

## Efecto de la erradicación de *Helicobacter pylori* en la anemia ferropénica de origen incierto

Francisco Pérez Roldán<sup>a</sup>, Jesús Javier Castellanos Monedero<sup>b</sup>, Pedro González Carro<sup>a</sup>, María Concepción Villafañez García<sup>c</sup>, Óscar Roncero García-Escribano<sup>a</sup>, María Luisa Legaz Huidobro<sup>a</sup> y Francisco Ruiz Carrillo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real. España.

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real. España.

<sup>c</sup>Servicio de Urgencias. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real. España.

### RESUMEN

La anemia ferropénica (AF) de origen incierto es una causa frecuente de ferropenia. A pesar de las técnicas disponibles en la actualidad, no se llega a establecer su diagnóstico etiológico. Recientes estudios sugieren que la infección por *Helicobacter pylori* podría ser causa de AF en ausencia de lesiones del tracto digestivo, debido a la alteración que se produce en la absorción gástrica de hierro.

**OBJETIVOS:** Evaluar si la eliminación de *H. pylori* consigue la desaparición de la AF y suprime la necesidad del consumo de hierro oral.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Estudio observacional descriptivo, en el que se han incluido pacientes con AF refractaria al tratamiento con hierro oral y sin causas que la justifiquen. Se realizó una gastroscopia, una ileocolonoscopia, un tránsito intestinal y/o una cápsula endoscópica, así como un estudio ginecológico a las mujeres. Todos los pacientes presentaban *H. pylori* positivo, por lo que se realizó un tratamiento erradicador estándar hasta su eliminación. Se hizo un seguimiento mínimo de 3 meses tras la eliminación de *H. pylori* y se valoraron las necesidades de hierro oral tras la erradicación.

**RESULTADOS:** Se incluyó a 10 pacientes con una media  $\pm$  desviación estándar de edad de  $53 \pm 8,2$  años. La hemoglobina (Hb) antes del tratamiento era de  $10,06 \pm 0,53$  mg/dl, el volumen corpuscular medio (VCM) de  $75,43 \pm 6,02$  fl y la ferritina de  $6,1 \pm 3,28$  ng/ml. Se llevó a cabo un tratamiento erradicador hasta la desaparición de *H. pylori*. El tiempo medio hasta la desaparición de la anemia fue de 4,5 meses. Los parámetros analíticos tras el tratamiento fueron: Hb  $12,86 \pm 0,75$  mg/dl, VCM  $85,02 \pm 4,8$  fl y ferritina  $28 \pm 22,19$  ng/dl.

**CONCLUSIONES:** La AF de origen incierto, en ausencia de lesiones que la justifiquen, puede relacionarse con la infección

por *H. pylori*. La eliminación de esta infección se sigue a corto plazo con la desaparición de la anemia y de la ferropenia.

### EFFECT OF *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION ON IRON DEFICIENCY ANEMIA OF UNKNOWN ORIGIN

Iron deficiency anemia of unknown origin is a frequent cause of anemia in which etiological diagnosis is often not achieved, despite currently available diagnostic techniques. Recent studies suggest that, in the absence of digestive tract lesions, *Helicobacter pylori* infection could be the cause of iron deficiency anemia, due to the alterations produced in gastric iron absorption.

**OBJECTIVES:** To evaluate whether *H. pylori* eradication resolves iron deficiency anemia and removes the need for oral iron administration.

**PATIENTS AND METHODS:** We performed an observational descriptive study in patients with iron deficiency anemia refractory to treatment with oral iron administration and without causes that could explain their anemia. Gastroscopy, ileocolonoscopy, intestinal transit study and/or endoscopic capsule were performed. Female patients also underwent gynecological study. All patients were *H. pylori*-positive and standard eradication therapy was administered until elimination was achieved. The patients were followed-up for a minimum of 3 months after *H. pylori* eradication and the need for oral iron intake after eradication was evaluated.

**RESULTS:** Ten patients, aged  $53 \pm 8.2$  years, were included. Hemoglobin (Hgb) before treatment was  $10.06 \pm 0.53$  mg/dl, mean corpuscular volume (MCV) was  $75.43 \pm 6.02$  fl and ferritin was  $6.1 \pm 3.28$  ng/ml. Eradication therapy was administered until elimination of *H. pylori*. The mean time before disappearance of anemia was 4.5 months. Laboratory parameters after treatment were as follows: Hgb  $12.86 \pm 0.75$  mg/dl, MCV  $85.02 \pm 4.8$  fl and ferritin  $28 \pm 22.19$  ng/dl.

**CONCLUSIONS:** In the absence of lesions that could explain iron deficiency anemia, this disease can be related to *H. pylori* infection. Eradication of this infection is closely followed by disappearance of anemia and ferropenia.

Correspondencia: F. Pérez Roldán.

