

Actualización

Infección por *Helicobacter pylori*: ¿a quién y cómo tratar? **Helicobacter pylori infection: who and how to treat?**

Dr. Henry Cohen

Profesor Director de Clínica
de Gastroenterología
Facultad de Medicina, UdelaR.
Montevideo
Secretario General Organización
Mundial de Gastroenterología (WGO)

RESUMEN: Arch Med Interna 2007; XXIX (1): 27-30

La infección por *Helicobacter pylori* afecta aproximadamente a la mitad de los uruguayos. Dada las diversas patologías que puede producir, es necesario tener pautas claras sobre a quién y cómo se debe tratar. La erradicación del Hp está indicada en: úlcera péptica, linfoma MALT de bajo grado, familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico, pacientes operados por cáncer gástrico localizado, dispepsia no investigada y dispepsia no ulcerosa en áreas de alta prevalencia de la infección, ERGE si se va a mantener tratamiento prolongado con IBP, pacientes que comenzarán tratamiento con AINE y tengan otros factores de riesgo de complicaciones, y finalmente anemias ferropénicas de causa no aclaradas y PTI. En cuanto al tratamiento, el plan de elección es la combinación de amoxicilina y claritromicina junto a un IBP, siendo la alternativa más práctica, de fracasar éste, sustituir la claritromicina por levofloxacina.

Palabras claves: helicobacter pylori, diagnóstico, tratamiento

SUMMARY: Arch Med Interna 2007; XXIX (1): 27-30

Infection by *Helicobacter pylori* affects approximately half the Uruguayan population. In view of the many conditions it can cause, it is necessary to have clear guidelines as to who to treat and how to do it. Eradication of Hp is indicated in: peptic ulcer, low-grade MALT lymphoma, first degree relatives of gastric cancer patients, patients that have undergone surgery of localized gastric cancer, uninvestigated dyspepsia and non ulcer dyspepsia in areas with a high prevalence of the infection, GERD patients in whom a prolonged PPI therapy will be maintained, patients that will be started with NSAIDs and presenting other risk factors for potential complications, and finally ferropenic anemias of unclear cause, and ITP. Regarding therapy, the plan of choice is a combination of amoxicillin and clarithromycin together with a PPI, which is the most practical alternative. If this fails, clarithromycin is replaced by levofloxacin.

Key words: *Helicobacter pylori*, diagnosis, therapy

INTRODUCCION

El descubrimiento del rol de la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) en la génesis de la gastritis, úlcera péptica, linfoma MALT y cáncer gástrico se constituyó en una verdadera revolución en los conocimientos médicos. A tal grado, que los Dres. Warren y Marshall, investigadores australianos que

describieron la bacteria y algunas de sus consecuencias, se les otorgó el Premio Nobel de Medicina en 2005. Trabajos recientes sugieren que el Hp acompaña al hombre en su evolución desde hace más de 58 000 años, cuando surgió en África Oriental.

Desde los primeros trabajos a comienzos de la década de los 80, la controversia se generalizó en los ámbitos

gastroenterológicos, de la medicina interna y de la infectología. Aún hoy, se discuten las indicaciones del tratamiento y los mejores planes para erradicar la infección. En nuestra práctica diaria es uno de los problemas al que nos vemos enfrentados con mayor frecuencia.

El solo reconocimiento de que más de la mitad de la población mundial está infectada, y de que en países subdesarrollados la prevalencia puede superar 90%, definen la importancia del tema. El objetivo de esta actualización es definir conceptos prácticos actuales, sobre qué pacientes deben ser tratados y de qué forma

¿A QUIÉN TRATAR?

Si bien no es un punto aún totalmente resuelto, existen evidencias sobre algunas indicaciones que son ya aceptadas universalmente y otras sobre las cuales no existe consenso.

Úlcera péptica

Es la principal indicación de tratamiento erradicador. Debe intentarse en todas las úlceras, tanto duodenales como gástricas, en primer empuje o en recidivas, siendo de particular relevancia en casos de complicaciones (hemorragia, perforación).

Neoplasia gástrica

Actualmente el linfoma MALT de bajo grado es una indicación aceptada de erradicación, sin embargo, es recomendable que el tratamiento sea realizado en centros especializados. En relación al cáncer gástrico, existe acuerdo en torno a la indicación de erradicación en familiares de primer grado de pacientes portadores de esta neoplasia y en pacientes operados de cáncer gástrico precoz o localizado.

