

# INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Javier P. Gisbert

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

## Objetivos de este capítulo

1. Conocer los métodos disponibles para establecer el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* (Hp).
2. Establecer una estrategia coste-efectiva para el diagnóstico de la infección por Hp en el paciente con dispepsia.
3. Conocer las recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*.

## Introducción

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es la causa fundamental de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal<sup>1</sup> y constituye un cofactor primordial en el desarrollo del adenocarcinoma y linfoma gástricos (fig. 1). El tratamiento erradicador de *H. pylori* ha supuesto una auténtica revolución en la gastroenterología, al permitir no solamente la cicatrización de la úlcera péptica, sino su curación definitiva<sup>2</sup>. En el presente capítulo se exponen los métodos que deben ser empleados para un correcto diagnóstico<sup>3</sup> de la infección y el tratamiento<sup>4</sup> más adecuado para erradicar la bacteria.

## Infección por *H. pylori* como causa de úlcera péptica

Nadie duda hoy en día que *H. pylori* representa el principal agente causal de la úlcera gastroduodenal. Se han considerado clásicamente seis criterios, propuestos por Bradford-Hill en 1965, que definen con precisión una relación causal, los cuales se aplican a la relación entre la infección por *H. pylori* y la úlcera péptica<sup>1</sup>: **1) Características de la asociación.** Con respecto a la fuerza de la asociación, se ha observado una estrecha relación entre la infección por *H. pylori* y la úlcera péptica, habiéndose descrito prevalencias próximas al 100% en los pacientes con enfermedad ulcerosa duodenal, si bien es cierto que más recientemente se han publicado porcentajes de infección considerablemente menores. En relación a la *solidez* de la asociación, numerosos investigadores han descrito elevadas prevalencias de la infección en la úlcera –especialmente duodenal– en diversos estudios realizados en los cinco continentes. No obstante, es preciso señalar que no existe realmente una asociación *específica* entre *H. pylori* y enfermedad péptica, pues el microorganismo puede estar igualmente presente en pacientes con dispepsia funcional o, lo que es más frecuente, en individuos asintomáticos. De este modo, como ocurre en la mayoría de las enfermedades infecciosas, la presencia del agente causal (*H. pylori*) no es sufi-

### Referencias clave

- 1) Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Monés J y «Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*». Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia Española de consenso. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 301-316.
- 2) Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* “test-and-treat” strategy for dyspeptic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999; 7: 644-652.
- 3) Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-80.

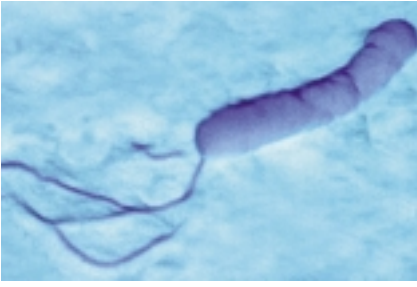


Figura 1

*Helicobacter pylori*

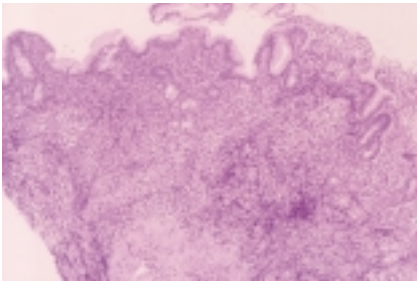
ciente por sí misma para provocar la enfermedad (úlceras pépticas). Es decir, el microorganismo sería un factor necesario (en la gran mayoría de los casos), pero no suficiente. **2) Relación temporal.** La relación temporal entre la infección por *H. pylori* (con su correspondiente gastritis) y el desarrollo de una úlcera péptica apoya el papel causal del microorganismo, descartando la posibilidad de que éste represente un contaminante de una lesión preexistente. De este modo, se ha demostrado que la gastritis por *H. pylori* constituye un factor de riesgo para el desarrollo posterior de una úlcera gastroduodenal. **3) Gradiente biológico.** Se ha constatado una mayor densidad de *H. pylori* en la mucosa antral de los pacientes con úlcera en comparación con los individuos infectados sin enfermedad péptica. **4) Explicación biológica.** Se ha propuesto una hipótesis basada en la metaplasia gástrica localizada en el duodeno, cuya presencia se ha considerado requisito necesario para la colonización duodenal por *H. pylori* y el desarrollo de una duodenitis activa; ésta sería la causa de la alteración en los mecanismos de defensa de la mucosa duodenal, lo que finalmente tendría como consecuencia la aparición de una úlcera en dicha localización. **5) Efecto de la intervención.** El argumento más sólido a favor del papel causal de *H. pylori* en la úlcera duodenal es la evidencia de que la erradicación del microorganismo se asocia con una drástica disminución en la tasa de recidivas ulcerosas. Además, la desaparición de la bacteria favorece la cicatrización ulcerosa y se asocia también con una reducción en la tasa de complicaciones<sup>5</sup>. **6) Coherencia entre los datos previos y posteriores al aislamiento de *H. pylori*.** Un apartado donde, en un primer momento, parecía existir una contradicción con los conocimientos clásicos, es el de la fisiopatología péptica, pues durante muchos años se ha considerado que la úlcera péptica era consecuencia de un desequilibrio entre los factores agresivos y los defensivos. Esta hipótesis tradicional no es incompatible con el papel causal de *H. pylori*, puesto que el microorganismo, además de alterar diversos parámetros de la secreción ácida gástrica, parece también debilitar la mucosa sobre la que asienta, permitiendo que los factores agresivos desarrollen su efecto pernicioso. Por lo tanto, el aforismo expresado por Schwartz en 1910, «no ácido, no úlcera», continúa vigente, aunque debería ser actualizado y ampliado con el de «no *H. pylori*, no úlcera».

