



REVISIÓN

Actualización en el manejo de la infección por *Helicobacter pylori*. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia



Jordi Sánchez Delgado^{a,b}, Pilar García-Iglesias^{a,b}, Llúcia Titó^c, Ignasi Puig^{d,e}, Montse Planella^f, Emili Gené^{b,e,g}, Joan Saló^h, Francesc Martínez-Cerezoⁱ, Javier Molina-Infante^{b,j}, Javier P. Gisbert^{b,k} y Xavier Calvet^{a,b,*}

^a Servei de Digestiu, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España

^c Servei de Digestiu, Hospital de Mataró, Mataró, Barcelona, España

^d Servei de Digestiu, Althaia, Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Manresa, Barcelona, España

^e Departament de Medicina, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, España

^f Servei de Digestiu, Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, España

^g Servei d'Urgències, Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Sabadell, España

^h Servei de Digestiu, Consorci Hospitalari de Vic, Vic, Barcelona, España

ⁱ Servei de Digestiu, Hospital de Reus, Reus, Tarragona, España

^j Servicio de Digestivo, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^k Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria de La Princesa (IIS-IP), Madrid, España

Recibido el 1 de octubre de 2017; aceptado el 15 de diciembre de 2017

Disponibile en Internet el 6 de febrero de 2018

PALABRAS CLAVE

Helicobacter pylori;
Infección;
Diagnóstico;
Tratamiento;
Posicionamiento

Resumen Más de 30 años después de su descubrimiento, la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) sigue siendo la causa más frecuente de enfermedades gástricas y duodenales. *H. pylori* es la causa principal de la gastritis crónica, la úlcera péptica, el linfoma MALT gástrico y el adenocarcinoma gástrico. Recientemente se han publicado varios consensos sobre el manejo de la infección por *H. pylori*. Las líneas generales del consenso español, del de Toronto y el Maastricht V del 2016 son similares, pero las recomendaciones concretas pueden variar notablemente. Además, las recomendaciones de alguno de estos consensos resultan francamente complejas. El presente documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia es una actualización de las recomendaciones basadas en la evidencia sobre el manejo y

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xcalvet@tauli.cat (X. Calvet).

tratamiento de la infección por *H. pylori*. Este documento pretende revisar esta información para hacer unas recomendaciones para la práctica clínica habitual sencillas, concretas y que sean de fácil aplicación en nuestro medio.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Helicobacter pylori;
Infection;
Diagnosis;
Treatment;
Position

Update on the management of *Helicobacter pylori* infection. Position paper from the Catalan Society of Digestology

Abstract More than 30 years after its discovery, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection remains the most common cause of gastric and duodenal diseases. *H. pylori* is the leading cause of chronic gastritis, peptic ulcer, gastric MALT lymphoma and gastric adenocarcinoma. Several consensuses have recently been published on the management of *H. pylori* infection. The general guidelines of the Spanish consensus, the Toronto Consensus and the Maastricht V Consensus of 2016 are similar but concrete recommendations can vary significantly. In addition, the recommendations of some of these consensuses are decidedly complex. This position paper from the Catalan Society of Digestology is an update of evidence-based recommendations on the management and treatment of *H. pylori* infection. The aim of this document is to review this information in order to make recommendations for routine clinical practice that are simple, specific and easily applied to our setting.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

El presente documento de posicionamiento es una actualización de las recomendaciones basadas en la evidencia sobre el manejo y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Desde la Societat Catalana de Digestologia se invitó a los autores listados a participar en la redacción y posterior revisión del documento sobre el manejo de la infección por *H. pylori*. Dos digestólogos (JSD y XC) actuaron de coordinadores. Se redactaron preguntas clave/recomendaciones que se revisaron y aprobaron por los participantes. El equipo coordinador formó 4 subgrupos de trabajo (indicaciones para investigar y tratar *H. pylori*, métodos diagnósticos, tratamiento de la infección por *H. pylori* y manejo del paciente con hemorragia digestiva y tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos [AINE] y/o ácido acético salicílico [AAS] y/o anticoagulantes). Se dividieron las preguntas clave/recomendaciones entre estos subgrupos de trabajo para su redacción. Finalmente el manuscrito fue revisado y aceptado por todos los autores y publicado en la página web de la Societat Catalana de Digestologia como Documento de Posicionamiento (http://www.scdigestologia.org/?p=page/html/docs_posicionament).

Introducción

Más de 30 años después de su descubrimiento, la infección por *H. pylori* sigue siendo la causa más frecuente de enfermedades gástricas y duodenales. *H. pylori* es la causa principal de la gastritis crónica, la úlcera péptica, el linfoma MALT gástrico y el adenocarcinoma gástrico¹⁻³.

