

Abordaje de la infección por *Helicobacter pylori*

TRATAMIENTO DE 1.^a LÍNEA

MICROBIOLOGÍA pág. 53

DIAGNÓSTICO pág. 57

INDICACIONES TRATAMIENTO pág. 62

XAVIER CALVET
Y EMILI GENÉ

Unitat de Malalties Digestives
i Servei d'Urgències.
Corporació Parc Taulí. Sabadell.
Barcelona. España.

Tratamiento de primera línea y de rescate

Durante los últimos años las recomendaciones respecto al tratamiento de *Helicobacter pylori* no han experimentado grandes modificaciones. Sin embargo, se han afianzado conceptos básicos, como el de estrategia terapéutica, de combinación de la pauta triple con una pauta cuádruple de rescate. Los mayores avances se han centrado en la utilización de nuevos fármacos que han mostrado excelentes resultados en estudios preliminares y permiten una aproximación más flexible al tratamiento de los pacientes que han presentado 2 o más fracasos terapéuticos.

Métodos

Esta revisión se basa, en su mayor parte, en la experiencia personal de los autores. Se han realizado búsquedas en MEDLINE para revisar las publicaciones más recientes sobre el tratamiento y la experiencia con nuevos fármacos con los siguientes parámetros de búsqueda: *Helicobacter*[ti] AND treatment[ti] AND Review[ptyp] AND "2003/07/19 17.34" [EDAT] : "2004/07/18 17.34"[EDAT] y *Helicobacter* [ti] AND treatment[ti] AND (rifabutin OR furazolidone OR levofloxacin OR moxifloxacin OR quinolon* OR rescue OR failure).

¿Cuál es el tratamiento de elección?

En la actualidad no existe ningún tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* que asegure una tasa de curación del 100%. Por este motivo, el tratamiento debe plantearse como una "estrategia terapéutica" en la que esté previsto qué pauta de rescate se va a utilizar en caso de fracaso de un primer tratamiento erra-

dicador¹. Este segundo tratamiento debería ser altamente efectivo y tener en cuenta la frecuente aparición de resistencias secundarias a los antibióticos. Así, por ejemplo, en presencia de resistencia a la claritromicina, la efectividad del tratamiento triple no supera el 20%. De este modo, si en el tratamiento inicial se administró claritromicina, no se recomienda incluir este antibiótico en la pauta de rescate, dado que es muy frecuente la aparición de resistencias secundarias. Aunque en menor grado, este fenómeno parece producirse también con la resistencia al metronidazol^{2,3}, aunque en este caso es posible paliar en parte el efecto negativo de la resistencia al metronidazol sobre la eficacia del tratamiento de erradicación utilizando un tratamiento cuádruple prolongado⁴. Por el contrario, la aparición de resistencia a la amoxicilina es excepcional. Por este motivo, este fármaco sí puede utilizarse en varios tratamientos consecutivos en el mismo paciente sin que pierda efectividad.

En la actualidad hay un amplio consenso a la hora de recomendar, como tratamiento de elección, una pauta de 7 a 10 días con un inhibidor de la bomba de protones (IBP), claritromicina y amoxicilina (fig. 1)⁵. Esta pauta es cómoda, bien tolerada y ha ganado amplia aceptación, tanto en asistencia especializada como en atención primaria. Aunque su eficacia se ve muy afectada por el grado de resistencia a la claritromicina, sigue siendo una pauta eficaz en España. En un reciente estudio multicéntrico, las tasas de curación fueron del 91% con 10 días de tratamiento y del 81% con 7 días (tabla 1)⁶. En el caso de pacientes alérgicos a la penicilina se recomienda sustituir la amoxicilina por el metronidazol. Sin embargo, no se recomienda utilizar la pauta que combina claritromicina y metronidazol de manera sistemática, dado que no es más efectiva que el tratamiento que combina claritromicina y amoxicilina y, además, si fracasa, la pauta cuádruple de rescate resulta menos efec-

Puntos clave

En la actualidad no existe ningún tratamiento que asegure una tasa de curación del 100%.

El tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* debe plantearse como una "estrategia terapéutica" que combina una pauta de primera línea con un tratamiento de rescate efectivo.

El tratamiento de primera línea consiste en una pauta triple que incluye un inhibidor de la bomba de protones a dosis plenas, claritromicina 500 mg y amoxicilina 1 g cada 12 horas, administrados durante 7-10 días.

El tratamiento de rescate incluye una pauta cuádruple que combina un inhibidor de la bomba de protones a dosis plenas cada 12 horas y tetraciclina 500 mg, metronidazol 500 mg y subcitratado de bismuto 120 mg cada 8 horas durante 7-14 días.

Lectura rápida



En la actualidad no existe ningún tratamiento que asegure una tasa de curación del 100%.

El tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* debe plantearse como una “estrategia terapéutica” que combina una pauta de primera línea con un tratamiento de rescate efectivo.

El tratamiento de primera línea consiste en una pauta triple que incluye un inhibidor de la bomba de protones a dosis plenas, claritromicina 500 mg y amoxicilina 1 g cada 12 horas y administrados durante 7 a 10 días.

La presencia de cepas de *H. pylori* resistentes a la claritromicina reduce la eficacia de la pauta triple del 80-90 al 20%.

Es muy frecuente la aparición de resistencias secundarias a la claritromicina tras el fracaso de una pauta triple que contenga este antibiótico.

La pauta triple de combinación de claritromicina y metronidazol debe reservarse para los casos de resistencia a la penicilina, dado que no es más efectiva que la que contiene claritromicina y amoxicilina, y no se dispone de un tratamiento eficaz de segunda línea.

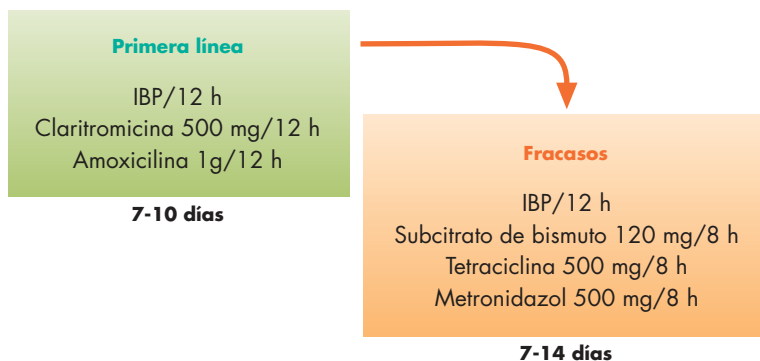


Figura 1. Estrategia terapéutica recomendada para la infección por *Helicobacter pylori*.

tiva² y no se dispone de un tratamiento de rescate de eficacia claramente demostrada.

La pauta recomendada tras el fracaso de la triple terapia es una pauta cuádruple que combina un IBP, tetraciclina, metronidazol y subcitrato de bismuto durante 7-14 días (fig. 1). Aunque indudablemente se trata de una pauta compleja y que requiere la administración de un elevado número de comprimidos, en la práctica es bien tolerada y muy efectiva. La estrategia terapéutica que combina terapia triple con cuádruple logra la curación de la infección por *H. pylori* en más del 95% de los pacientes (fig. 2)⁵. Aunque los actuales consensos recomiendan dosificar el tratamiento con tetraciclina y bismuto cada 6 horas, la dosificación 3 veces al día, con las comidas, es igualmente efectiva y mucho más cómoda para el paciente^{5,7}.

La secuencia de tratamiento habitual consiste en aplicar, en primer lugar, la triple terapia seguida por la cuádruple⁵. Sin embargo, se ha sugerido que si la tasa de resistencias primarias a la claritromicina (resistencias antes de recibir ningún tratamiento de erradicación) supera el 15% o las tasas de curación con la terapia triple descienden por debajo del 75-80%, sería adecuado utilizar como tratamiento de primera línea la pauta cuádruple¹. Esta pauta se ha mostrado tan efectiva como la triple en el tratamiento de primera línea, tanto en estudios realizados en España⁸ como en otras poblaciones^{9,10}. Un reciente estudio de coste-efectividad sugiere, incluso, que la estrategia que utiliza tratamiento cuádruple de

primera línea es ligeramente más coste-efectiva que la pauta inversa¹¹.

