

Impacto social de la infección por *Helicobacter pylori* en Colombia

Académico Pelayo Correa
Sesión Solemne del 3 de junio de 1999

Introducción

La infección humana por *Helicobacter pylori* fue descrita hace más de un siglo (1) pero fue ignorada por la literatura médica hasta 1983, cuando Warren y Marshall la "re-descubrieron" (2). Desde entonces, el número de publicaciones sobre el tema ha crecido de una manera exponencial y se han postulado hipótesis patogénicas que continúan siendo motivo de discusión científica.

A pesar de su reciente reconocimiento como patógeno, la bacteria ha infectado el estómago humano por milenios y muy probablemente por millones de años. Estudios recientes en momias precolombinas de la región peruano-chilena de Tarapacá, han documentado la presencia de antígenos de *Helicobacter* en las materias fecales de momias hasta de 3000 años de antigüedad. (3) Hay claras indicaciones de que las manifestaciones de la infección han variado a través de los tiempos. Las poblaciones actuales en distintas partes del mundo representan diferentes cuadros patogénicos que reflejan distintos tipos de adaptación mutua del hombre y la bacteria.

Manifestaciones clínico patológicas

El espectro nosológico de la infección por *Helicobacter pylori* es muy amplio. Se han descrito variadas manifestaciones de la infección, en distintos grados de documentación científica en cuanto a su asociación causal. Existen todavía muchos interrogantes por aclarar. La siguiente es una lista parcial de las asociaciones descritas:

1. Gastritis (dispepsia no ulcerosa)
No atróficas
Atróficas
2. Úlcera Péptica
Gástrica
Duodenal
3. Carcinoma gástrico
4. Linfoma (maltoma) gástrico
5. Extra-digestivos
Vasculares (coronaria? Raynaud?)
Autoinmune (Sjogren? Urticaria?)
Rosácea
Otros
6. Niños
Diarrea?
Anemia ferropénica?
Retraso de crecimiento

Tendencias Seculares

No está claro cuales pudieran haber sido las manifestaciones clínico-patológicas de la infección hace muchos siglos. Pero, sí ha sido posible documentar los cambios ocurridos en los países occidentales en el siglo XX, posiblemente iniciados a finales del siglo XIX.

A mediados del siglo XX, Haenszel analizó la tasa de mortalidad por cáncer gástrico en los Estados Unidos y demostró que su descenso sigue el patrón

* En su incorporación como Miembro Honorario de la Academia Nacional de Medicina de Colombia. En colaboración con el doctor Guillermo Llanos.

de un fenómeno de cohortes que empezó a manifestarse en las personas nacidas en las última década del siglo XIX (4). En otros países se han descrito experiencias similares, un poco posteriores a lo descrito en los Estados Unidos. Es muy posible que esta tendencia mundial al descenso de las tasas de cáncer gástrico esté ligada a cambios en la relación huésped-parásito que determinan las consecuencias de la infección por *Helicobacter pylori*. Los siguientes factores se sospechan en este contexto: la mejoría gradual de las condiciones sanitarias de las viviendas y los cambios graduales en la dieta, especialmente el procesamiento y la refrigeración de los alimentos, así como también cambios en el genoma bacteriano.

1. **Gastritis.** Todos los individuos infectados tienen signos histológicos de inflamación en la mucosa gástrica. Pero el grado y el tipo de gastritis varía considerablemente. En los países económicamente afluentes ("desarrollados"), la gran mayoría de los sujetos infectados no tienen manifestaciones clínicas que los lleven a la consulta médica. Puesto que dichos cuadros sub-clínicos casi nunca resultan en una biopsia gástrica, la lesión histológica de ellos no es bien conocida. Se sospecha que es una lesión leve, sin destrucción tisular y posiblemente causada por cepas poco virulentas de la bacteria. La gastritis clínica puede manifestarse como "dispepsia no ulcerosa" cuando no se acompaña de úlcera péptica.