### Métodos de diagnóstico de la infección por *H. pylori*

Los métodos diagnósticos de la infección por *H. pylori* se han dividido tradicionalmente en directos e indirectos<sup>3,6-11</sup>. Los primeros se basan en la demostración *directa* del microorganismo mediante el estudio de muestras obtenidas por biopsia gástrica. Son, por lo tanto, técnicas que precisan de una endoscopia, generando disconfort e incomodidad al paciente. Los métodos indirectos se basan en el estudio y la detección de ciertas características de la bacteria (por ejemplo, la capacidad de hidrolizar la urea, propiedad en la que se basa la prueba del aliento) o de la respuesta del sistema inmunitario (medición de anticuerpos específicos). Su ventaja primordial es su carácter no invasor. A continuación se revisan brevemente y por separado los mencionados métodos diagnósticos.

### Histología

La presencia del germen puede reconocerse con la tinción habitual de hematoxilina-eosina, aunque se demuestra más fácilmente con otras tinciones como el Giemsa (fig. 2). La histología no solamente demuestra la presencia del microorganismo, sino que informa sobre los cambios morfológicos de la mucosa gástrica, lo que representa una ventaja en relación con otros procedimientos (fig. 3). Razones de coste-beneficio aconsejan, según algunos autores,

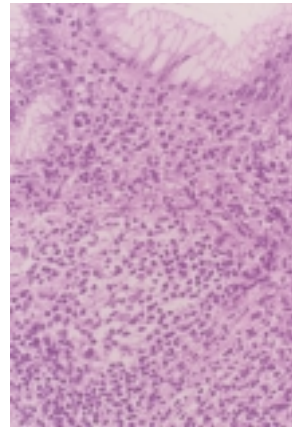


**Figura 2**

Obsérvense las formaciones bacilares de *H. pylori* adheridas a la luz glandular con la tinción de Giemsa. (Cortesía del Dr. Abascal.)

**Figura 3**

La histología no sólo informa de la presencia de *H. pylori* sino que muestra el tipo de lesión mucosa que ha provocado. La imagen muestra una gastritis crónica superficial (hematoxilina-eosina). (Cortesía del Dr. Vera.)



que la técnica no deba emplearse de forma rutinaria, quedando reservada para los casos en los que el test rápido de la ureasa (el método directo más barato) sea negativo.

### Cultivo

Posee la ventaja de tipificar el organismo y determinar su sensibilidad frente a los agentes antibacterianos (fig. 4). Ello tiene importancia tanto desde el punto de vista epidemiológico, como para conocer el patrón de resistencia frente a distintos regímenes terapéuticos. Se trata de un procedimiento relativamente complejo y de elevado coste, con una especificidad del 100% y una sensibilidad inferior a la de otras técnicas diagnósticas. Su empleo rutinario no resulta necesario si se considera la elevada eficacia del tratamiento empírico (sin conocer las resistencias bacterianas). Recientemente se ha propuesto un nuevo método diagnóstico que permite demostrar *directamente* la presencia de *H. pylori* sin necesidad de realizar endoscopia. Este método, denominado *enterotest* o *prueba del hilo*, permite la realización de antibiogramas en las muestras obtenidas. La técnica resulta potencialmente útil en algunas circunstancias, pero su aplicación debe ser más ampliamente validada antes de ser recomendada.

### Test rápido de ureasa

Consiste en poner en contacto una muestra de la mucosa con un medio líquido que contiene urea y un indicador de pH; si existe actividad ureasa variará el pH del medio produciéndose un cambio de color (fig. 5). Entre sus ventajas cabe destacar el ser un método sencillo, barato y rápido (es la única técnica que nos permite, con frecuencia, conocer en tan solo una hora si existe infección). Entre sus inconvenientes está su menor sensibilidad si se utiliza para confirmar la desaparición de *H. pylori* tras haber administrado tratamiento erradicador, por lo que en esta situación no debe emplearse como único método.

### Prueba del aliento con urea marcada con $^{13}\text{C}$ ó $^{14}\text{C}$

Se basa en la capacidad de la ureasa producida por *H. pylori* para hidrolizar una solución de urea previamente marcada, bien con  $^{13}\text{C}$  ó  $^{14}\text{C}$ . Si la bacteria está presente la actividad



**Figura 4**

El cultivo es un procedimiento altamente específico. Su utilidad fundamental es evaluar la sensibilidad del microorganismo a los diferentes antimicrobianos. (Cortesía del Dr. Ferrero.)