Actualmente no existe un único tratamiento óptimo para tratar la infección. Durante décadas, la triple terapia que combina inhibidores de la bomba de protones (IBP),

amoxicilina y claritromicina durante 7 o 10 días ha sido el tratamiento de elección^{4,5}. No obstante, en los últimos años este tratamiento ha obtenido unas tasas de erradicación subóptimas^{6,7} debido a un aumento de las resistencias bacterianas, especialmente la claritromicina. Por este motivo, las recomendaciones de tratamiento se han modificado.

En la actualidad se consideran de elección las nuevas pautas cuádruples con o sin bismuto, con una duración de 10 a 14 días y asociadas al uso de dosis altas de IBP. Estas nuevas pautas han conseguido mejorar la eficacia del tratamiento, con tasas de erradicación iguales o superiores al 90%.

Recientemente se han publicado varios consensos sobre el manejo de la infección por *H. pylori*⁸⁻¹². Las líneas generales del consenso español, del de Toronto y el Maastricht V del 2016 son similares, pero las recomendaciones concretas pueden variar notablemente. Además, las recomendaciones de alguno de estos consensos resultan francamente complejas. En este contexto, este documento de posicionamiento pretende revisar esta información para hacer unas recomendaciones para la práctica clínica habitual sencillas, concretas y fáciles de aplicar a nuestro medio.

Indicaciones para investigar y tratar *H. pylori*

Las indicaciones para investigar y tratar la infección por *H. pylori* (tabla 1) están establecidas desde hace años y las revisiones recientes de consenso no han introducido grandes cambios al respecto^{8,10}. Solo comentaremos los aspectos más controvertidos o aquellos en los que se han observado cambios con base en la nueva evidencia.

De acuerdo con los nuevos criterios de Roma IV¹³, *no se podrá considerar que una dispepsia es funcional hasta que no se hayan descartado razonablemente las causas orgánicas* de esta. Esto incluye, en nuestro medio, haber determinado

Tabla 1 Indicaciones del tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

Úlcera péptica
Dispepsia no investigada < 55 años sin signos/síntomas de alarma ^a (estrategia «test and treat»)
Manejo diagnóstico y terapéutico de la dispepsia funcional ^b
Antes de iniciar tratamiento en pacientes que requerirán AINE ^b
En pacientes que inician tratamiento con AINE y antecedentes de enfermedad ulcerosa además del tratamiento con IBP de mantenimiento ^b
Linfoma MALT gástrico de bajo grado
Resección quirúrgica o endoscópica de un cáncer gástrico
Familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico
Gastritis crónica atrófica o metaplasia intestinal
Anemia ferropénica de causa no aclarada
Púrpura trombocitopénica idiopática
Déficit de vitamina B ₁₂ no explicable por otras causas
Uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones en pacientes jóvenes
Se recomienda ofrecer a todo paciente diagnosticado de infección por <i>H. pylori</i> un tratamiento erradicador

^a Vómitos, hemorragia digestiva o anemia ferropénica, masa abdominal, pérdida de peso o disfagia.

^b Ver en el texto el apartado específico.

y erradicado, si se detecta, la infección por *H. pylori* y, probablemente, descartar celiaquía. Por tanto, con un paciente con sospecha de dispepsia funcional, se debe investigar y tratar la infección por *H. pylori* si la tiene antes de establecer el diagnóstico definitivo de ser considerado una causa funcional.

La indicación más frecuente de erradicación en la práctica clínica será la dispepsia no investigada siguiendo la estrategia «test and treat». Esta estrategia consiste en determinar la infección por *H. pylori* mediante un test no invasivo (se recomienda el test del aliento o el test en heces; ver más adelante) y tratarla si se detecta. Se debe aplicar solo en la población joven y sin síntomas/signos de alarma. No está bien establecida la edad de corte para considerar «población joven». Los criterios para determinar esta edad dependerán del riesgo de cáncer gástrico y este varía entre diferentes áreas poblacionales. Se ha recomendado aplicar «test and treat» por debajo de edades tan dispares como 35 y 55 años y el consenso europeo no especifica ninguna edad. En nuestra área, con una prevalencia baja de cáncer gástrico, seguimos recomendando aplicar «test and treat» por debajo de la edad de 55 años. Se recomienda, sin embargo, no utilizar la edad como único criterio. En pacientes con riesgo alto de neoplasia gástrica a criterio de su médico (población inmigrante, fumadores, dispepsia de reciente aparición, falta de respuesta al tratamiento antisecreto, etc.) o con presencia de signos o síntomas de alarma, la endoscopia permitirá descartar una neoplasia y realizar un estudio histológico para determinar la infección por *H. pylori*.