2. **Úlcera péptica.** El término úlcera péptica cobija en realidad dos entidades nosológicas distintas. La úlcera duodenal, cuyo principal agente causal es la infección por *Helicobacter pylori*, está asociada a la gastritis antral no atrófica y no aumenta el riesgo de cáncer gástrico en relación a la población general. Por el contrario, la úlcera gástrica forma parte del complejo de gastritis atrófica multifocal, considerado como precursor del cáncer gástrico. (5)

3. **Carcinoma Gástrico.** Varios estudios prospectivos han concluido que la infección por *Helicobacter pylori* aumenta el riesgo del carcinoma gástrico, lo cual ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a clasificar dicha infección como una causa de cáncer gástrico en humanos.(6)

4. **Linfoma Gástrico (Maltoma).** La asociación entre esa rara entidad y la infección por *Helicobacter pylori* ha sido demostrada ampliamente. La evidencia más contundente de la asociación causal es la regresión de la enfermedad después de la erradicación de la infección (7).

5. **Asociación de la Infección por *Helicobacter pylori* con entidades nosológicas extra gástricas.** La bacteria coloniza solamente la mucosa gástrica. Se ha descrito en mucosa gástrica anormalmente presente en divertículos intestinales (de Meckel) y en parches aberrantes en la mucosa rectal. Asociaciones causales con patología extra-gastrointestinal, aunque se han descrito, no se han demostrado. Varios autores han descrito asociación estadística entre enfermedad coronaria isquémica e infección por *Helicobacter pylori*. Se ha especulado que la infección crónica aumenta el fibrinógeno y otras sustancias pro-inflamatorias en la sangre, lo cual favorecería la trombosis en las placas ateromatosas de las arterias coronarias (8). También se ha descrito una asociación de la infección con otras alteraciones vasculares como el fenómeno de Raynaud y las cefaleas primarias, que pueden desaparecer después de erradicar la infección (9). La presencia de sustancias pro-inflamatorias también se han ofrecido como explicación la desaparición de cuadros autoinmunes después de la erradicación de la infección, tales como el síndrome de Sjogren, la púrpura de Shoenlein-Henoch, la urticaria crónica idiopática y la tiroiditis autoinmune.

6. **Infecciones Pediátricas.** Los efectos de la infección por *Helicobacter pylori* en niños no están aún bien aclarados. Hay consenso en cuanto a considerar que la gran mayoría de las infecciones primarias ocurren en la infancia y por lo tanto se considera una enfermedad pediátrica. Pero no hay suficiente información sobre el impacto de la infección en la salud de los niños. Dicho impacto puede ser drásticamente diferente en distintas poblaciones, dependiendo principalmente de factores socioeconómicos. Ellos se asocian a factores determinantes tales como: la dosis y frecuencia de la infección, la presencia de otras infecciones, el estado nutricional, el tamaño y composición de la familia, el saneamiento ambiental, las características de la vivienda (especialmente el hacinamiento), los tratamientos disponibles para otras infecciones pediátricas (especialmente el uso de antibióticos) y otros menos conocidos.

La información disponible indica que la infección pediátrica, especialmente en ciertas poblaciones de bajos recursos económicos, puede tener serias consecuencias clínicas y fisiopatológicas. Informes provenientes de varias poblaciones indican que la infección puede estar asociada con estatura corta y deficiente crecimiento y desarrollo en niños y pre-adolescentes (10-11). El mecanismo de dicho defecto de crecimiento se sospecha que esté relacionado con interferencias en el proceso de nutrición. Una posibilidad es la

alteración en el metabolismo del hierro, ya sea por problemas de absorción o por pérdida crónica de sangre. Adolescentes con anemia ferropénica recuperan valores normales de hemoglobina y ferritina después de curar la infección por *Helicobacter* (12).

También se ha propuesto que en ciertas poblaciones pobres como la de Gambia, la hipoclorhidria debida a la infección por *Helicobacter* permite el paso al intestino de enteropatógenos viables presentes en los alimentos, que perderían su viabilidad en niños en

buena salud con acidez gástrica normal (13). Este mecanismo haría que la infección por *Helicobacter* favoreciera la diarrea crónica infantil.

Impacto social

A continuación examinamos el posible impacto de la infección por *Helicobacter pylori* en Colombia siguiendo el orden derivado de la evidencia disponible sobre causalidad.