Una vez terminada la pauta antibiótica de una semana o 10 días no es necesario mantener tratamiento antisecreto, dado que las úlceras curan en el 100% de los casos sin necesidad de tratamiento adicional¹².

¿Qué hacer con los fracasos de dos tratamientos consecutivos?

Los pacientes en los que fracasan dos tratamientos consecutivos representan un problema de difícil solución. Si se seleccionan adecuadamente tanto los pacientes como el tratamiento antibiótico, una tercera pauta obtiene resultados aceptablemente buenos. La realización de cultivo y antibiograma puede ser de utilidad para seleccionar los antibióticos más adecuados^{13,14}, pero no es indispensable. De hecho, se han descrito buenos resultados con tratamientos seleccionados empíricamente en función de las pautas previas. Los tratamientos de rescate más recomendables en la actualidad incluyen un IBP, amoxicilina y un tercer antibiótico durante 10-14 días o bien pautas cuádruples. Se han descrito buenos resultados con pautas que incluyen moxifloxacino o levofloxacino^{15,16} y con rifabutina¹⁷. En la tabla 2 se describen algunas de las pautas más recomendables y su eficacia. La rifabutina es un antibiótico de reserva que se utiliza habitualmente para infecciones por micobacterias atípicas en pacientes inmunodeprimidos. Además, de manera excepcional se ha descrito la aparición de discrasias sanguíneas con este fármaco. Por todo ello, la opción probablemente más razonable en la actualidad sería utilizar, con tratamiento de tercera línea, una terapia triple que incluya levofloxacino o moxifloxacino, amoxicilina y un IBP y reservar la rifabutina para los pacientes que tampoco curan tras la tercera pau-

Tabla 1. Eficacia de la terapia triple en España (porcentaje de curación)

Enfermedad de base	Duración del tratamiento	
	7 días	10 días
Todos los pacientes	81%	91%
Dispepsia funcional	74%	91%
Úlcera péptica	85%	91%

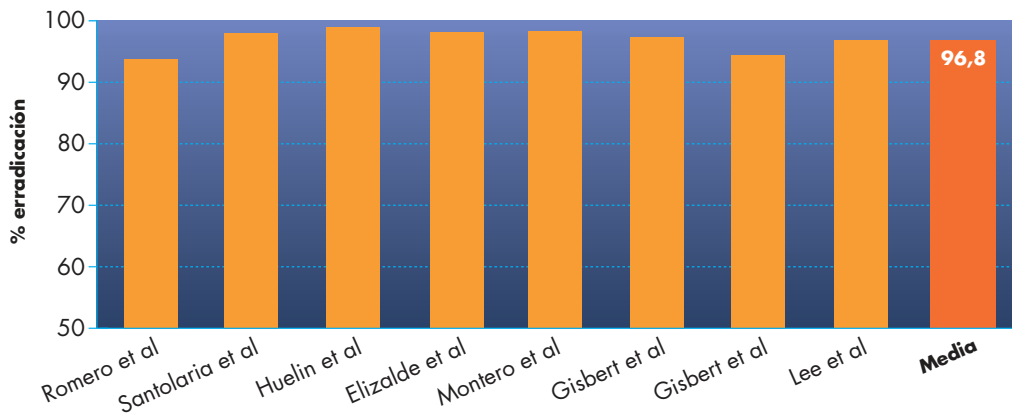


Figura 2. Eficacia de la estrategia combinando terapia triple y cuádruple en las distintas series publicadas.

ta de tratamiento. En todo caso, es probable que resulte más coste-efectivo abordar el tratamiento de los pacientes que han presentado fracasos múltiples del tratamiento erradicador en el ámbito de la atención especializada.

