

===== **TRABAJOS DE REVISIÓN** =====

HELICOBACTER PYLORI: SU IMPORTANCIA COMO PROBLEMA DE SALUD EN LA COMUNIDAD

Dr. Miguel González-Carbajal Pascual¹ y Dr. Héctor Hernández Garcés²

RESUMEN: El presente trabajo es una revisión de los anexos existentes entre el *Helicobacter pylori* y la gastritis crónica, la úlcera gastroduodenal, el cáncer gástrico, el linfoma de células B y algunos aspectos relacionados con la epidemiología y el tratamiento de esta infección. Se sugiere la posibilidad de que modelos de infección semejantes se asocien a otras enfermedades así como el hecho de que ésta, procedente de Europa, se haya introducido en América como consecuencia del encuentro de estas 2 culturas.

Descriptores DeCS: **HELICOBACTER PYLORI; INFECCIONES POR HELICOBACTER/ epidemiología; GASTRITIS/ epidemiología; ÚLCERA PEPTICA/epidemiología; NEOPLASIAS GASTRICAS/ epidemiología; LINFOMA DE CELULA B/ epidemiología.**

En 1983, *Marshall* y *Warren* reportaron los resultados de observaciones que databan de unos 4 años antes, en relación con la presencia en tejido gástrico de bacilos curvos de forma espiral y cubiertos con una vaina. También constataron que dichas bacterias se encontraban solamente en las muestras hísticas con signos de inflamación.¹ Estos hallazgos dejaron perplejos a muchos investigadores, entre otras razones, porque era admitido que las bacterias eran destruidas en el medio ácido del estómago antes de que pudieran colonizar la mucosa gástrica y establecerse allí² (figura 1).



FIG. 1. Aspecto de la bacteria al microscopio electrónico.

¹ Especialista de II Grado en Gastroenterología. Investigador Auxiliar. Profesor Asistente. Instituto de Gastroenterología.

² Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Residente de 3er año de Gastroenterología.

Se reconoció, asimismo, que existía una fuerte asociación entre la bacteria y la gastritis crónica superficial. Este nexo entre el microorganismo y la gastritis crónica condujo inevitablemente a una nueva interrogante: ¿el tejido inflamado, de alguna forma, propiciaba la colonización por el *Helicobacter pylori*, o el microorganismo era el germen causal de la inflamación? Las investigaciones demostraron que la segunda hipótesis era la correcta.

Se realizaron 2 estudios, bien documentados, basados en la autoinfección de voluntarios por el *Helicobacter pylori*. En uno de estos estudios, Marshall y otro voluntario ingirieron las bacterias. La importancia de ambos estudios radica en que contribuyeron decisivamente a establecer la patogenicidad de la bacteria en relación con la gastritis aguda y crónica de manera contundente, al cumplir los postulados clásicos de Koch sobre las enfermedades infecciosas, ya que el cúmulo de datos que mostraban los mecanismos de acción de la bacteria y su fuerte asociación con la gastritis, no eran suficientes para considerarla como agente causal.

Hoy se sabe que prácticamente todas las personas infectadas por el *Helicobacter pylori* desarrollan una gastritis crónica superficial. Si no se lleva a cabo un tratamiento que permita la erradicación de la infección, tanto ésta como la inflamación se prolongan durante décadas, y en muchos casos durante toda la vida en forma activa pero lenta y a bajo ruido.³ En la mayor parte de los casos, más del 85 %, esta inflamación está asociada con la infección por el *Helicobacter pylori*. Por lo tanto, se puede afirmar que ésta es la causa más importante de gastritis crónica.^{4,5}

La importancia de la infección por el *Helicobacter pylori*, como problema de salud, se acrecienta al acumularse datos que indican que desempeña un papel patogénico esencial en la enfermedad ulcerosa péptica, ciertas formas de cáncer gástrico y, tal vez,

el linfoma primario de células B gástrico - mucosa asociada a tejido linfoide (MALT).⁶