Tabla 1			
Cáncer Gástrico 1994			
Cali	Hombres	Mujeres	Total
Población	790.370	882.484	1'672.854
No. de Muertes	119	82	201
Colombia			
Población	17'865.389	18'051.327	35'916.716
No. de Muertes	2.690	1.677	4.367
Riesgo atribuible a <i>H. pylori</i> (60%)			
Muertes			2.637

Carcinoma gástrico

La Tabla No. 1 presenta datos aproximados del número de muertes por cáncer gástrico en Colombia utilizando información obtenida en el Registro de Cáncer de Cali y la Secretaría Municipal de Salud Pública de Cali para el año 1994. De ella se desprende que en dicho año aproximadamente 2.600 muertes por cáncer gástrico podrían ser atribuidas a las infecciones por *Helicobacter pylori*. Dado el mal pronóstico del cáncer gástrico, los datos de morbilidad son sólo un poco superiores a los de mortalidad.

Tabla 2			
Úlcera Péptica 1994			
Cali	Hombres	Mujeres	Total
Población	790.370	882.484	1'672.854
No. de casos	275	241	516
No. de muertes	40	26	66
Colombia			
Población	18'191.885	18'373.572	35'565.457
No. de casos	6.329	5.017	11.346
No. de muertes	921	541	1.462
Riesgo atribuible (90%)			
Muertes			1.316

Úlcera péptica

La tabla No. 2 presenta datos aproximados del número de casos y muertes atribuibles a úlcera péptica utilizando informaciones disponibles para el año 1994. Según estos cálculos, en dicho año más de 1.300 muertes por úlcera péptica se podrán asignar a la infección por *Helicobacter pylori*. La morbilidad por úlcera péptica es varias veces más alta que la mortalidad, la tabla No. 2 sugiere que cerca de 10.000 casos anuales serían atribuibles a la infección por *Helicobacter pylori*. En los Estados Unidos se ha estimado que aproximadamente el 10% de los adultos tienen o han tenido úlcera péptica. En términos económicos, el costo de dicha morbilidad es muy elevado pero difícil de calcular en Colombia.

Otras enfermedades gástricas

Todas las personas infectadas tienen gastritis crónica demostrable histológicamente. Pero solamente una minoría presenta síntomas clínicos. El síndrome de dispepsia no ulcerosa puede estar asociado a la infección por *Helicobacter pylori*, pero el riesgo atribuible a la infección es tema de discusión científica. No es por lo tanto posible calcular adecuadamente su impacto en este síndrome.

El Linfoma gástrico está claramente asociado a la infección por *Helicobacter pylori*, pero es una entidad muy poco frecuente y por lo tanto su impacto social es de poca magnitud.

Infección pediátrica

El impacto de la infección por *Helicobacter pylori* en los niños es difícil de calcular en Colombia, pero hay indicios indirectos de que puede ser considerable, especialmente en poblaciones de bajos índices socio-económicos. En la población rural de Nariño (Aldana) el 50 % de los niños están infectados a los 2 años de edad y cerca del 90% a los 9 años (14). En dichos niños hay una asociación inversa clara entre la prevalencia de la infección y el consumo de leche, frutas y vegetales frescos, indicando una estrecha interrelación entre la infección y el estado nutricional (15). La infección pediátrica se ha asociado a varios eventos biológicos:

1. Interferencia con el crecimiento y desarrollo normal. Los estudios de Nariño muestran que los niños infectados tienen estatura más baja que los no infectados (15). Estos datos requieren confirmación y al presente no es posible hacer cálculo del impacto de la infección en el crecimiento y desarrollo de los niños colombianos.

2. Anemia ferropénica. Este síndrome se observa con cierta frecuencia en niños colombianos. Aunque es posible que en parte se deba a la infección por *Helicobacter*, no es posible calcular el impacto de dicha infección. Los datos internacionales sugieren que la infección, si existe, debe tratarse en niños con anemia ferropénica.

<u>Cali</u>	Niños	Niñas	Total
Población	77.764	75.789	153.553
No. de casos	171	144	315
No. de muertes	47	46	93
<u>Colombia</u>			
Población	2'167.065	2'072.415	4'239.480
No. de casos	4.765	3.937	8.702
No. de muertes	1.309	1.258	2.567
Riesgo atribuible (Aproximadamente 10%)			
Casos			870
Muertes			256

3. Diarrea crónica. Este síndrome es muy frecuente en niños colombianos y muy probablemente se debe principalmente a infecciones por enteropatógenos. Aunque los estudios en Gambia sugieren que la hipoclorhidria que acompaña a la infección permite el paso de enteropatógenos responsables por la diarrea crónica, no es posible en la actualidad determinar hasta que punto esto podría aplicarse a los niños colombianos.