Figura 5

La actividad ureasa de *H. pylori* modifica el pH de un medio líquido que contiene urea, produciéndose un cambio de color. (Cortesía del Dr. Ducons.)

ureasa desdobra el enlace  $^{13}\text{C}$ -urea, incrementando la proporción del isótopo de carbono espirado (fig. 6). Para reducir el coste y la duración de la prueba existe actualmente un protocolo europeo que utiliza el método simplificado con  $^{13}\text{C}$ -urea únicamente con dos muestras (basal y a los 30 minutos) y ácido cítrico (con la intención de retrasar el vaciamiento gástrico y optimizar la absorción de urea). La utilización de  $^{13}\text{C}$  comporta indudables ventajas, ya que se trata de un isótopo natural estable y no radiactivo, que puede utilizarse tantas veces como sea necesario, incluso en niños y mujeres embarazadas. El empleo de antibióticos o inhibidores de la bomba de protones (IBP) en los días previos a la realización de la prueba es una causa demostrada de resultados falsos negativos. Por ello, se recomienda retrasar la prueba al menos un mes desde la finalización del tratamiento antibiótico, y al menos 14 días desde que concluya la administración de IBP. A diferencia de las pruebas serológicas, la prueba del aliento confirma de modo precoz la desaparición de *H. pylori* tras el tratamiento. De ahí que en el momento actual deba ser considerada como la técnica de elección para confirmar la erradicación.

### Serología

Las técnicas serológicas únicamente indican una exposición previa al microorganismo, pero no discriminan entre personas con infección activa y enfermedad e individuos sanos con exposición previa a la infección. La técnica del enzoinmunoensayo (ELISA) es muy útil para realizar estudios epidemiológicos a gran escala. Los inconvenientes del ELISA son la difícil definición del punto de corte y la necesidad de su valoración en cada medio, por lo que se ha recomendado que toda técnica serológica sea validada localmente antes de proceder a su uso rutinario. Otro inconveniente de este método viene determinado por la existencia de un tiempo de latencia entre la administración de un tratamiento erradicador y la evidencia de un descenso significativo en los títulos de anticuerpos (aproximadamente seis meses). Ello limita considerablemente la utilidad de esta técnica para confirmar la erradicación. En contraste, los resultados de la serología no se ven afectados por un tratamiento reciente con antibióticos o IBP. Es un hecho conocido que

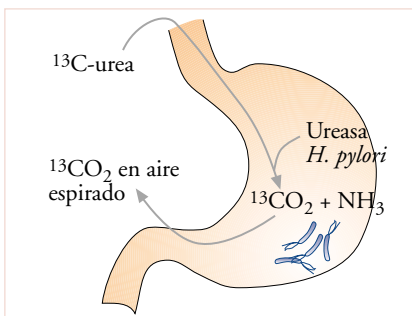


Figura 6

Fundamento de la prueba del aliento con urea marcada con  $^{13}\text{C}$ .

ambos pueden aclarar temporalmente la infección por *H. pylori* e inducir un falso resultado negativo cuando se utilizan otros métodos diagnósticos. Recientemente han aparecido los denominados métodos de *serología rápida*, que utilizan sangre capilar en lugar de suero, obtenida mediante punción digital. Aunque el procedimiento comporta una mayor rapidez y facilidad de empleo, múltiples estudios han mostrado resultados subóptimos. A la luz de estos datos, y siguiendo las recomendaciones de numerosas Reuniones de Consenso nacionales e internacionales, es cuestionable el uso generalizado de este método<sup>12-15</sup>.

### Antígeno de *H. pylori* en heces

Como demuestra una reciente revisión sistemática de la literatura<sup>16</sup>, el test de antígeno en

heces puede considerarse definitivamente como un método fiable para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en pacientes no tratados. Sin embargo, no todos los estudios obtienen resultados óptimos al evaluar la técnica policlonal de detección de antígenos en heces tras el tratamiento. Así, la técnica monoclonal es más exacta que la policlonal, tanto para el diagnóstico previo al tratamiento como para la confirmación de la erradicación de *H. pylori*. No se recomienda el empleo de estos tests antes de haber transcurrido 4 semanas desde la finalización del tratamiento antibiótico.