Estos signos o síntomas de alarma serían la pérdida de peso significativa no intencionada, la presencia de vómitos intensos y recurrentes, la disfagia u odinofagia, los signos de sangrado digestivo (anemia, hematemesis o melena), la

detección de una masa abdominal palpable y la presencia de ictericia o linfadenopatías.

Las 3 situaciones que han generado más estudios en los últimos años son la erradicación en los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la erradicación en pacientes con gastritis atrófica o metaplasia intestinal y los pacientes con tratamiento continuado con AINE o AAS.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico e infección por *H. pylori*

Los estudios que evalúan la relación entre *H. pylori* y ERGE son heterogéneos en su diseño y población, con resultados que pueden parecer contradictorios^{14,15}. Se ha demostrado que existe una asociación negativa entre la infección por *H. pylori* y los síntomas de reflujo gastroesofágico o la esofagitis y también con la presencia de esófago de Barrett y/o adenocarcinoma esofágico. Esta relación, sin embargo, parece observarse únicamente en pacientes diagnosticados de gastritis atrófica¹⁶, y la prevalencia de gastritis atrófica en la población europea es muy baja, del 1,8%. Un gran número de estudios prospectivos y metaanálisis han demostrado que la erradicación de *H. pylori* no incrementa la incidencia de síntomas de reflujo ni de esofagitis, ni tampoco agrava los síntomas preexistentes^{8,16}. Otro factor a tener en cuenta es que, en los enfermos con ERGE e infección por *H. pylori*, el tratamiento continuado con IBP podría incrementar el riesgo de progresión a atrofia y metaplasia intestinal. Este efecto no parece observarse en pacientes no infectados por *H. pylori*¹⁷.

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

Gastritis atrófica y metaplasia intestinal

La gastritis atrófica y especialmente la metaplasia intestinal son lesiones precursoras de cáncer gástrico. Sin embargo, en ausencia de otros factores de riesgo (como, por ejemplo, historia familiar de cáncer gástrico), el de progresión a neoplasia es muy bajo. Hay evidencia de que la erradicación de la infección por *H. pylori* puede revertir la gastritis atrófica. Hasta ahora se consideraba que la metaplasia intestinal era irreversible, pero es posible que también pueda revertir, si bien a largo plazo y solamente en un subgrupo de pacientes¹⁸. En todo caso, la curación de la infección por *H. pylori* retrasa y disminuye parcialmente el riesgo de progresión a neoplasia gástrica incluso en pacientes a los que se ha resecado una primera neoplasia gástrica.

Una vez erradicada la infección por *H. pylori*, el riesgo de progresión a neoplasia es muy bajo. Se recomienda, por tanto, tratar la infección por *H. pylori* en pacientes con gastritis atrófica o metaplasia intestinal. No hay evidencia para recomendar endoscopias periódicas de cribado una vez eliminada la infección de manera sistemática. Sin embargo, no puede descartarse su utilidad en pacientes seleccionados y de muy alto riesgo (metaplasia intestinal extensa en

pacientes con antecedentes familiares de neoplasia gástrica, por ejemplo.)

Pacientes con hemorragia digestiva y/o que reciben AINE/AAS y/o anticoagulantes

Pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica
Se debe evaluar la presencia de infección por *H. pylori* en todos los pacientes con hemorragia digestiva alta por úlcera péptica y prescribir tratamiento erradicador en los infectados. La erradicación de *H. pylori* reduce prácticamente a cero el riesgo de recidiva de la enfermedad ulcerosa y de sus complicaciones. Por lo tanto, una vez confirmada la erradicación y en ausencia de toma de AINE/AAS, se recomienda no mantener tratamiento con IBP^{19,20}. Se aconseja, sin embargo, administrar IBP hasta confirmar la erradicación en los pacientes con úlcera péptica que hayan presentado hemorragia digestiva.

Pacientes con consumo de AINE/AAS

El consumo de AINE, AAS y la infección por *H. pylori* son factores de riesgo independientes de enfermedad ulcerosa y de sus complicaciones. Los anticoagulantes y otros antiagregantes aumentan el riesgo de hemorragia en los pacientes con enfermedad ulcerosa^{21,22}. Los pacientes con antecedentes de úlcera péptica o sus complicaciones tienen un riesgo muy elevado de hemorragia digestiva alta si se tratan con AINE, AAS o los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 y se consideran, por tanto, pacientes de alto riesgo gastrointestinal. Otros factores que aumentan también el riesgo de hemorragia digestiva son la edad, el tratamiento con corticoides o la comorbilidad asociada.

