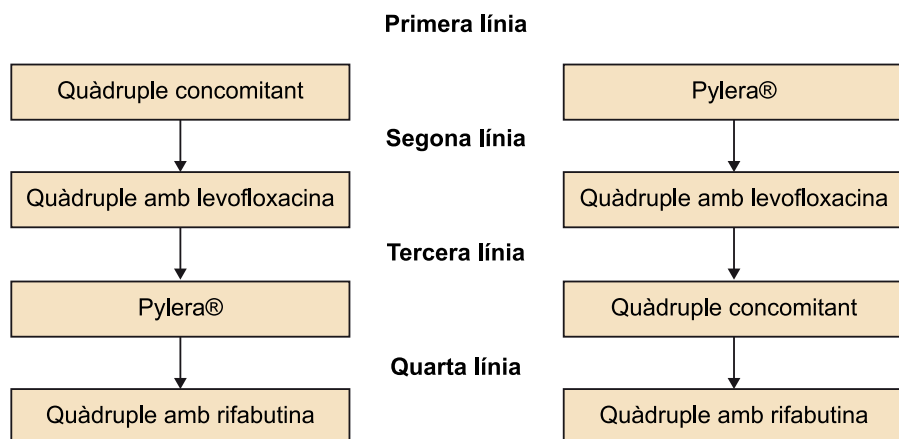
Després de tres fracassos de tractament, es recomana persistir en el tractament de la infecció només en pacients amb una indicació molt clara –úlcera, especialment amb hemorràgia o limfoma MALT, per exemple– o en pacients que realment estiguin altament motivats per a fer un quart tractament (vegeu el comentari del tractament de tercera línia). La pauta recomanada, si es decideix fer un tractament, inclou un IBP amb dosis altes, amoxicil·lina, rifabutina i bismut (taula 2).

En cas que el clínic tingui dubtes o no es trobi còmode amb el tractament de rescat, es pot plantejar enviar aquests pacients en un centre especialitzat per a una avaluació.

6.4.5. Altres aspectes del tractament

- a) En l'actualitat, el cultiu no té un paper rutinari en el maneig de la infecció en la pràctica clínica.
- b) No s'ha avaluat la utilitat dels probiòtics com a coadjuvants de les teràpies quàdruples i l'addició d'un cinquè fàrmac al tractament complica la posologia i, probablement, l'adherència i augmenta el cost. Per tant, no es recomana la seva utilització rutinària en la pràctica clínica.
- c) En els al·lèrgics a la penicil·lina, la Pylera® és el tractament a escollir. En cas de fracàs, es pot utilitzar la resta de pautes recomanades (excepte, evidentment, la teràpia concomitant) substituint l'amoxicil·lina pel metronidazole.
- d) S'ha d'advertir al pacient dels possibles efectes secundaris del tractament. També s'ha d'advertir específicament que quan es pren el bismut la femta pot ser d'un color fosc.

Figura 5. Esquemes dels tractaments recomanats



Font: elaboració pròpia

Taula 4. Posologia i durada de les teràpies recomanades

Teràpia quàdruple clàssica (Pylera®)	
IBP amb dosis altes/12 h Pylera 3 capsules/6 h	10 dies
Teràpia quàdruple concomitant	
IBP amb dosis altes/12 h Amoxicil·lina 1 g/12 h Claritromicina 500 mg/12 h Metronidazole 500 mg/12 h	14 dies
Teràpia quàdruple amb levofloxacina	
IBP amb dosis altes/12 h Levofloxacina 500 mg/24 h Amoxicil·lina 1 g/12 h Subnitrat de Bismut (Gastrodenol) 120 mg 2 comp/12 h	14 dies
Teràpia quàdruple amb rifabutina	
IBP amb dosis altes/12 h Rifabutina 150 mg/12 h Amoxicil·lina 1 g/12 h Subnitrat de Bismut (Gastrodenol) 120 mg 2 comp/12 h	14 dies

Font: elaboració pròpia

Exercicis d'autoavaluació

1. Pacient de 45 anys, antecedents de consum habitual de tabac i d'alcohol els caps de setmana. No té antecedents personals ni familiars rellevants. Explica un quadre d'uns 3 mesos d'evolució de dolor epigàstric no irradiat i que es calma discretament amb els menjars. No té nàusees ni vòmits. No pèrdua de pes. Anàlítica d'empresa de fa un mes sense alteracions analítiques (no anèmia). Res rellevant en l'exploració física.

Quines proves diagnòstiques li realitzem?

2. Pacient de 58 anys, diagnosticat d'úlceres duodenal sagnant Forrest IIc per endoscòpia fa un mes. No rebia els AINE previs al diagnòstic. No criteris mèdics per a rebre IBP de forma crònica. En el procediment es van prendre biòpsies dels marges de l'úlceres que no van mostrar la presència de cèl·lules atípiques o microorganismes compatibles amb l'*H. pylori*.

a) Hem de realitzar algun test addicional?

b) Es confirma la infecció per *H. pylori* en el test de l'alè. Quin tractament li oferim?

c) A les 8 setmanes d'haver finalitzat el tractament realitzem un test de l'alè que resulta positiu (no erradicació). Quin tractament li oferim?

Solucionari

Exercicis d'autoavaluació

1.

Podem plantejar 3 opcions; Tractament empíric amb IBP, endoscòpia inicial per sospita d'organicitat o test de l'alè dins de l'estratègia *test and treat*.

En aquest pacient es recomanaria, abans de res, que prengués consciència que les causes principals de la dispèpsia són els «agressors externs»: tabac, alcohol i fàrmacs (especialment els AINE). Primer hem d'intentar retirar tots els tòxics –especialment el tabac– atès que l'impacte en termes de salut global és molt major que el que tindrem si finalment iniciem un IBP, li fem una endoscòpia o busquem *H. pylori*.

En aquesta situació, amb absència de signes i símptomes d'alarma, menor de 55 anys i sense antecedents familiars de càncer gàstric, una aproximació diagnòstica correcta seria la de realitzar l'estratègia del *test and treat*. La prova diagnòstica a escollir seria el test de l'alè, però també es podria realitzar el test de detecció d'antígens en femta. Per a confirmar l'erradicació realitzarem un test de l'alè (no recomanat test en femta) com a mínim a les 4 setmanes d'haver finalitzat el tractament.

2.

a) S'hauria de realitzar un test de l'alè o un test de detecció d'antígens en femta diferit després d'haver finalitzat el tractament amb IBP per a confirmar l'absència de *H. pylori*. En un 20 % dels casos es tracta d'un fals negatiu de la biòpsia.

b) Les dues opcions recomanades actualment en els diferents consensos són el tractament quàdruple concomitant o la Pylera®. El pacient realitza el tractament concomitant durant 14 dies amb una tolerància correcta.

c) Seria important avaluar amb el pacient el seu grau d'adherència al tractament atès que aquest és una de les causes principals del fracàs de les teràpies actuals. En una segona línia recomanariem una pauta quàdruple amb levofloxacina. El pacient es va curar després del segon tractament.

Bibliografia

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., i 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). Optimized 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., Fernandez-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., i 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 premsa).