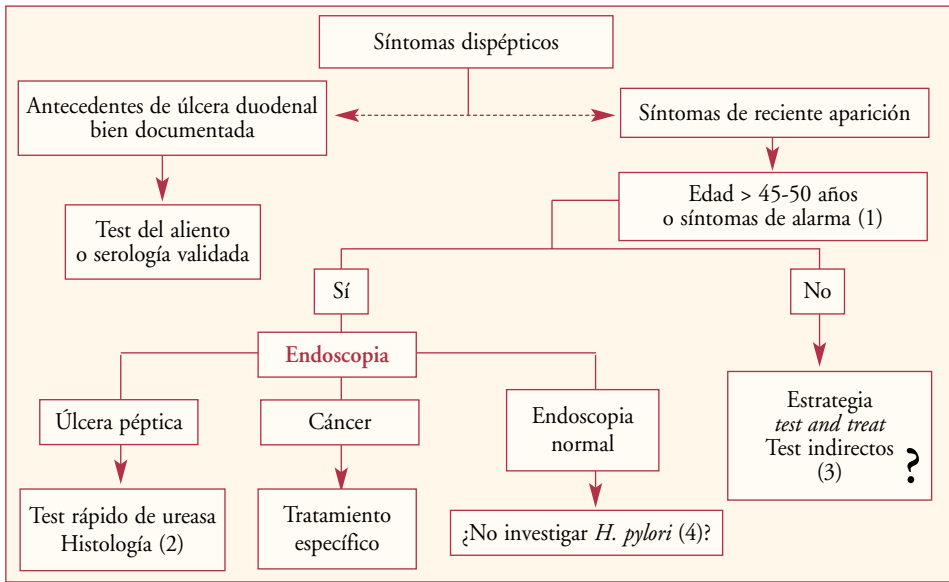
### Elección entre los diferentes métodos de diagnóstico

En el apartado anterior se han descrito los procedimientos disponibles para establecer el diagnóstico de infección por *H. pylori*. A continuación se expone la estrategia a seguir, en función de la condición clínica subyacente<sup>3</sup> (fig. 7).

1. *Paciente con antecedentes bien documentados de úlcera duodenal, en el que se desconoce si la infección está presente (porque el diagnóstico inicial se llevó a cabo por radiología o porque no se obtuvieron biopsias en la endoscopia)*. En este caso sería suficiente confirmar la infección mediante una técnica indirecta (prueba del aliento o serología validada), obviando la necesidad de realizar una endoscopia. Algunos autores sugieren que, en algunas circunstancias, se podría soslayar incluso la necesidad de la prueba diagnóstica. Aducen que *H. pylori* está presente prácticamente en el 100% de las úlceras duodenales no asociadas al consumo de antiinflamatorios no esteroideos y que, por tanto, no resulta coste-efectivo verificar la presencia de infección. Este punto de vista es objeto de debate, pero su aplicación parece razonable cuando la accesibilidad a determinadas pruebas diagnósticas (endoscopia o test del aliento) es limitada, o en aquellas áreas donde la serología no ha sido validada.
2. *Paciente que acude por presentar síntomas dispépticos de reciente aparición, sin antecedentes de úlcera duodenal*. Ante este caso, debe considerarse en primer lugar que la naturaleza de los síntomas no permite discernir con precisión si el paciente padece una úlcera péptica, un carcinoma o una dispepsia funcional. Desde esta perspectiva, sólo la endoscopia proporciona una razonable seguridad en el diagnóstico. Si la endoscopia informa la presencia de una úlcera duodenal, el test rápido de ureasa (o en su defecto la histología), confirmarán la presencia de *H. pylori*. No obstante, cabría preguntarse si la endoscopia es siempre necesaria en un paciente con síntomas dispépticos. A modo de glosario, se puede resumir que la endoscopia es inexcusable en los enfermos sintomáticos con una edad relativamente elevada (por ej. superior a 45-50 años) o ante cualquier síntoma de alarma (fig. 7). En los enfermos más jóvenes y sin ningún síntoma de alarma se ha planteado la posibilidad de ensayar una pauta distinta, basada en investigar la presencia de *H. pylori* mediante una prueba indirecta (serología o prueba del aliento) y tratarla si se confirma la infección. Los argumentos a favor de esta estrategia denominada *test and treat* se discuten más adelante. Por supuesto, los pacientes que rechazan la endoscopia o que presentan una contraindicación formal para la toma de biopsias (alteraciones de la hemostasia, tratamiento anticoagulante), son subsidiarios de una prueba indirecta (test del aliento o serología), si se quiere investigar la presencia de infección.

El método diagnóstico para los pacientes con *úlcera péptica complicada con hemorragia* es similar al de la lesión ulcerosa no complicada. Debe considerarse que el test rápido de ureasa posee una elevada tasa de resultados falsos negativos en presencia de sangrado activo. Por tanto, ante un resultado negativo sería necesario confirmar la infección mediante el empleo de métodos indirectos.