Desde un punto de vista práctico hay que evaluar: a) si la erradicación de *H. pylori* reducirá este riesgo, y b) si el tratamiento con IBP modificará la necesidad de llevar a cabo la erradicación.

a) AINE

Pacientes sin antecedente de úlcera péptica o complicaciones (bajo riesgo): la erradicación de *H. pylori* reduce significativamente el riesgo de úlcera péptica y de hemorragia por úlcera en pacientes que iniciarán el consumo de AINE^{23,24}. La reducción del riesgo se observa solo en pacientes que no han consumido previamente AINE pero no en los que ya reciben tratamiento con estos, en los que no estaría indicado investigar ni tratar la infección^{25,26}. En los 2 grupos estaría indicado un IBP de mantenimiento si el paciente presenta factores de riesgo de complicación gastrointestinal.

Pacientes con antecedente de úlcera péptica o complicaciones (alto riesgo): la erradicación es claramente superior al tratamiento con IBP (12,1 vs. 34%), pero no elimina del todo el riesgo de hemorragia²⁷. Por lo tanto, se recomienda evaluar el diagnóstico de infección por *H. pylori* y tratamiento en pacientes que inician AINE con antecedentes de enfermedad ulcerosa, además del tratamiento con IBP de mantenimiento. En pacientes que ya están en tratamiento crónico con AINE se recomienda IBP de mantenimiento, pero no es necesario realizar test para *H. pylori* ni tratamiento. En pacientes con antecedente de hemorragia por úlcera asociada a AINE se

recomienda suspender este. Si no se puede, habrá que administrar un inhibidor de la ciclooxigenasa 2 junto con un IBP, independientemente de si se ha erradicado o no *H. pylori*.

b) AAS

La erradicación de *H. pylori* reduce la hemorragia por úlcera péptica en los pacientes consumidores de AAS^{28,29}. Sin embargo, un metaanálisis reciente señaló que la evidencia no era suficiente para concluir que *H. pylori* es un factor de riesgo significativo de hemorragia por úlcera péptica en estos pacientes³⁰. Además, un estudio epidemiológico no encontró ni efecto aditivo ni potenciador entre AAS e infección por *H. pylori* en pacientes con enfermedad ulcerosa³¹. Con la evidencia actual, no parece necesario aplicar tratamiento erradicador de manera sistemática en pacientes consumidores de AAS.

La erradicación de *H. pylori* reduce el riesgo de recidiva hemorrágica en los usuarios de AAS con historia previa de hemorragia por enfermedad ulcerosa. En cualquier caso, la evidencia es escasa y se basa en estudios con una muestra pequeña, con un seguimiento corto y en población asiática. Por ello, independientemente de que se realice tratamiento erradicador, se recomienda el uso de IBP de mantenimiento en pacientes tratados con AAS y antecedentes de hemorragia por úlcera previa.

Por tanto, no se recomienda ni prueba diagnóstica ni tratamiento en consumidores de AAS. Se debe indicar IBP en función de la presencia de factores de riesgo gastrointestinal. En el caso de pacientes con antecedente previo de enfermedad ulcerosa se recomienda IBP de mantenimiento.

No hay evidencia de que de la erradicación de *H. pylori* en consumidores de inhibidores de la ciclooxigenasa 2, otros antiagregantes o anticoagulantes (heparinas, antivitamina K o anticoagulantes de acción directa) reduzca el riesgo de hemorragia. En estos pacientes no se recomienda tratamiento erradicador sistemático²².

Métodos diagnósticos

Se recomienda el diagnóstico de la infección por *H. pylori* antes y después del tratamiento erradicador. Las pruebas no invasivas son más accesibles, mejor toleradas y tienen un coste menor. Ante la presencia de signos o síntomas de alarma, sin embargo, se deben indicar una endoscopia y una biopsia gástrica que permitan realizar el diagnóstico. La elección de la prueba diagnóstica dependerá, por tanto, de su accesibilidad y de las circunstancias clínicas de cada paciente. El rendimiento diagnóstico de las diferentes pruebas se ve afectado por medicamentos como IBP, bismuto y antibióticos.

Pruebas diagnósticas no invasivas

El test del aliento con urea marcada con C13 con administración previa de ácido cítrico es la prueba no invasiva más sensible y específica^{8,11,32}. En nuestro medio, se considera de elección para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* antes y después del tratamiento.