Aspectos epidemiológicos de mayor relieve

La prevalencia de la infección por el *Helicobacter pylori* varía con el estatus socioeconómico de la población. Es muy alta en África, Asia y en muchas partes de América Central y del Sur, mientras es relativamente baja en el norte y oeste de Europa, Norteamérica y Australia.⁷ Los países subdesarrollados poseen tasas de prevalencia más altas que los países desarrollados. Los factores asociados con una alta prevalencia de la infección incluyen el hacinamiento en la vivienda, compartir las camas y la ausencia de agua corriente en el hogar.⁷⁻⁹

En los Estados Unidos y Europa Occidental los niños son infectados con escasa frecuencia. En contraste, del 60 al 70 % de los niños de los países subdesarrollados muestran seropositividad a la bacteria a la edad de 10 años y la prevalencia de la infección se mantiene alta. La prevalencia de la infección por el *Helicobacter pylori* en los adultos de cualquier edad en los países occidentales desarrollados, oscila entre el 20 y el 40 %, mientras alcanza cifras del 60 al 80 %, en los países del Tercer Mundo.¹⁰ Estos datos indican, sin lugar a dudas, que la infección por esta bacteria ocupa el primer lugar, por su frecuencia, entre todas las infecciones bacterianas que afectan al género humano.

Helicobacter pylori y enfermedad ulcerosa péptica

Una parte importante de la polémica sobre el papel de la bacteria en la enfermedad ulcerosa péptica descansa en la difi-

cultad inherente a la demostración de asociaciones causales en las enfermedades crónicas y, por tanto, de larga evolución.

De hecho, los postulados de *Koch*, que trazaron una de las pautas para demostrar el papel etiológico de la bacteria en la gastritis crónica, han sido a su vez empleados para tratar de impugnar la relevancia clínica de la infección por el *Helicobacter pylori* en la enfermedad ulcerosa péptica; porque, hay que reconocer, que este germen no cumple estos postulados en relación con la enfermedad ulcerosa.

Sin embargo, muchas enfermedades infecciosas tampoco permiten la aplicación de dichos postulados con respecto a su agente etiológico. La enfermedad meningocócica y la amebiasis, para citar sólo algunas, son ejemplos de enfermedades infecciosas con pacientes portadores asintomáticos crónicos, situación no prevista en los postulados de *Koch*;¹¹ también la fiebre tifoidea puede ser un paradigma en este sentido.

Bradford Hill, en 1965,¹² reconoció el concepto de que la causalidad en las enfermedades debía implicar no sólo las enfermedades infecciosas, sino otras, y propuso varios criterios que permitieron rebasar las limitaciones de los postulados de *Koch*.

Estos criterios han sido aceptados por consenso en la comunidad científica internacional, y fueron inicialmente aplicados para probar la asociación causal entre el hábito de fumar y el cáncer de pulmón, hecho que ha quedado fehacientemente demostrado y estos principios tienen plena validez en las enfermedades infecciosas.

Los criterios de *Hill* incluyen las características de la asociación-fuerza, consistencia y especificidad-relación temporal, gradiente y plausibilidad biológica, efecto de la intervención terapéutica y coherencia con los datos conocidos sobre la enfermedad en cuestión.

La fuerza y la consistencia de la asociación son claras en la enfermedad ulcerosa duodenal. Muchas series de pacientes estudiados en todos los continentes muestran una prevalencia de la infección entre el 90 y el 100 %.¹³ La relación temporal ha sido revelada en múltiples estudios, en uno de ellos, con una muestra de 453 pacientes, 34 de 321 con gastritis crónica por el *Helicobacter pylori* desarrollaron úlcera duodenal durante los 10 años de seguimiento, mientras solamente 1 de 133 sin la infección, presentó úlcera duodenal.¹⁴

El efecto de la intervención terapéutica, es decir, la capacidad para alterar la historia natural de la enfermedad, es un fuerte argumento de causalidad en cualquier enfermedad. En el caso de *Helicobacter pylori* y la úlcera duodenal esto ha sido contundentemente demostrado; la antibioticoterapia es capaz de cicatrizar las úlceras duodenales^{15,16} lo que es más importante, se ha demostrado que la frecuencia de recidivas es más baja cuando el microorganismo es erradicado de 0 a 25 % al año, que cuando el microorganismo persiste, 75 % al año.^{17,18}

La plausibilidad biológica es otro fuerte argumento a favor del papel etiológico del *Helicobacter pylori* en la enfermedad ulcerosa duodenal. De los factores de virulencia y colonización de la bacteria, que se han estudiado, se desprenden indicios abrumadores.