3. *¿Qué método diagnóstico se debe utilizar para confirmar la erradicación?* La respuesta a esta cuestión depende de la enfermedad de base. Así, en la úlcera duodenal no complicada o en la dispepsia (en el supuesto de que estuviese indicada la erradicación) la prueba del aliento constituye el método de elección. Sin embargo, en el caso de la úlcera gástrica y el linfoma MALT (*tejido linfoide asociado a mucosas*) se debe realizar una endoscopia y se emplearán, por tanto, los métodos diagnósticos basados en la biopsia. *¿Debe confirmarse el éxito erradicador en todos los casos?* La respuesta es claramente afirmativa en el caso de úlceras complicadas (puesto que si no se logra la erradicación habría que administrar



**Figura 7**

Estrategia de diagnóstico en la infección por *H. pylori*. 1) Los síntomas o factores de alarma constituyen clara indicación de endoscopia. Pueden considerarse como tales: pérdida de peso, disfagia, anemia, vómitos, hemorragia digestiva o masa abdominal. 2) Las muestras para histología únicamente se remiten si el test rápido de ureasa es negativo. 3) La estrategia *test and treat* es todavía objeto de debate y controversia, y debe ser validada mediante la realización de nuevos estudios prospectivos. 4) Puesto que el beneficio del tratamiento erradicador en la dispepsia funcional no está aclarado definitivamente, la necesidad de investigar la presencia de *H. pylori* cuando la endoscopia ha sido normal es controvertida.

tratamiento de mantenimiento con antisecretores), en la úlcera gástrica (ya que la endoscopia de control resulta obligada para confirmar la cicatrización y descartar malignidad) y en el linfoma MALT. Se ha sugerido, sin embargo, que la confirmación de la erradicación no sería imprescindible en la úlcera duodenal no complicada y en el paciente dispéptico, en el que se resuelven los síntomas. Esta propuesta debe ser objeto de reflexión dado que todavía no se dispone de tratamientos con una eficacia del 100% y la persistencia de la infección implica un riesgo considerable de recidiva y de complicaciones ulcerosas.

4. *¿Qué actitud debe adoptarse ante un paciente con úlcera duodenal que presenta persistencia o recidiva de los síntomas, un tiempo después de confirmada la erradicación?* En este caso no es preciso realizar una nueva endoscopia. Basta con efectuar una prueba del aliento y plantear una nueva terapia si se confirma la persistencia de la infección.

## Preguntas y respuestas sobre el tratamiento erradicador

En el siguiente apartado se plantean una serie de cuestiones, de índole eminentemente práctica, que fueron revisadas con ocasión de la II Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *H. pylori*<sup>4</sup>.

- *¿Por qué y cuándo está indicado el tratamiento erradicador de *H. pylori* en la úlcera péptica?*

La indicación del tratamiento erradicador resulta incontrovertible en la úlcera péptica, puesto que la desaparición del microorganismo se asocia con una aceleración de la cicatrización ulcerosa, una reducción de las recidivas ulcerosas, así como de sus complicaciones, y una disminución del coste económico. Por tanto, está indicado investigar y tratar la infección por *H. pylori* en todos los casos de úlcera duodenal y gástrica activa, tanto en las no complicadas, como en aquellas que han sufrido complicaciones (hemorragia, perforación

y estenosis), y en todos los casos con antecedentes bien documentados de estas lesiones (aunque se encuentren asintomáticos en un momento determinado).

- ¿Son igualmente efectivos todos los IBP para el tratamiento de la infección por *H. pylori*?

Los estudios iniciales con las terapias triples utilizaban como IBP el omeprazol. Posteriormente vieron la luz otros fármacos –lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol– pertenecientes al mismo grupo terapéutico. La revisión de los datos publicados, incluyendo varios metaanálisis donde se compara omeprazol frente a el resto de estos fármacos, indica que la eficacia es similar con cualquiera de los cinco IBP. En resumen, puede utilizarse indistintamente cualquiera de los IBP actualmente disponibles dentro de las terapias triples con dos antibióticos para erradicar la infección por *H. pylori*.

- ¿Puede incluirse dentro de los tratamientos erradicadores de primera elección la combinación de ranitidina-citrato de bismuto junto con dos antibióticos?

Múltiples estudios han demostrado que la administración de este fármaco junto con claritromicina y amoxicilina logra la erradicación de *H. pylori* en un porcentaje similar al descrito con el uso de IBP. Sin embargo, cuando los antibióticos empleados son claritromicina y un nitroimidazol, se demuestra que la ranitidina-citrato de bismuto es superior a los IBP. Por tanto, se concluye que sí puede incluirse dentro de los tratamientos erradicadores de primera elección la combinación de ranitidina-citrato de bismuto junto con dos antibióticos. Si se decide emplear claritromicina y amoxicilina en el tratamiento erradicador, los resultados con la asociación de un IBP o de ranitidina-citrato de bismuto son equivalentes. Sin embargo, si se opta por combinar claritromicina y un nitroimidazol, la utilización de ranitidina-citrato de bismuto debe considerarse más eficaz que la un IBP.

- ¿Cuál o cuáles son los tratamientos erradicadores de elección en España?