La detección de antígeno en heces es una prueba no invasiva alternativa que se puede utilizar si no se dispone del test

del aliento³³⁻³⁷. La detección de antígeno en heces se debe hacer con un método monoclonal y este debería ser validado previamente en la población donde se aplicará. Pese a que globalmente se considera que tiene una sensibilidad y una especificidad comparables a la prueba del aliento, la validación local del test que se utiliza de manera generalizada en la sanidad pública de Cataluña mostró una sensibilidad del 90% y una especificidad del 92%, inferiores incluso a las del test del aliento sin uso de ácido cítrico (sensibilidad 91%, especificidad 99%)³⁸. Esta sensibilidad y especificidad son aceptables para el diagnóstico de la infección previa al tratamiento. Así, con una prevalencia de la infección del 60% en los pacientes con dispepsia, los valores predictivos positivos y negativos son razonablemente buenos. Sin embargo, el test en heces tendrá prestaciones subóptimas en el control postratamiento, donde la prevalencia de la infección será menor del 10% y el valor predictivo de un resultado positivo oscilará alrededor del 50%.

La fiabilidad diagnóstica de la *serología* es inferior a la de los otros test, varía en función del método utilizado y necesita validación en la población en que se debe utilizar. Su utilidad se ve limitada porque no permite distinguir entre infección actual o exposición previa. Por lo tanto, no se recomienda su uso en la práctica clínica habitual.

Pruebas diagnósticas invasivas

Se recomienda la realización de *biopsia de antro y cuerpo* (2 muestras en cada localización) en el caso de que el paciente requiera una endoscopia. Esta técnica permite detectar la infección con la máxima sensibilidad y especificidad y evaluar la presencia de gastritis atrófica y metaplasia intestinal.

La *prueba rápida de la ureasa es una alternativa válida*. Su sensibilidad y especificidad son del 90% y del 95 al 100%, respectivamente, por lo que puede considerarse una alternativa aceptable a la histología. Se aconseja tomar al menos 2 muestras (una del antro y otra del cuerpo). Incrementar el número de muestras disminuye la probabilidad de un resultado falso negativo y acelera la obtención del resultado³². Las principales causas de resultados falsos negativos son la presencia de sangre en el estómago, la toma de IBP, antibióticos o sales de bismuto, la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal.

Control postratamiento de la infección por *H. pylori*

Se recomienda confirmar la erradicación después del tratamiento con una prueba del aliento con urea marcada con C13 con la administración previa de ácido cítrico. Esta prueba tiene una alta sensibilidad y especificidad para la confirmación de la erradicación de *H. pylori*.

La eficacia de la prueba de detección de antígeno en heces postratamiento es subóptima^{11,33,37}. Los tratamientos actuales son muy efectivos (más del 90%; ver más adelante) y la especificidad de la prueba de detección de antígeno que se utiliza en nuestro medio es del 90%. En este contexto, habrá que evaluar y validar otros nuevos test en heces para integrar en la práctica clínica con una especificidad que permita realizar controles postratamiento. Una prueba en heces positiva después del tratamiento tendrá un valor

predictivo positivo muy bajo, de alrededor del 50%. Por lo tanto, uno de cada 2 pacientes con una determinación en heces positiva después del tratamiento será un falso positivo. Por ello se recomienda la *prueba del aliento con urea marcada con C13* como de elección postratamiento. Si se realiza una determinación de antígenos en heces, ante un resultado positivo después del tratamiento erradicador se recomienda, siempre que sea posible, confirmar la persistencia de la infección mediante una prueba del aliento antes de indicar el tratamiento de segunda línea.

La *serología no es una prueba válida* para comprobar la erradicación, dado que puede permanecer positiva durante años después de esta.

Uso de IBP, antibióticos o sales de bismuto antes de las técnicas diagnósticas

Hay que suspender los IBP al menos 2 semanas antes de realizar una prueba diagnóstica de la infección por *H. pylori*. Los antibióticos y las sales de bismuto también se suspenderán al menos 4 semanas antes de la realización de la prueba.

Los IBP reducen la densidad de la infección por su efecto sobre el pH gástrico. Pueden reducir la sensibilidad de las pruebas diagnósticas y provocar resultados falsos negativos. Esta situación se revierte totalmente 2 semanas después de suspender el tratamiento^{8,11,32}. Los anti-H₂ tienen una actividad mínima y el antiácido no tiene actividad frente a *H. pylori*, por lo que no hay que suspenderlos antes de las pruebas diagnósticas. Se pueden administrar como tratamiento sintomático durante el período en que se suspenden los IBP.