Dispepsia

Tema aún controvertido, en el cual, los cambios en las definiciones del término dispepsia no han contribuido a su mejor esclarecimiento. El Consenso de Maastricht 3 aconseja considerar separadamente la **dispepsia no investigada** (paciente portador de dolor o molestia en hemiabdomen superior de duración mínima de 12 semanas en el último año, al que todavía no se le realizaron estudios diagnósticos) de aquella que ya ha sido estudiada. En el primer caso, la prevalencia local de la infección es un factor importante en la decisión terapéutica. En los países en los que la prevalencia es alta (Uruguay tiene un valor intermedio de 46%), la **estrategia "test and treat"** (diagnóstico de infección mediante una prueba no invasiva y tratamiento erradicador si es positiva), puede ser recomendable en pacientes menores de 45 años sin síntomas de alarma, entendiéndose por tales anemia, adelgazamiento o sangrado. Una revisión sistemática de Cochrane concluyó que esta estrategia es tan efectiva como la endoscopia y más económica en pacientes seleccionados. Asimismo, puede considerarse más efectiva que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP).

La mayor parte de los pacientes con dispepsia, tienen endoscopia normal. Se les considera portadores de **dispepsia funcional o no ulcerosa**. Un trabajo publicado en Cochrane concluye que la erradicación en este grupo produce escaso beneficio, situado, según diferentes autores entre 5 y 9%, si se lo compara con placebo. Esto significa que se deben tratar aproximadamente 15 pacientes para lograr la mejoría de su dispepsia en 1. Sin embargo, el beneficio adi-

cional de evitar que cerca de 15% de los infectados desarrollen una úlcera a lo largo de sus vidas o de que 1% tenga una neoplasia, permiten inclinar la balanza hacia la indicación de terapia erradicadora.

Enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE)

Actualmente no se recomienda erradicar la infección en pacientes portadores de ERGE. La erradicación no empeora los síntomas de ERGE, habiéndose demostrado que la recaída de los síntomas es similar en pacientes tratados exitosamente que en los no erradicados. Por otra parte, el tratamiento del Hp no afecta la eficacia de los IBP. El Consenso de Maastricht 3 recomienda que no se estudie de rutina la presencia de Hp en pacientes con ERGE. Asimismo sugiere la erradicación en pacientes sometidos a tratamiento prolongado con IBP, con el fin de evitar la aparición de atrofia gástrica o metaplasia intestinal.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Existe suficiente evidencia para afirmar que los AINE y la infección por Hp poseen efecto sinérgico que favorece la aparición de úlcera péptica. Un metaanálisis demostró que el tratamiento erradicador realizado antes de comenzar los AINE disminuía el riesgo de desarrollar una úlcera, aunque su eficacia era limitada. La eficacia sería menor en los pacientes que ya reciben AINE. De todos modos, si un paciente tiene otros factores de riesgo de complicaciones ulcerosas, aunque sea erradicado, deberá recibir IBP como prevención.

Manifestaciones extradigestivas

Se ha vinculado al Hp con múltiples enfermedades extra digestivas, como cardiopatía isquémica, rosácea, urticaria, etc. Maastricht 3 recomienda aplicar tratamiento erradicador en anemias ferropénicas de causa no aclarada y en púrpura trombocitopénico idiopático (PTI). No hay evidencias que demuestren la utilidad del tratamiento de otras manifestaciones extra digestivas.

En resumen, está indicada la erradicación en: úlcera péptica, linfoma MALT de bajo grado, neoplasia gástrica operada, familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico, dispepsia no investigada, dispepsia no ulcerosa en áreas de alta prevalencia de la infección, ERGE si se va a mantener tratamiento prolongado con IBP, pacientes que comenzarán tratamiento con AINE y tengan otros factores de riesgo de complicaciones, y finalmente anemias ferropénicas de causa no aclaradas y PTI.

Si se da una situación en la que el paciente se sabe portador de la infección, aunque no tenga ninguna de las circunstancias mencionadas, se recomienda realizar tratamiento.