La pauta más ampliamente utilizada en nuestro país ha sido la combinación de un IBP junto con claritromicina y amoxicilina. Con ella se ha obtenido una tasa de erradicación media que oscila entre el 79% para los tratamientos de 6 días hasta el 86% para aquellos que se administran durante una semana. Como ya se ha mencionado, la combinación de ranitidina-citrato de bismuto junto con dos antibióticos representa una opción terapéutica igualmente válida. Los antibióticos de elección deberían ser probablemente la claritromicina y la amoxicilina. Si bien es cierto que se han obtenido buenos resultados al sustituir la amoxicilina por un nitroimidazol, el empleo de este último está penalizado por la elevada tasa de resistencias *in vitro* frente a *H. pylori* existente en nuestro país<sup>17</sup>. Aunque la influencia *in vivo* de este fenómeno es limitada, el empleo de la cuádruple terapia (IBP, metronidazol, tetraciclina y bismuto coloidal) como primera opción no parece recomendable, dado que su aplicación generalizada incrementaría la tasa de resistencias al metronidazol, limitando considerablemente el empleo de aquella como *rescate* para los casos en que el tratamiento estándar fracasa. Por otra parte, la cuádruple terapia comporta una mayor incidencia de efectos secundarios y mayores dificultades para el cumplimiento. Por todo ello, las pautas de primera elección recomendadas en España son: a) IBP (a las dosis habituales, cada 12 h) junto con amoxicilina 1 g/12 h y claritromicina 500 mg/12 h. b) Ranitidina-citrato de bismuto 400 mg/12 h junto con los mismos antibióticos. c) Cuando existe alergia a la penicilina la amoxicilina debe ser sustituida por metronidazol 500 mg/12 h.

- ¿Cuál es la duración más apropiada del tratamiento erradicador?

La respuesta a esta pregunta constituye un capítulo notablemente controvertido. En Europa existe una tendencia a recomendar tratamientos de una semana de duración, mientras que en EE.UU. la duración suele ser algo mayor, entre 10 y 14 días. Recientemente se ha sugerido que en los pacientes ulcerosos el tratamiento erradicador sería más efectivo, lo que podría plantear que en estos casos sería suficiente administrar una pauta

terapéutica más corta. Por el contrario, los pacientes sin úlcera parecen responder peor al tratamiento erradicador y, por tanto, podrían beneficiarse de pautas terapéuticas más prolongadas. En este sentido, se acaba de concluir un estudio multicéntrico español en el que se han comparado, con un diseño aleatorizado, dos duraciones –7 frente a 10 días– de tratamiento erradicador con un IBP (rabeprazol), claritromicina y amoxicilina en un numeroso grupo de 458 pacientes españoles<sup>18</sup>. En los pacientes ulcerosos las diferencias obtenidas con ambas pautas fueron mínimas (estadísticamente no significativas), mientras que en los pacientes con dispepsia funcional se demostró una evidente superioridad de la pauta más larga. Además, un estudio de coste-efectividad puso de manifiesto que el tratamiento durante 10 días es el más coste-efectivo en los pacientes con dispepsia funcional, pero no en los pacientes ulcerosos. Por tanto, se concluye que siete días es la duración más coste-efectiva de las terapias triples para realizar tratamiento erradicador de *H. pylori* en pacientes ulcerosos. Sin embargo, las pautas de 10 días han demostrado ser más coste-efectivas en nuestro medio en pacientes con dispepsia funcional; por tanto, la duración de 10 días tendría también una mejor relación coste-beneficio en la estrategia *test and treat*, ya que la mayoría de los pacientes incluidos en dicha estrategia serán dispepticos funcionales.

- ¿Es necesario prolongar la administración de los antisecretores en la úlcera duodenal después de haber concluido el tratamiento antibiótico?

La mayoría de los autores que empleaban IBP en las terapias erradicadoras iniciales prolongaban estos fármacos durante dos a cuatro semanas más tras la conclusión del tratamiento antibiótico. Sin embargo, diversos autores han demostrado que para obtener una elevada tasa de cicatrización ulcerosa duodenal es suficiente el empleo de un IBP durante una semana, es decir, el período de administración de los antibióticos<sup>19</sup> (fig. 8). Recientemente se ha realizado un metaanálisis de los estudios aleatorizados que comparan la eficacia en la cicatrización ulcerosa al administrar un tratamiento con un IBP más dos antibióticos durante 7 días frente a ese mismo tratamiento pero prolongando el IBP durante 2-4 semanas más<sup>20</sup>, demostrando que ambas alternativas son igual de efectivas. De estas observaciones se derivan importantes beneficios, tanto económicos como de sencillez terapéutica. En la úlcera gástrica, la escasa evidencia disponible sugiere que, tras haber finalizado el tratamiento erradicador, se debe prolongar el tratamiento antisecretor (por ej., entre 4 y 8 semanas más) en las úlceras gástricas grandes (> 1 cm); sin embargo, en las úlceras gástricas de pequeño tamaño (≤ 1 cm) puede ser suficiente administrar terapia erradicadora sin prolongar posteriormente el