Según los datos que poseemos hasta el momento estamos autorizados a complementar la clásica aseveración, que no ha perdido validez y dice: "sin ácido no hay úlcera", con esta otra, de reciente introducción "sin *Helicobacter pylori* no hay úlcera". Es decir, este germen es una condición necesaria, pero no suficiente para que se desarrolle una úlcera gastroduodenal.

Estos conceptos nos conducen a reflexionar, incluso, sobre la denominación de

la entidad que nos ocupa, ya que el nombre de enfermedad ulcerosa péptica es por razones claras, incompleto desde el punto de vista patogénico. Por lo tanto, nos parece que se impone revalorizar la entidad con un nombre que conjugue de manera más coherente los eventos patogénicos conocidos desde los albores del siglo, con los hechos que han quedado claramente establecidos en la última década. Creemos que ha llegado la hora de pensar en términos más amplios y definitorios, y comenzar a referirnos a este proceso nosológico con un nombre que abarque los acontecimientos fundamentales que tienen lugar en su patogenia. Llamarla enfermedad ulcerosa péptico-bacteriana, es un término más apropiado, para el que no encontramos objeciones.

***Helicobacter pylori* y cáncer gástrico**

El mes de junio de 1994 marcó un hito en las relaciones entre el *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico, debido al reconocimiento por la Agencia Internacional de Investigaciones del Cáncer, una rama de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que el microorganismo es un carcinógeno del grupo I (definitivamente carcinógeno), el rango de peligrosidad más alto otorgado a los agentes causantes del cáncer.¹⁹

La epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori* y la del cáncer gástrico son marcadamente similares.

Un estudio realizado por el Grupo EUROGAST en 17 poblaciones de 11 países europeos, Japón y los Estados Unidos de Norteamérica, encontró una estrecha relación entre las prevalencias de el *Helicobacter pylori* y las de cáncer gástrico, y estimó que el 10 % de incremento en la prevalencia de la infección se asociaba con el 27 %

de aumento en la incidencia de cáncer gástrico.²⁰

Pero, en el presente, las evidencias más fuertes que vinculan el *Helicobacter pylori* con el cáncer gástrico, y según algunos autores, las primeras evidencias reales, provienen de 3 estudios controlados, realizados por diferentes autores, con diseños semejantes y que revelaron conclusiones análogas. Uno de ellos fue el de *Julie Parsonnet* de la Universidad de Standford,²¹ otro el de *David Forman* de la Fundación Imperial para Investigaciones del Cáncer de Londres²² y el otro el de *Abraham Nomura*, del Centro Médico de Kuakini en Honolulu.²³ Otros estudios más recientes han confirmado estos hallazgos.²⁴ Así como los resultados de las investigaciones realizadas en relación con los mecanismos patogénicos, mediante los cuales el *Helicobacter pylori* despliega su acción cancerígena.^{25,26}

***Helicobacter pylori* y linfoma gástrico**

El linfoma (MALT) a bajo grado de células B puede experimentar una regresión después de la erradicación del *Helicobacter pylori*, por lo que se ha sugerido que puede desempeñar algún papel desde el punto de vista etiológico en este tipo de linfoma. Se necesitan, sin embargo, estudios de seguimiento a largo plazo para determinar el tiempo de duración de la regresión.

Los conceptos clásicos, universalmente aceptados durante años en las referidas enfermedades, han sido revolucionados. Se han introducido nuevos métodos diagnósticos de la infección y lo que es mucho más importante, el enfoque terapéutico de estas entidades ha experimentado cambios sustanciales.