En caso de toma de antibióticos o bismuto, estos deben suspenderse al menos 4 semanas antes de la realización de pruebas diagnósticas. Estos períodos de 4 semanas se consideran también suficientes para volver a detectar la infección si el tratamiento erradicador no ha sido efectivo. Los test realizados entre 8 y 12 semanas después del tratamiento podrían disminuir el número de falsos negativos, aumentando la fiabilidad del control posterradicación. Serían necesarios más estudios para clarificar este punto.

Tratamiento de la infección por *H. pylori*

Tratamiento de primera línea

Actualmente, no se recomienda el tratamiento triple clásico con un IBP, claritromicina y amoxicilina, dada la variabilidad de su eficacia, que, en la mayoría de los casos, no llega al 80%. Los 2 tratamientos que se recomiendan como de elección son la terapia cuádruple concomitante durante 14 días o la terapia cuádruple clásica con bismuto durante 10 días (Pylera[®]).

Ambos tratamientos han demostrado eficacias iguales o superiores al 90% en estudios bien diseñados. La ventaja de la terapia cuádruple clásica con bismuto es que requiere solo 2 fármacos, el IBP y Pylera[®] (un fármaco que incluye metronidazol, tetraciclina y bismuto en un solo comprimido), y es, por tanto, más fácil de prescribir y explicar (tabla 2). Sus inconvenientes son: a) que la evidencia de su eficacia en nuestro medio es más limitada que la de la cuádruple; b) el precio es moderadamente más caro que el de la cuádruple concomitante, y c) el hecho de que Pylera[®] ha de

Tabla 2 Posología y duración de las terapias recomendadas

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

administrarse 4 veces al día. Respecto de este último inconveniente, es probable que administrado 3 veces al día con las comidas sea igualmente efectivo, aunque la evidencia actual al respecto es muy limitada³⁹. La terapia cuádruple concomitante, por su parte, se administra 2 veces al día y sus inconvenientes son: a) la duración más larga; b) el hecho de que se tenga que prescribir cada uno de sus componentes por separado hace que sea más difícil de explicar, y c) el elevado número de comprimidos de fármacos diferentes puede dificultar la adherencia terapéutica.

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

En la situación actual, parece razonable recomendar las 2 al mismo nivel como tratamiento de primera línea.

Se recomienda utilizar un IBP a dosis altas cada 12 h, ya que cuanto más intensa es la inhibición ácida, más efectivo es el tratamiento de la infección por *H. pylori*⁴⁰. Esomeprazol 40 mg cada 12 h ofrece la inhibición ácida más potente con un número mínimo de comprimidos. Sin embargo, el coste relativamente elevado (25€ por tratamiento frente a los 4€ del omeprazol 40 mg cada 12 h) hace que no quede claro que esta pauta sea coste-efectiva –especialmente en tratamientos de primera línea– y que, por tanto, no pueda recomendarse de manera generalizada.

Tratamiento de segunda línea

Se recomienda una pauta cuádruple con IBP a dosis altas, levofloxacin, amoxicilina y bismuto como tratamiento de rescate cuando falla el tratamiento inicial (pauta concomitante o Pylera®) (tabla 2; fig. 1). La terapia triple con un IBP, amoxicilina y levofloxacin obtiene tasas de curación insuficientes, con un 74% de media. Por ello, aunque el número de estudios es limitado, es razonable recomendar una pauta cuádruple con IBP a dosis altas, levofloxacin, amoxicilina y bismuto como tratamiento de rescate cuando

falla el tratamiento inicial, sea una pauta concomitante o Pylera® (tabla 2). Un estudio observacional bien diseñado demostró tasas de curación superiores al 90%⁴¹. Aunque se trata de un estudio único, los resultados son congruentes con la clara evidencia que muestra que añadiendo bismuto a los tratamientos triples con levofloxacin se mejora su tasa de curación en aproximadamente un 10%⁴². Una alternativa igualmente eficaz tras el fracaso de la terapia concomitante sería la terapia cuádruple clásica con Pylera® y un IBP a dosis altas.