Efectos secundarios del tratamiento de erradicación

Los efectos secundarios leves son relativamente frecuentes, pero casi nunca llegan a ser suficientemente importantes como para que sea necesario interrumpir el tratamiento de erradicación. Los efectos secundarios graves son excepcionales. En los regímenes que contienen claritromicina, es habitual la aparición de mal sabor de boca y –menos a menudo– la sensación de “boca urente”. También son frecuentes los síntomas dispépticos inespecíficos (náuseas, distensión abdominal, etc.). El síndrome diarreico es raro, generalmente leve y habitualmente cede cuando termina el tratamiento, aunque se ha descrito al menos un caso de colitis pseudomembranosa. Ocasionalmente puede producirse una candidiasis mucosa (oral, faringoesofágica o vaginal), que requerirá trata-

miento antifúngico si no mejora cuando se suspenda el tratamiento. Las alergias a los fármacos son excepcionales si se excluye adecuadamente a los pacientes con alergias ya conocidas, especialmente a la penicilina.

Finalmente, y aunque no es propiamente un efecto secundario, es importante que los pacientes que reciban un régimen que contenga bismuto estén informados de que es muy frecuente la aparición de heces oscuras, incluso con coloración negruzca. Esto puede evitar alarmas injustificadas y consultas innecesarias a los servicios de urgencias, en especial en el caso de pacientes que han presentado previamente una hemorragia digestiva.

Consejos a los pacientes

El tratamiento de erradicación es complejo. A menudo, especialmente cuando se indican las pautas cuádruples, genera sorpresa y desconfianza en los pacientes, debido básicamente al importante número de comprimidos que deben tomar. Es por esto que la adecuada información al paciente es imprescindible para el éxito del tratamiento. Debe hacerse énfasis en la importancia del cumplimiento del trata-

Lectura rápida



El tratamiento de rescate incluye una pauta cuádruple que combina un inhibidor de la bomba de protones a dosis plenas cada 12 horas y tetraciclina 500 mg, metronidazol 500 mg y subcitrate de bismuto 120 mg cada 8 horas durante 7-14 días.

El tratamiento de los pacientes tras 2 fracasos terapéuticos representa una situación clínica compleja que debiera abordarse en el ámbito de la atención especializada.

Las pautas más adecuadas para el rescate de los pacientes con varios fracasos terapéuticos son, probablemente, las terapias triples que combinan levofloxacino, moxifloxacino o rifabutina con amoxicilina y un inhibidor de la bomba de protones de 10-14 días.

Los efectos secundarios más frecuentes son: mal sabor de boca, síntomas dispépticos, candidiasis mucosa y diarrea. Son excepcionales los efectos adversos graves.

El tratamiento de erradicación es complejo y requiere un número elevado de comprimidos; es esencial una adecuada información que favorezca un correcto cumplimiento por parte del paciente.



Tabla 2. Pautas de rescate tras 2 fracasos terapéuticos

Autor	Pauta	Eficacia
Cammarota et al ¹³	Antibiograma y si <i>H. pylori</i> es sensible a tetraciclina: doxiciclina 100 mg/12h, amoxicilina 1 g/12 h, bismuto 240 mg/12 h y omeprazol 20 mg/12 h, 7 días	91%
Gatta et al ¹⁶	Levofloxacino 250 mg/12h, amoxicilina 1 g/12 h y esomeprazol 40 mg/12 h 10 días	79%
Gisbert et al ¹⁷	Rifabutina 150 mg/12 h, amoxicilina 1 g/12 h y omeprazol 20 mg/12 h 14 días	87%

Bibliografía recomendada

De Boer WA, Tytgat GN. Regular review: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ*. 2000;320:31-4.

Una breve y excelente revisión que establece el concepto de estrategia terapéutica.

Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Sainz R. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la Conferencia Española de Consenso. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:185-95.

Recomendaciones actuales para el tratamiento farmacológico de la infección por Helicobacter pylori en España.

Malfetheriner 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.