Una vez que se acepta que el *Helicobacter pylori* es el agente etiológico de una infección, que se expresa a través de diferentes formas clínicas:²⁷ la gastritis, la enfermedad ulcerosa y un tipo histológico de cáncer gástrico - existen datos, no completamente confirmados, que sugieren su papel etiológico también en el linfoma (MALT), resulta absurdo no abordar el problema de una terapia de erradicación de la infección.

Ésta, actualmente, puede erradicarse con tratamiento antibiótico,²⁸ pero la aplicación a gran escala de regímenes de antibióticos es costosa y presenta dificultades relacionadas con la aceptación de los pacientes, al surgimiento de efectos colaterales, al control del cumplimiento de los esquemas terapéuticos y, por último, a la apa-

rición de resistencia a los antibióticos que pueden conducir a la disminución de la efectividad de este enfoque terapéutico a largo plazo.²⁹ Así, la vacuna puede ser una alternativa al tratamiento de este importante germen patógeno y fue evaluada, en modelos animales, de manera independiente por dos grupos de investigadores con buenos resultados.^{30,31} No obstante, en el presente, el tratamiento antibiótico, mediante diferentes combinaciones de drogas, es la única opción para combatir con eficacia la infección. Es por ello que, actualmente, el tratamiento de elección de la úlcera duodenal con el *Helicobacter pylori* positivo consiste en la erradicación de la infección mediante antibióticoterapia, que conduce a la curación y a la eliminación de las recidivas³² (figura 2).

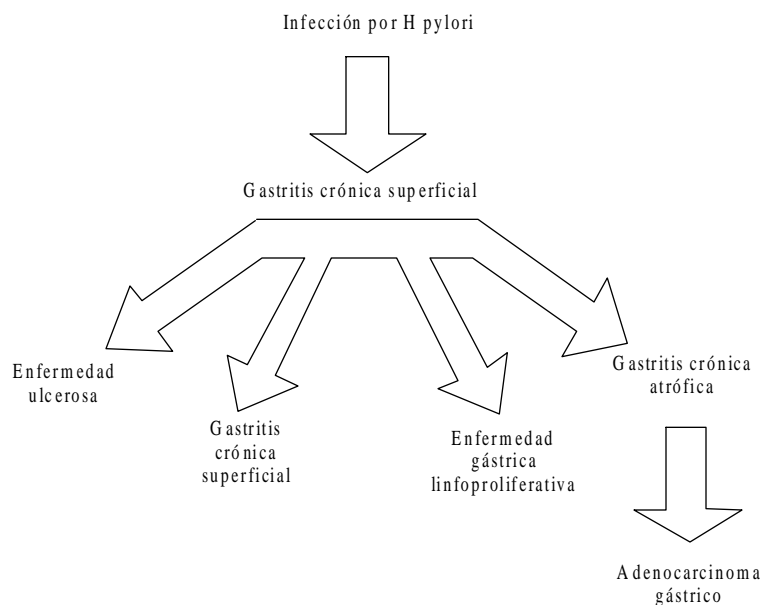


FIG. 2. Formas clínicas de la infección por *Helicobacter pylori*.

Parece razonable pensar que modelos de infección semejantes al que el *Helicobacter pylori* tipifica, a bajo ruido y que se prolonga en forma activa durante décadas, puede estar desempeñando un papel en otras enfermedades inflamatorias de causas desconocidas, tales como la colitis ulcerativa idiopática, la enfermedad de Crohn, la sarcoidosis, la granulomatosis de Wegener, el lupus eritematoso sistémico, la psoriasis y otras.²

Un miembro de la familia *Helicobacter*, recientemente aislado, el *Helicobacter hepaticus*, coloniza el ciego, el colon y el hígado de una especie murina y se asocia a hepatitis crónica activa y tumores hepáticos.³³ Si extrapolamos estos hallazgos no resulta difícil pensar que, tal vez, en ese importante grupo de pacientes con cirrosis hepática no asociada a los agentes virales, el alcohol y otras causas bien conocidas de cirrosis esté implicado, etiológicamente, un modelo infeccioso de este tipo. Tampoco se puede descartar que se encuentre vinculado al alcohol en las cirrosis de esta causa, muchos bebedores -problema y alcohólicos con larga historia de exposición a este tóxico, nunca desarrollan cirrosis.