La Organización Mundial de Gastroenterología sugiere tratar a todos los pacientes que tengan pruebas positivas pero no hacer pruebas si no se tiene intenciones de tratar.

¿CÓMO TRATAR?

Múltiples tratamientos han sido evaluados para erradicar el Hp. El tratamiento óptimo aún no ha sido identificado. El mismo debería ser efectivo (más del 90% de erradicación), con escasos efectos secundarios, de fácil administración y bajo costo.

El **tratamiento de elección** en prácticamente todos los consensos es el triple plan en base a un IBP (1 comp),

Tabla I. Evidencia científica y grados de recomendación
(según el Consenso de la Asociación Española de Gastroenterología, AEG) *

Recomendaciones	Evidencia científica	Grados de recomendación
Erradic. UP	1a	A
Linfoma MALT	1c	A
Erradic. CG precoz	2b	B
Erradic. Fliares CG	5	D
Test and treat	1b	A

Tabla II. Evidencia científica y grados de recomendación
(según el Consenso de la Asociación Española de Gastroenterología, AEG) *

Recomendaciones terapéuticas	Evidencia científica	Grado de recomendación
Pautas de elección	1a	A
Elección de IBP (son iguales)	1a	A
7 días en UD	1a	A
7 días en UG < 1cm	4	C

* Nota a las tablas I y II: los niveles de evidencia van desde el grado 1, refrendado por múltiples ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con resultados homogéneos o un metaanálisis al grado 5, basado en opinión de expertos o en estudios de dudosa fiabilidad.

Los grados de recomendación son: A: el más alto y confiable, corresponde al nivel 1.

B: recomendación favorable, nivel 2-3.

C: recomendación favorable pero no concluyente, nivel 4.

D: no recomienda ni desaprueba, nivel 5.

amoxicilina (1g) y claritromicina (1g), todos administrados 2 veces por día, durante 7 a 14 días. En nuestro medio se utiliza con mucha frecuencia este plan durante 10 días. Según algunos trabajos, la duración debe ser mayor en casos de dispepsia (10 días) que de úlcera (7 días).

La elección del IBP no afecta mayormente el resultado del tratamiento. Su uso es muy importante, en especial cuando se administra claritromicina, droga muy sensible al ácido. El IBP impide entonces su degradación rápida. Existe evidencia que demuestra que no es necesario prolongar el uso de IBP luego de terminar el tratamiento erradicador en úlcera péptica, aunque podría ser útil en casos de úlcera gástrica mayor de 1 cm o si el paciente continúa sintomático. Se ha demostrado también que su uso previo al tratamiento erradicador no influye negativamente en este.

Se considera que este plan logra de 80 a 85% de erradicación.

Sus principales efectos secundarios, que aparecen en aproximadamente un 30% de los pacientes son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarreas, reacciones cutáneas y gusto metálico.

En algunos medios se preconiza el uso de metronidazol, pero en los países en desarrollo se presenta una alta resistencia a este antibiótico debida a su importante uso en infecciones ginecológicas y en parasitosis. Puede reservarse para casos de alergia a penicilinas y derivados.

La resistencia a claritromicina es un factor limitante importante del éxito del tratamiento. Si la cepa es resistente a este antibiótico, la erradicación se reduce de 88 a 18 %.

Una situación que ha generado controversias es la conducta frente a pacientes que tuvieron hemorragia digestiva por úlcera y son Hp positivos. Existe evidencia publicada en cuanto a la superioridad del tratamiento erradicador sobre el antisecreto (IBP) en la prevención de la recidiva hemorrágica. Por lo tanto, una vez confirmada la erradicación, si el paciente no requiere tomar AINE, no es necesario mantener IBP.

Tratamientos de rescate en caso de falla del triple plan

Esta situación se vive con creciente frecuencia debida fundamentalmente al aumento de las resistencias a los antibióticos, y al no cumplimiento de las pautas indicadas.

En estos casos, si se dispone de derivados del bismuto, se puede indicar un plan de 10 a 14 días con IBP (2 comp. diarios), tetraciclina (500mg, 4 veces al día), metronidazol (500 mg, 3 veces por día) y subcitrate de bismuto (120mg, 4 veces por día).

Otro régimen aceptado es similar al triple plan de primera elección en el que se sustituye la claritromicina por levofloxacina en dosis de 500 mg diarios.