Recomendaciones del consenso europeo más reciente sobre el tratamiento de la infección por Helicobacter pylori.

miento para la curación de la infección y en el mayor riesgo de fracaso y resistencias antibióticas en caso de un cumplimiento irregular. Es importante que conozca también los posibles efectos secundarios y en qué casos debe consultar a su médico. Otros aspectos que se deben tratar son la información sobre los posteriores controles y procedimientos y que sepa que existe la posibilidad de fracaso, tanto de la pauta inicial como del tratamiento de rescate. Finalmente, es importante que el paciente sea consciente de que el tratamiento de erradicación mejorará los síntomas producidos por su úlcera, pero previsiblemente no mejorarán los atribuibles a reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional o colon irritable. De esta manera, será más fácil mantener su confianza y facilitar un posterior abordaje terapéutico si persisten o aparecen síntomas tras la erradicación.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Metaanálisis

1. ●● De Boer WA, Tytgat GN. Regular review: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ*. 2000;320:31-4.
2. Treiber G, Ammon S, Malfetheriner P, Klotz U. Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* after previous treatment failures. *Helicobacter*. 2002;7:225-31.
3. Van der Hulst RW, Van der EA, Homan A, Roorda P, Dankert J, Tytgat GN. Influence of metronidazole resistance on efficacy of quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*. 1998;42:166-9.
4. Van der Wouden EJ, Thijs JC, Van Zwet AA, Sluiter WJ, Kleibeuker JH. The influence of in vitro nitroimidazole resistance on the efficacy of nitroimidazole-containing anti-*Helicobacter pylori* regimens: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1751-59.
5. ●● Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Sainz R. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la Conferencia Española de Consenso. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:185-95.
6. ● Calvet X, Grupo de estudio sobre *Helicobacter pylori* de la AEG. Ensayo clínico aleatorizado comparando 7 vs 10 días de terapia triple con rabeprazol, claritromicina y amoxicilina para la erradicación de *Helicobacter pylori*. Resultados preliminares. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:191.
7. Calvet X, García N, Gene E, Campo R, Brullet E, Sanfeliu I. Modified seven-day, quadruple therapy as a first line *Helicobacter pylori* treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1061-65.
8. ● Calvet X, Ducons J, Guardiola J, Tito L, Andreu V, Bory F, et al. One-week triple vs. quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection -a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1261-7.
9. Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: an updated meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:543-4.
10. ●● Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs. quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1137-43.
11. Marko D, Calvet X, Ducons J, Guardiola J, Tito L, Bory F, et al. Comparison of two management strategies for *H. pylori* treatment: a clinical study and a cost effectiveness analysis. *Gastroenterology*. 2004;126:A-190.
12. Goh KL, Navaratnam P, Peh SC, Wong NW, Chuah SY, Rahman NA, et al. *Helicobacter pylori* eradication with short-term therapy leads to duodenal ulcer healing without the need for continued acid suppression therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:421-3.
13. Cammarota G, Martino A, Pirozzi G, Cianci R, Branca G, Nista EC, et al. High efficacy of 1-week doxycycline- and amoxicillin-based quadruple regimen in a culture-guided, third-line treatment approach for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:789-95.
14. Gomollón F, Sicilia B, Ducons JA, Sierra E, Revillo MJ, Ferrero M. Third line treatment for *Helicobacter pylori*: a prospective, culture-guided study in peptic ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:1335-8.
15. Zullo A, Hassan C, De F, V, Lorenzetti R, Marignani M, Angeletti S, et al. A third-line levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis*. 2003;35:232-6.
16. ● Gatta L, Ricci C, Zullo A, De Francesco V, Perna F, Tampieri A, et al. High eradication rate with a rescue levofloxacin based treatment for *Helicobacter pylori* (HP). *Gastroenterology*. 2004;126:A74.
17. ● Gisbert JP, Calvet X, Bujanda L, Marcos S, Gisbert JL, Pajares JM. 'Rescue' therapy with rifabutin after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures. *Helicobacter*. 2003;8:90-4.