La tabla No. 3 presenta cálculo de morbilidad y mortalidad por enteritis en niños de 0-4 años registrados en la Secretaría de Salud de Cali para 1995 y estimativos para Colombia. Obviamente estos cálculos son imprecisos. Posiblemente subrepresentan las poblaciones más pobres y sobrerrepresentan las más afluentes. El impacto de la infección por *Helicobacter pylori* como causa de diarrea infantil, si existe, posiblemente tendría grandes diferencias en distintos estratos económicos. La idea de un riesgo atribuible para 1995 de 870 casos y de 256 muertes no pretende presentar dichas cifras como una aproximación cercana de la magnitud del problema. Simplemente pretende proponer una hipótesis y sugerir que sea investigada.

Epílogo

El presente ejercicio sólo pretende estimular a la comunidad médica colombiana para que examine el posible impacto nacional de la infección por *Helicobacter pylori*, en términos sociales y clínicos. El redescubrimiento de dicha bacteria es muy reciente. Los años recientes se han caracterizado por tratar de definir los síndromes clínico-patológicos ligados a la bacteria, su distribución e importancia en los distintos grupos poblacionales, su transmisión (aún desconocida) y los mecanismos por los cuales causa enfermedad. La evidencia científica claramente ha demostrado su papel causal en la úlcera péptica, el carcinoma gástrico y el linfoma (Maltoma) del mismo órgano. Falta mucho por definir en cuanto al significado de la infección en niños.

Existen drogas efectivas para el tratamiento de la infección pero es necesario definir quién se debe tratar. Los esfuerzos para desarrollar una vacuna fueron estimulados por su efectividad para curar e inmunizar ratones. Sin embargo, las dificultades para desarrollar una vacuna aplicable al "*homo sapiens*" no se han superado y se calcula que dicha vacuna no estará disponible antes de 10 años.

Colombia ofrece oportunidades extraordinarias para investigar este nuevo agente patógeno: la

prevalencia de la infección es muy alta (más de 90% en Nariño), los resultados de la infección varían ampliamente en subgrupos de la población, los métodos para diagnosticar e investigar están avanzados y existe el contingente de profesionales competentes capaz de avanzar la barrera del conocimiento.

Bibliografía

1. Bizzozero G. Ueber die schlauchfoermigen Drusen des Magendarkanals und die Beziehung ihres Epithels zu dem Oberflaechenepithel der Schleimhaut. Arch f Mikr Anat 23: 82-152, 1893.
2. Marshall B, Warren JR. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1: 1273-1275, 1983.
3. Correa P, Willis D, Allison M, Gerszten E. *Helicobacter pylori* in pre-columbian mummies. Gastroenterology 114: A 956, 1998.
4. Haenszel W. Variation in incidence and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. J Nat Cancer Inst 21:213-262, 1958
5. Hansson LE, Nyren O, Hsing A et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. New Engl J Med 335: 242-248, 1996
6. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenesis risks to humans. Vol. 61. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon, France 1944.
7. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC. Regression of primary low grade B-cell gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) type following eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 342: 575-577, 1993.
8. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N et al. *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. Brit Heart J 71: 437-439, 1994.
9. Gasbarrini A, Serrichio M, Tonci P et al. Association of *Helicobacter pylori* with primary Raynaud phenomenon. Lancet 348: 966-967, 1996.
10. Yip R, Limburg RJ, Ahlquist DA et al. Pervasive occult gastrointestinal bleeding in an Alaska native population with prevalent iron deficiency. JAMA 277: 1135-1139, 1997.
11. Patel P, Mendel MA, Khulus S et al. *Helicobacter pylori* infection in childhood: risk factor and effect on growth. BMJ 309:1119-1123, 1994.
12. Choe YH, Kim SK, Son BK et al. Randomized placebo controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron deficiency Anemia in preadolescent children and adolescents. Helicobacter 4: 135-141, 1999.
13. Sullivan PB, Thomas JE, Wight DGD et al. *Helicobacter pylori* in Gambian children with chronic diarrhea and malnutrition. Arch Dis Child 65: 189-191, 1990.
14. Goodman K, Correa P, Tenganá HJ et al. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes. A population-based study of transmission pathways. Am J Epid 144: 290-299, 1996.
15. Goodman K, Correa P, Tenganá HJ et al. Nutritional factors and *Helicobacter pylori* infection in Colombian children. J Ped Gastroenterol Nutr 25:507-515, 1997.