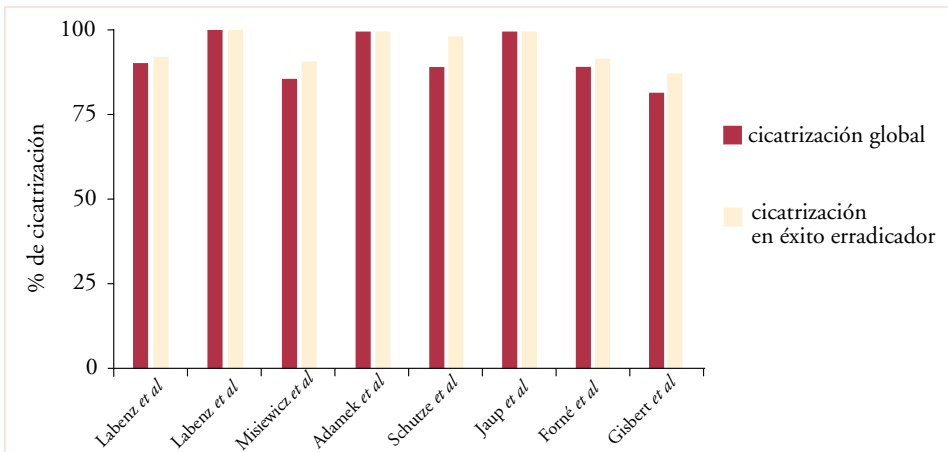


Figura 8

Estudios que evalúan la cicatrización ulcerosa con un IBP y dos antibióticos durante una semana.

tratamiento antisecreto. Por último, señalar que parece prudente que en una úlcera gastroduodenal que haya sufrido complicaciones se administren antisecretores hasta confirmar la erradicación de *H. pylori*.

- ¿Qué tratamiento de *rescate* debemos utilizar cuando fracasa un primer intento erradicador (especialmente con un IBP, claritromicina y amoxicilina)?

Diversos estudios, la mayoría llevados a cabo en nuestro país, han empleado una cuádruple terapia con un IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol ante el fracaso de la triple terapia clásica, con resultados esperanzadores<sup>21</sup> (fig. 9). Por tanto, cuando ha fracasado el tratamiento de primera elección, se recomienda como terapia de *rescate* la siguiente pauta durante 7 días: IBP (a las dosis habitualmente recomendadas, cada 12 h); subcitrato de bismuto 120 mg/6 h; tetraciclina 500 mg/6 h; y metronidazol 500 mg/8 h. La combinación de ranitidina-citrato de bismuto con los mencionados antibióticos representa una alternativa válida como terapia de *rescate*<sup>21</sup>.

- ¿Puede recomendarse la estrategia *test and treat* en los pacientes dispépticos de nuestro medio?

No hay acuerdo sobre la alternativa diagnóstica o terapéutica inicial de elección en el paciente joven (habitualmente la edad de corte es la de 50 años) con dispepsia y sin síntomas ni signos de alarma, habiéndose propuestos 3 estrategias: endoscopia inicial, tratamiento empírico antisecreto o estrategia *test and treat*. Esta última opción consiste en la realización de una prueba *indirecta* que no precisa de endoscopia (preferentemente prueba del aliento) para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* y el tratamiento erradicador consiguiente si se demuestra<sup>22,23</sup>. La estrategia *test and treat* se ha mostrado tan efectiva como la endoscopia inicial en el manejo de la dispepsia no investigada en pacientes menores de 45-55 años y sin síntomas de alarma. Además, reduce la utilización de endoscopias y se compara favorablemente con la gastroscopia inicial en los estudios de coste-efectividad. Comparada con el tratamiento empírico antisecreto la estrategia *test and treat* resulta más eficaz y también más coste-efectiva. Por tanto, aunque es evidente que son precisos más estudios en nuestro medio, la estrategia *test and treat* puede recomendarse como una opción razonable y válida en los pacientes dispépticos. No obstante, es necesario realizar endoscopia inicial a todos los pacientes con algún signo o síntoma de alarma o en aquéllos de más de una determinada edad (por ej., 50 años) con dispepsia de nueva aparición (el lector puede encontrar amplia información sobre el manejo de la dispepsia en el capítulo 3).

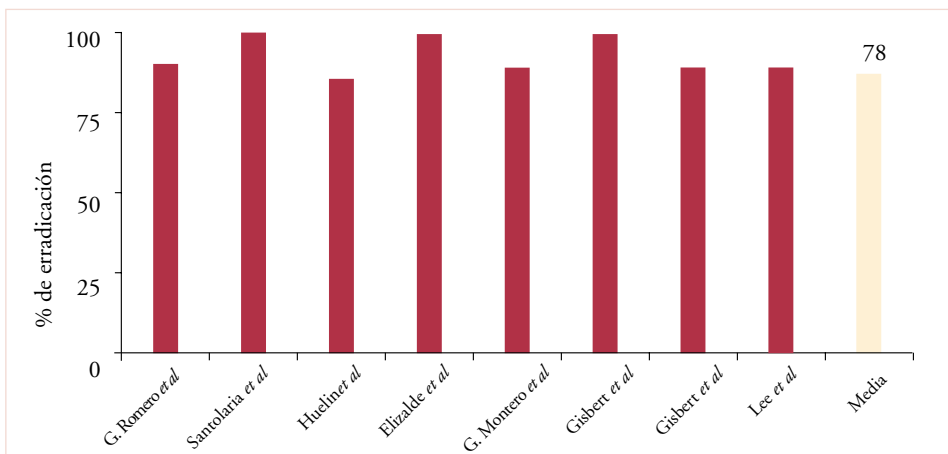


Figura 9

Eficacia de la cuádruple terapia como tratamiento de “rescate” tras el fracaso de omeprazol, claritromicina y amoxicilina.