Se han publicado gran cantidad de trabajos comunicando el uso de otros antibióticos, en mayores o menores dosis, durante más o menos tiempo, pero los incluidos en esta revisión, que pretenden ser una guía práctica para el uso del médico general o el especialista, son los de aplicación corriente.

Con estos planes se logra un 80% de éxito.

Mucho se ha discutido sobre qué hacer si fallan dos tratamientos. Se plantea, desde hacer cultivo y antibiograma (poco práctico por sus dificultades técnicas,

escasa disponibilidad, diferencias entre susceptibilidad in vitro e in vivo, alto costo, tiempo que insume, etc), hasta realizar un tercer tratamiento empírico. De optarse por esta última posibilidad, deben tenerse en cuenta algunas directivas importantes: no reutilizar ningún antibiótico ya indicado anteriormente a los que Hp pueda ya haber desarrollado resistencia, especialmente claritromicina y metronidazol; prolongar el plan terapéutico a 14 días; asegurar su cumplimiento por parte del paciente. Los antibióticos recomendados en estas situaciones pueden ser entonces: levofloxacina, tetraciclina y metronidazol (si no se usaron antes), furazolidona, muy utilizado en Brasil, Perú y otros países de nuestro continente, pero no disponible en Uruguay y rifabutina.

Otros tratamientos útiles comunicados en la literatura son los llamados **secuenciales**.

Puede utilizarse 5 días de IBP, más amoxicilina, seguidos de 5 días de IBP más claritromicina más tinidazol. Es un tratamiento efectivo y bien tolerado, constituyendo una buena alternativa en el tratamiento inicial de la infección. Existe evidencia de la superioridad del tratamiento secuencial con respecto al triple plan en pacientes resistentes a claritromicina.

En resumen: el plan de elección de primera línea es el que combina amoxicilina, claritromicina y un IBP. Como segunda línea de tratamiento de la infección por Hp se puede optar por el mismo plan, sustituyendo la claritromicina por levofloxacina. Todos los medicamentos mencionados se encuentran disponibles en Uruguay al momento de redactar esta actualización.

BIBLIOGRAFIA

1. Ables A, Pharm D, Simon D, Melton E. Update on Helicobacter pylori treatment. Am Family Physician 2007;75:351-8
2. Delaney BC, Moayyedi P, Forman D. Inicial management strategies for dyspepsia. Cochrane Database Systematic Review 2003. CD 001961
3. Cavallaro L, Egan B, O'Morain B, Di Mario F. Treatment of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 11 (Suppl. 1), 36-39
4. Ford A, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. Cochrane Database Systematic Review 2004 CD 003840
5. Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F et al. Conferencia Española de Consenso sobre Helicobacter pylori. Med Clin 2005;4(125):301-316
6. Gisbert JP y Calvet X, Infección por Helicobacter pylori: indicaciones de tratamiento y pautas erradicadoras. En: Ponce J y col. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 2 ed. Madrid: Asociación Española de Gastroenterología; 2006. p. 101- 109.
7. Linz B, Balloux F, Moodley Y et al. An African origin for the intimate association between humans and Helicobacter pylori. Letters to Nature. Nature advance [en línea] [7 February 2007]. Disponible en: www.nature.com
8. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C. et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection.: The Maastricht III Consensus Report. Gut doi10:1136/gut.2006.101634. Disponible en: www.gut.bmj.com
9. Peura D. Treatments options for Helicobacter pylori. Uptodate. [en línea] [January 10, 2007]. Disponible en: www.uptodate.com
10. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002; 347: 1175-1186
11. Vakil N, CONNOR J. Helicobacter pylori eradication: equivalence trials and the optimal duration of therapy. Am J Gastroenterol, 2005, 100, 1702-1703
12. Vakil N. Helicobacter pylori treatment: a practical approach. Am J Gastroenterol 2006;101: 497-499
13. Vazquez G, Fazzio S et al. Estudio de la prevalencia de la infección por Helicobacter pylori en una población de Montevideo. Arch Med Interna 1997; XIX(3):95-99
14. WGO Guías Clínicas. Infección por Helicobacter pylori en países en desarrollo. [en línea] [8 de Setiembre 2006]. Disponible en: www.omg.org