Tratamiento de rescate tras 2 fracasos de tratamiento

Dada la alta eficacia de los tratamientos previos, el de rescate debería ser administrado solamente de manera excepcional. Se debe replantear la indicación del tratamiento erradicador y evaluar a fondo la adherencia al tratamiento. Si finalmente se acuerda con el paciente indicar un tercer tratamiento, hay una serie de normas a tener en cuenta:

- No se pueden utilizar ni levofloxacin ni claritromicina si se han usado en tratamientos previos, ya que las cepas que hayan sobrevivido habrán adquirido resistencia a estos antibióticos y el tratamiento de rescate no sería eficaz. En cambio, se puede utilizar metronidazol, dado que se ha observado que un porcentaje alto de pacientes con resistencia *in vitro* curan la infección siempre que se administren tratamientos de más de 10 días y dosis altas de estos antibióticos.
- En caso de que la terapia inicial fuera la cuádruple concomitante y la segunda la cuádruple con levofloxacin y bismuto, se recomienda utilizar Pylera® de rescate.
- En el caso de que se haya utilizado terapia concomitante de primera línea y Pylera® de segunda se recomienda utilizar una cuádruple con levofloxacin y bismuto. Finalmente, tras el fracaso de Pylera® y una segunda pauta con levofloxacin se puede utilizar cuádruple concomitante o una combinación de IBP a dosis altas, amoxicilina, metronidazol y bismuto.

Tratamiento de cuarta línea

Después de 3 fracasos de tratamiento se recomienda persistir en el de la infección solo en pacientes con indicación muy clara –úlceras, especialmente con hemorragia o linfoma MALT, por ejemplo– o en pacientes que realmente estén altamente motivados para hacer un cuarto tratamiento tras una información adecuada. Muchos de los pacientes con 3 fracasos (y más con las terapias altamente efectivas que se recomiendan actualmente) presentarán problemas de adherencia al tratamiento. Por tanto, se debe evaluar muy cuidadosamente tanto la adherencia a tratamientos previos como la adherencia esperada a un nuevo tratamiento. La pauta recomendada si se decide hacer tratamiento incluye IBP a dosis altas, amoxicilina, rifabutina y bismuto (tabla 2).

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

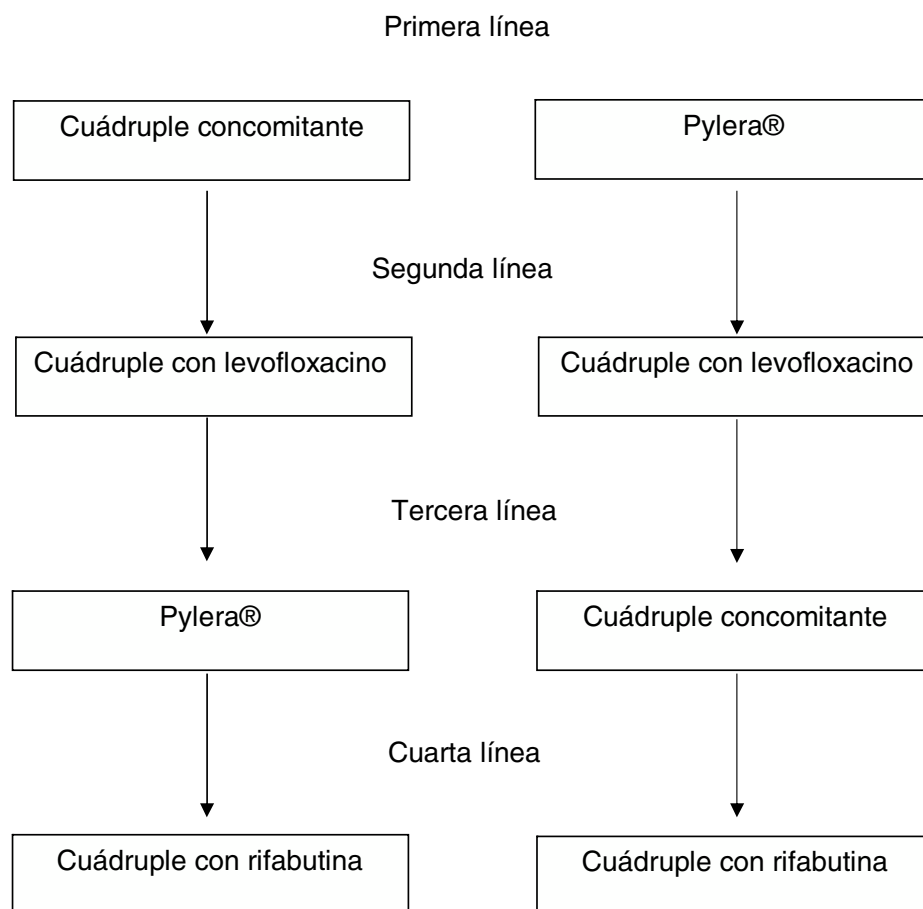


Figura 1 Esquema de los tratamientos recomendados.