- En los pacientes que han sufrido una hemorragia digestiva por úlcera gastroduodenal ¿es preciso administrar tratamiento de mantenimiento con antisecretores tras erradicar la infección por *H. pylori*?

La úlcera péptica es la principal causa de hemorragia digestiva alta y la infección por *H. pylori* es el factor etiológico principal en la enfermedad ulcerosa gastroduodenal. La terapia antisecretora de mantenimiento a largo plazo ha sido el tratamiento estándar para prevenir la recidiva hemorrágica en los pacientes con un episodio previo de sangrado digestivo por úlcera péptica. Aunque es sobradamente conocido que la erradicación de *H. pylori* se asocia con una drástica disminución de las recidivas ulcerosas, hasta hace poco tiempo se desconocía la eficacia del tratamiento erradicador en la prevención de la recidiva hemorrágica por úlcera péptica. Recientemente se ha publicado una revisión sistemática y un metaanálisis, siguiendo la metodología de la Colaboración Cochrane, en el que se demuestra que el tratamiento de la infección por *H. pylori* es más efectivo que el tratamiento antisecretor (ya sea con o sin antisecretores de mantenimiento) para prevenir la recidiva hemorrágica por úlcera péptica.<sup>5</sup> Consecuentemente, la presencia de infección por *H. pylori* debería evaluarse en todos los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica y prescribirse tratamiento erradicador a aquéllos que estén infectados. Una vez confirmada la erradicación no es preciso administrar tratamiento de mantenimiento con antisecretores (si el paciente no requiere antiinflamatorios no esteroideos), ya que la erradicación de *H. pylori* elimina la práctica totalidad de las recidivas hemorrágicas.

### Bibliografía

1. Gisbert JP, Boixeda D, Martín de Argila C, García Plaza A. *Helicobacter pylori* y úlcera duodenal: ¿relación causal o mera asociación? *Rev Clin Esp* 1997; 197: 693-702.
2. Gisbert JP, Boixeda D, Martín de Argila C. ¿Por qué, cuándo y cómo tratar la infección por *Helicobacter pylori* en la enfermedad ulcerosa gastroduodenal? *Rev Clin Esp* 1996; 196: 610-621.
3. Gisbert JP. Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Clin Esp* 2000; 200: 370-372.
4. Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Monés J y «Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*». Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia Española de consenso. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 301-316.
5. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Domínguez-Muñoz JE. *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*. Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
6. Guidelines for clinical trials in *Helicobacter pylori* infection. Technical annex: test used to assess *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 41 (Suppl. 2): S10-S18.
7. Breslin NP, O'Morain CA. Noninvasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A review. *Helicobacter* 1997; 2: 111-117.
8. Cohen H, Laine L. Endoscopic methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (Suppl. 1): 3-9.
9. De Boer WA. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 (Suppl. 223): 35-42.
10. Glupczynski, Y. Microbiological and serological diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: an overview. *Br Med Bull* 1998; 54: 175-186.
11. Logan RPH. Urea breath tests in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1998; 43 (Suppl. 1): S47-S50.
12. Monés J, Gisbert JP, Borda F, Domínguez E y «Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*». Indicaciones, métodos diagnósticos y tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia Española de consenso. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 348-374.
13. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2330-2338.
14. Lam SK, Talley LJ. *Helicobacter pylori* Consensus Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 1-12.
15. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-80.
16. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004; 9: 347-368.
17. Gisbert JP, Pajares JM. Resistencia de *Helicobacter pylori* al metronidazol y a la claritromicina en España. Una revisión sistemática. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 111-116.
18. Calvet X, Ducons J, Bujanda L, Bory F, Monserrat A, Gisbert JP, on behalf of the Hp Study Group of the Asociación Española de Gastroenterología. Seven versus ten days of rabeprazole triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1696-1701.
19. Pajares JM, Gisbert JP. ¿Es suficiente y seguro un tratamiento de una semana para cicatrizar la úlcera péptica? *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92: 1-4.
20. Gisbert JP, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 795-804.
21. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* "rescue" regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. A review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1047-1057.
22. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* "test-and-treat" strategy for dyspeptic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999; 7: 644-652.
23. Calvet X, Gisbert JP. Estrategia test and treat en la infección por *H. pylori*. ¿Dónde, cuándo y a quién? *Gastroenterología Práctica* 2004; vol. 17 (nº 7): 4-12.