El mundo se encuentra dividido en países desarrollados, muy ricos, y países subdesarrollados, muy pobres. La epidemiología del *Helicobacter pylori* se asemeja a la de muchas enfermedades infecciosas, y de por sí, hace más patentes los efectos nocivos de la ignorancia, la miseria, y las desigualdades flagrantes de nuestro

mundo frente a la salud, la información y la educación.

Es curioso, por ejemplo, que en una población de aborígenes australianos que nunca padecieron úlcera duodenal,³⁴ estudios serológicos demostraron ausencia de exposición a la infección por el *Helicobacter pylori*.³³ Estos sujetos permanecieron aislados y en ausencia de contacto con la civilización occidental. De este modo, surge una hipótesis sugestiva, que nos hace meditar sobre la posibilidad de que esta infección, como otras, tales como la viruela, que se diseminaron en el continente americano, virgen de estas afecciones hasta ese momento, haya sido una consecuencia más del traumático encuentro de 2 culturas que comenzó a raíz de los viajes de Cristóbal Colón. No menos curioso es el hecho, de que la infección por el *Helicobacter pylori*, 5 siglos después, es un problema de salud mucho más acuciante precisamente en aquellos territorios en que probablemente no era conocida.

Aunque en menor escala, la infección afecta también a la población de los países desarrollados del mundo. No respeta a ricos ni pobres, ni blancos ni negros, ni a los países del sur ni a los países del norte y cualquier estrategia de erradicación de la infección no podrá ser patrimonio de personalidades ni entidades que desplieguen su actividad aisladamente; se requiere, en cambio, el concurso mancomunado de todos los países del mundo. De la unión en ese propósito, depende el éxito en la lucha contra ese flagelo de la humanidad.

SUMMARY: A review is made on the links existing between *Helicobacter pylori* and chronic gastritis, gastroduodenal ulcer, stomach cancer, and B-cell lymphoma, as well as on some aspects connected with the epidemiology and treatment of this infection. It is suggested the possibility that similar models of infection be associated to other diseases, and that this infection original from Europe had been introduced in America as a result of the encounter between these two cultures.

Subject headings: HELICOBACTER PYLORI; HELICOBACTER INFECTIONS/epidemiology; GASTRITIS/epidemiology; PEPTIC ULCER/epidemiology; STOMACH NEOPLASMS/epidemiology; LYMPHOMA, B-CELL/epidemiology.

