Infección por *Helicobacter pylori*. Asociaciones causales y casuales

Helicobacter Pylori Infections: Casual and Causative Associations

Alberto Rodríguez Varón, MD¹

¹ Profesor Titular de Medicina Interna y Gastroenterología. Director Departamento de Medicina Interna. Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia

Fecha recibido: 21-08-14
Fecha aceptado: 26-08-14

El *Helicobacter pylori* es la infección bacteriana crónica más prevalente en todo el mundo. Existe evidencia que sugiere que la infección por *H. pylori* podría estar presente en los seres humanos desde hace miles de años, y hay especímenes de patología de finales del siglo XIX en los que retrospectivamente se ha identificado la bacteria. Sin embargo, después de las publicaciones de Marshall y Warren hechas en 1982, en las que describieron, tipificaron y cultivaron la bacteria, se inició una intensa actividad de investigación para establecer las implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas de esta “nueva infección”. Rápidamente se aceptó la plausibilidad biológica, y se describieron los mecanismos por los cuales el *H. pylori* podía colonizar la mucosa gástrica de individuos sanos y desencadenar una respuesta inflamatoria, que actualmente se reconoce como la etiología más frecuente de la gastritis crónica.

Casi simultáneamente se estableció la asociación entre la infección por *H. pylori* y varias enfermedades gastrointestinales; al principio no era fácil establecer una relación causal de estas asociaciones dado que no cumplían los postulados de Koch para establecer causalidad. La controversia generada entre la comunidad médica respecto a las implicaciones etiológicas de la infección por *H. pylori* se comenzó a dilucidar cuando se presentaron los primeros trabajos en los que se demostraba el efecto benéfico de la erradicación de la infección, que modificaba el curso clínico de enfermedades como la úlcera péptica, a la vez que disminuía dramáticamente su recidiva, así como la reversión de algunos de los cambios inflamatorios de la gastritis crónica y la remisión, con curación, de un importante porcentaje de pacientes con linfoma MALT. Esta evidencia logró uno de los cambios más importantes en el enfoque etiológico, diagnóstico y terapéutico de estas enfermedades, y así el paradigma del ácido como pilar etiológico de la enfermedad ulcerosa péptica fue reemplazado por la infección por *H. pylori* como su principal etiología.

Al aceptar que el *H. pylori* es la causa más frecuente de gastritis crónica y que la secuencia de carcinogénesis descrita por Pelayo Correa se inicia con una gastritis crónica, era inevitable relacionar el cáncer gástrico con la infección por *H. pylori*. Múltiples estudios han demostrado que la erradicación de la infección puede estabilizar y disminuir el riesgo de progresión de algunas de las lesiones precursoras de malignidad, y por lo tanto, reducir la incidencia de cáncer gástrico, por lo que actualmente la infección por *H. pylori* se clasifica como un carcinógeno tipo I.

La evidencia acumulada, no solo de los estudios que muestran asociación sino fundamentalmente de los que manifiestan el beneficio de las intervenciones permite afirmar que la infección por *H. pylori* es la etiología más importante de la gastritis crónica, de la enferme-

dad ulcerosa péptica, del linfoma MALT y del adenocarcinoma gástrico y que su erradicación modifica la historia natural de estas enfermedades.

Dado que el *H. pylori* es la infección crónica más prevalente en humanos, se ha buscado su asociación con otras enfermedades extragástricas usualmente clasificadas como multifactoriales y en las que una infección crónica, con la correspondiente respuesta inflamatoria asociada, pudiera ser parte de su etiología.

La mayoría de estas asociaciones se deriva de estudios que informan asociaciones con un indicador muy útil, el riesgo relativo (RR), pero que debe ser interpretado cuidadosamente, teniendo en cuenta no solo su significado sino la interpretación correcta en términos de causalidad, así como la significancia clínica. Cuando el riesgo relativo es superior a 2.0 usualmente estamos ante una clara asociación pero las cifras inferiores a 2.0, y especialmente cuanto más cercanas estén a 1.0 deben ser interpretadas con cautela, ya que no solo significan una asociación débil sino que pueden estar en parte explicadas por variabilidad aleatoria o errores de muestreo.

Puesto que la infección por *H. pylori* es tan prevalente, es muy posible que estadísticamente se encuentre asociada con muchas entidades. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las asociaciones no siempre significan causalidad; puede tratarse de asociaciones espurias, o de marcadores de riesgo no causales; adicionalmente, no todo lo que es estadísticamente significativo es clínicamente significativo, por lo que los clínicos deben hacer una adecuada interpretación de los resultados estadísticos antes de tomar decisiones que modifiquen el manejo de los pacientes.