Otros aspectos del tratamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:784-9.
2. Correa P. Bacterial infections as a cause of cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:E3.
3. Eidt S, Stolte M, Fischer R. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Pathol*. 1994;47:436-9.
4. Marshall BJ. Treatment strategies for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993;22:183-98.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-The Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61:646-64.
6. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: A randomised trial. *Lancet*. 2011;378:507-14.
7. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010;59:1143-53.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori*

- infection-The Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66:6–30.
9. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151:51–69.e14.
 10. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. [IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment] Spanish. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39:697–721.
 11. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:340–74.
 12. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:212–39.
 13. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150:1257–61.
 14. Hong SJ, Kim SW. *Helicobacter pylori* infection in gastroesophageal reflux disease in the Asian countries. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:985249.
 15. Raghunath A, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: Systematic review. *BMJ*. 2003;326:737.
 16. Vasopoli R, Malferteiner P, Kandulski A. *Helicobacter pylori* and non-malignant upper gastrointestinal diseases. *Helicobacter*. 2016;21 Suppl 1:30–3.
 17. Yang HB, Sheu BS, Wang ST, Cheng HC, Chang WL, Chen WY. *H. pylori* eradication prevents the progression of gastric intestinal metaplasia in reflux esophagitis patients using long-term esomeprazole. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1642–9.
 18. Hwang YJ, Kim N, Lee HS, Lee JB, Choi YJ, Yoon H, et al. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication - A prospective study for up to 10 years. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:380–90.
 19. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Muñoz E. *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:617–29.
 20. Gisbert JP, Calvet X, Cosme A, Almela P, Feu F, Bory F, et al. Long-term follow-up of 1,000 patients cured of *Helicobacter pylori* infection following an episode of peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1197–204.
 21. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ET. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;145:105–12.e15.
 22. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1502–17.
 23. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet*. 1997;350:975–9.
 24. Labenz J, Blum AL, Boltzen WW, Dragosics B, Rösch W, Stolte M, et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: A randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut*. 2002;51:329–35.
 25. Lai KC, Lau CS, Ip WY, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: A double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:799–805.
 26. De Leest HT, Steen KS, Lems WF, Bijlsma JW, van de Laar MA, Huisman AM, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: Double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 2007;12:477–85.
 27. Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: A randomised trial. *Lancet*. 2002;359:9–13.
 28. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med*. 2002;346:2033–8.
 29. Chan FK, Ching JY, Suen BY, Tse YK, Wu JCY, Sung JJ. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterology*. 2013;144:528–35.
 30. Fletcher EH, Johnston DE, Fisher CR, Koerner RJ, Newton JL, Gray CS. Systematic review: *Helicobacter pylori* and the risk of upper gastrointestinal bleeding risk in patients taking aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:831–9.
 31. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, Roncales P, Arruebo M, Arroyo MT, et al. Peptic ulcer bleeding risk. The role of *Helicobacter pylori* infection in NSAID/low-dose aspirin users. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:684–9.
 32. Wang YK. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol*. 2015;21:11221–35.
 33. Calvet X, Sánchez-Delgado J, Montserrat A, Lario S, Ramírez-Lázaro MJ, Quesada M, et al. Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: A reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1385–91.
 34. Calvet X, Lario S, Ramírez-Lázaro MJ, Montserrat A, Quesada M, Reeves L, et al. Comparative accuracy of 3 monoclonal stool tests for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection among patients with dyspepsia. *Clin Infect Dis*. 2010;50:323–8.
 35. Lario S, Ramírez-Lázaro MJ, Montserrat A, Quílez ME, Junquera F, Martínez-Bauer E, et al. Diagnostic accuracy of three monoclonal stool tests in a large series of untreated *Helicobacter pylori* infected patients. *Clin Biochem*. 2016;49:682–7.
 36. Calvet X, Lario S, Ramírez-Lázaro MJ, Montserrat A, Quesada M, Reeves L, et al. Accuracy of monoclonal stool tests for determining cure of *Helicobacter pylori* infection after treatment. *Helicobacter*. 2010;15:201–5.
 37. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1921–30.
 38. Ramírez-Lázaro MJ, Lite J, Lario S, Pérez-Jové P, Montserrat A, Quílez ME, et al. Good diagnostic accuracy of a chemiluminescent immunoassay in stool samples for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with dyspepsia. *J Investig Med*. 2016;64:388–91.
 39. Calvet X, Garcia N, Gené E, Campo R, Brullet E, Sanfeliu I. Modified seven-day, quadruple therapy as a first line *Helicobacter pylori* treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1061–5.
 40. Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: High-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:868–77.

41. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solís-Muñoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:768–75.
42. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut.* 2016;65:870–8.