Referencias bibliográficas

1. Marschall BJ. Unidentified curved bacilli in gastric epithelium in active gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-5.
2. Blaser MJ. The bacteria behind ulcers. *Sci Am* 1996;92-7.
3. Megraud F. Epidemiology of helicobacter pylori Infection. *gastroenterol Clin North Am* 1993;22:73-88.
4. Axon AT. Helicobacter pylori. *J. Antimicrob Chemoter* 1993;32(Suppl):61-8.
5. Wyatt JL, Dixon M F. Chronic gastritis: a pathogenic approach. *J Pathol* 1988;154:113-24.
6. Tytgat GN, Noach LA, Rawse EA. Helicobacter pylori infection and duodenal ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:127-39.
7. Hill M. Helicobacter pylori: microbiology. *Eur Cancer Prev* 1996;Prev 29:4-5.
8. Mendall MA. Childhood living conditions and Helicobacter pylori seropositivity in adult life. *Lancet* 1992;339:896-9.
9. Golpin OP, Whitaker CJ, Dubill AJ. Helicobacter pylori infection and overcrowding in childhood. *Lancet* 1992;339:612-724.
10. Marschall BJ . History of the discovery of C. pylori, En: Blaser MJ; ed. *Campylobacter pylori in gastritis and peptic ulcer disease* New York: Igaku-Shoin, 1989:7-23.
11. Decross AJ, Marshall BJ. The role of Helicobacter pylori in acid-peptic disease. *Am J Sci* 1993;306(6):381-92.
12. Hill AB. The environment and disease: association or causation. *Proc Soc med* 1965;58:295-300.
13. Dooley CP. Helicobacter pylori and duodenal ulcer. En: Mars-hall BJ, Mc Callum RW, Guerrant RL, eds. *Helicobacter pylori in peptic ulceration and gastritis*. Cambridge: Blackwell Scientific, 1991:129-38.
14. Sipponen P, Varis K, Fraki O, Korri UM, Seppala K, Siurala M. Cumulative 10 year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer impatients with or without chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:66-73.
15. O Riordan T, Mathai E, Tobin E, Mckenna D, Keane C, Sweeney E, et al. Adjuvant antibiotic therapy in duodenal ulcers treated with colloidal bismuth subcitrate. *Gut*, 1990;31:999-1002.
16. Graham DY, Lew GM, Evans DJ, Jr Klein PD. Effect of triple therapy (antibiotic plus bismuth) on duodenal ulcer healing. *Ann Intern Med* 1991;115:266-9.
17. Raws EAJ, Tytgat GNS. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1990;335:1233-5.
18. George LL. Cure of duodenal ulcer after eradication of Helicobacter pylori. *Med Aust* 1990;153:145-9.
19. International Agency for Reseach on cancer. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori Lyon: JARG; 61:1994,177-241.
20. Eurogast Study Group: An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Lancet* 1994;341:1359-62.
21. Parsonnet J. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-31.
22. Forman D. Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer. Evidence from a prospective investigation. *Biol Med J* 1991;302:1302-5.
23. Nomura A. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawai. *N Engl J Med* 1991;325:1132-6.
24. Kikuchi S. Association between gastric cancer and Helicobacter pylori with reference to age. *Gut* 1995;37(Suppl):A29.
25. Cahil RJ, Sant Beattie S, Hamilton H, Morain C. Erradication of Helicobacter pylori decreases the risk for cancer. *Gastroenterology* 1994;106:A1020.
26. O'Connor F, Buckley M, O'Morain C. Helicobacter pylori and gastric cancer. *EUR Cancer Prev* 1996;29:9-13.
27. Graham DY. Evolution of concepts regarding Helicobacter pylori: from a cause gastritis to a public health problem. *Am J Gastroenterol* 1994;89(4):469-72.
28. Tygat GNY, Hulst RWM, van der. Important acquisition in Helicobacter pylori infection *Curr Op in gastroenterol* 1995;11(Suppl 1): 57-60.
29. Malfertheiner P. Compliance, adverse events and antibiotic resistance in Helicobacter pylori treatment. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993;196:34-7.
30. Corthésy-Theulaz I. H. pylori ureasa B subunit as a therapeutical vaccine gainst H. felis infection [abstrac] *Gastroenterology* 1994;106:A 668.
31. Doidge C, Gust I, Lee A, Buck F, Hazell G, Manne U. Therapeutical immunisation against Helicobacter pylori infection. *Lancet* 1994;343:914-5.

32. Unge P. Antibacterial therapy of Helicobacter pylori associated peptic ulcer disease: a new strategy. J Clin Gastroenterol 1994;19:6-10.
33. Dwyer B. Antibiotic response to Campilobacter pylori in on ethnic group lacking peptic ulceration. Scand J Infect Dis 1988;20:63-8.
34. Bateson EM. Duodenal ulcer-does it exist in Australian aborigenes? Aust NZ J Med 1976;6:545-7.

Recibido: 29 de abril de 1998. Aprobado: 26 de agosto de 1998.

Dr. *Miguel González-Carvajal Pascual*. Calle 28 No. 172 entre 17 y 19, Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.