Son varias las asociaciones descritas entre la infección por *H. pylori* y enfermedades extragástricas y en este punto vuelve a ser importante revisar la evidencia del impacto de la erradicación en la historia natural de estas entidades.

Al revisar algunas de las asociaciones extragástricas descritas, encontramos que en pacientes con *anemia ferropénica* de causa no aclarada, cuando se han descartado las causas más frecuentes de ferropenia, la erradicación del *H. pylori*, combinada con la administración de suplemento de hierro es más efectiva que la monoterapia con suplencia de hierro, por lo que actualmente la mayoría de los consensos y guías de práctica clínica recomiendan la terapia de erradicación en pacientes con anemia ferropénica de causa no clara.

De la misma forma, diversos estudios han demostrado un efecto benéfico de la erradicación del *H. pylori* en pacientes con *púrpura trombocitopénica idiopática*, un metanálisis y dos revisiones sistemáticas demuestran un incremento significativo en el número de plaquetas en los pacientes que recibieron erradicación del *H. pylori* en comparación con el grupo control.

La infección por *H. pylori* se ha asociado con malabsorción de varios micronutrientes, especialmente con *déficit de vitamina B12*. La relación entre *H. pylori* y vitamina B12 no ha sido completamente aclarada, sin embargo, hay una revisión sistemática que mostró niveles de vitamina B12 menores en pacientes infectados y un aumento estadísticamente significativo de los niveles de cobalamina después de la erradicación del *H. pylori*. Estos hallazgos apoyarían la búsqueda y erradicación del *H. pylori* en pacientes con déficit de vitamina B12, pero es necesario encontrar más evidencia para hacer una recomendación definitiva.

Existen múltiples asociaciones propuestas entre las que vale la pena mencionar dermatosis inflamatorias crónicas como la *rosácea*, la *urticaria crónica* y hasta *enfermedad coronaria*. Los resultados de los estudios que sugieren estas posibles asociaciones son controversiales, y básicamente no se ha podido demostrar un claro beneficio de la erradicación de la infección en la evolución de estas entidades por lo que podemos concluir que aunque sean estadísticamente significativas no son clínicamente relevantes y no existe ninguna evidencia que soporte intervenciones como la erradicación del *H. pylori*.

Finalmente, vale la pena insistir en que cuando un “factor de riesgo” es muy prevalente, como ocurre con la infección por *H. pylori*, es posible que se encuentren múltiples asociaciones con diversas enfermedades. Y aunque estas asociaciones sean estadísticamente significativas esto no indica en todos los casos que sean verdaderas, o que tengan significación clínica, y por lo tanto, el efecto de intervenciones como la erradicación sería clínicamente irrelevante y no pertinente.

Los clínicos debemos analizar cuidadosa y críticamente la información, para poder tomar decisiones que sean clínicamente relevantes y pertinentes en el manejo de nuestros pacientes.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, et al. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica* 2009; 94: 850-6.
2. Bamford JT, Tilden RL, Blankush JL, Gangness DE. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on rosacea. *Arch Dermatol* 1999; 135: 659-63.
3. Chen LT, Lin JT, Tai JJ, et al. Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1345-53.

4. Erel F, Sener O, Erdil A, Karaayvaz M, Gur G, Caliskaner Z, et al. Impact of *Helicobacter pylori* and *Giardia lamblia* infections on chronic urticarial. *Int J Dermatol* 2000; 39: 446-52.
5. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 237-46.
6. Gaig P, García-Ortega P, Enrique E, Papo M, Quer JC, Richard C. Efficacy of the eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticarial. A placebo-controlled double blind study. *Allergol Immunopathol* 2002; 30: 255-8.
7. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 5-19.
8. Huang X, Qu X, Yan W, Huang Y, Cai M, Hu B, et al. Iron deficiency anemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. *Postgrad Med J* 2010; 86: 272-8.
9. Leung WK, Lin SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomized trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004; 53: 1244-9.
10. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311.
11. Marshall BJ. History of the discovery of *C. pylori*. En Blaser MJ (Ed.). *Campylobacter Pylori in Gastritis and Peptic Ulcer Disease*. Igaku-Shoin: New York; 1989. p. 7.
12. Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008; 13: 323-40.
13. Piazuelo MB, Epplein M, Correa P. Gastric cancer: an infectious disease. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24: 853-69.