Sección de Aparato Digestivo. Hospital General La Mancha Centro. Avda. de la Constitución, 3. 13600 Alcázar de San Juan. Ciudad Real. España.

Correo electrónico: perezrold@teleline.es

Recibido el 7-10-2007; aceptado para su publicación el 23-11-2007.

## INTRODUCCIÓN

La anemia ferropénica es el tipo más frecuente de anemia. Su fisiopatología se relaciona con una alteración entre las entradas y las pérdidas de hierro, y en este proceso se han implicado numerosos factores: dietas inadecuadas, pérdidas menstruales, donación de sangre, malabsorción, hemodiálisis, embarazo, hemorragia intestinal, gastrectomía, esprue, infección por uncinarias, intervenciones quirúrgicas, enfermedad tumoral gastrointestinal, angiodisplasias...<sup>1</sup>. La mayoría de los procesos son de etiología gastrointestinal, pero alrededor de un 30% queda sin diagnóstico definitivo<sup>2</sup>, aunque se utilice como método diagnóstico la cápsula endoscópica<sup>3</sup>.

Recientes estudios sugieren que muchas de esas anemias de etiología incierta podrían estar relacionadas con la infección gástrica por *Helicobacter pylori*, por la alteración que produce en la mucosa gástrica al disminuir la concentración de ácido ascórbico<sup>4</sup>, necesario para la absorción intestinal de hierro. También influye el consumo de hierro que esta bacteria necesita como factor de crecimiento, al observarse que presenta una proteína fijadora de hierro<sup>5</sup>.

Tal como describe Annibale et al<sup>6</sup>, la presencia de *H. pylori* produce una disminución en la absorción de hierro. Por ello, planteamos la posible relación entre la anemia ferropénica de origen incierto y la presencia *H. pylori* una vez descartadas de forma objetiva el resto de causas. Además, se analiza si la erradicación de *H. pylori* conlleva la desaparición de la anemia y del consumo de hierro.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, realizado durante el período comprendido entre enero de 2004 y junio de 2007. Se han estudiado los pacientes adultos que presentaban una anemia ferropénica refractaria al tratamiento con hierro oral de más de 2 años de duración, y estudios digestivo y ginecológicos (si eran mujeres) sin causas que justificaran la ferropenia. La anemia ferropénica se definió por una hemoglobina (Hb) menor de 11 mg/dl, un volumen corpuscular medio (VCM) menor de 80 fl y una ferritina menor de 14 ng/ml.

A los pacientes se les realizó una gastroscopia (con toma de biopsias del antro y el cuerpo gástricos, y el duodeno), una colonoscopia, un tránsito intestinal y/o una cápsula endoscópica (salvo negativa del paciente a realizarse alguna de estas últimas técnicas); en las mujeres se realizó un estudio ginecológico. Además, en las pruebas de laboratorio se determinaron otras causas de ferropenia, entre las que destacaba la determinación de hormonas tiroideas y anticuerpos antitransglutaminasa. También se determinó a todos los pacientes la sangre oculta en heces en al menos

6 ocasiones, con resultados variables y cambiantes, por lo que no se consideró un dato relevante.

A los pacientes que presentaban *H. pylori* se les hizo un tratamiento erradicador habitual mediante la siguiente pauta: omeprazol 20 mg/12 h, claritromicina 500 mg/12 h y amoxicilina 1 g/12 h (OCA) durante 10 días. Si no era eficaz el tratamiento estándar, se pautaron otros tratamientos erradicadores hasta eliminar la infección. En todos los sujetos se realizó un control posterior para comprobar la erradicación de *H. pylori* mediante el test del aliento por fotocolorimetría (UbiT-IR300, Photal Otsuka electronics, Japan).

El seguimiento mínimo tras la desaparición de la anemia fue de 3 meses, y se siguió la evolución de la anemia mediante la determinación del hemograma y la ferritina cada 3 meses el primer año, y cada 6 meses a partir del segundo.

## RESULTADOS

Se incluyó a 10 pacientes (todos eran mujeres) con una media  $\pm$  desviación estándar de edad de  $53 \pm 8,2$  años (rango, 41-69) (tabla I). Como antecedentes personales destacaban la hipertensión arterial en 2 pacientes, y otras 2 que consumían fármacos gastroerosivos de forma crónica durante todo el seguimiento (una antiinflamatorios y otra cumarínicos). La Hb previa al tratamiento era de  $10,06 \pm 0,53$  mg/dl, el VCM de  $75,43 \pm 6,02$  fl y la ferritina de  $6,1 \pm 3,28$  ng/ml.

Entre los hallazgos endoscópicos (tabla II) destacan 2 pacientes con hernia de hiato de pequeño tamaño (uno de ellos con diverticulosis cólica); la histología gástrica demostró la presencia de gastritis crónica leve en 3 pacientes, y todos presentaban *H. pylori* en el estudio histológico. La biopsia duodenal fue normal en todos los casos. Dos pacientes presentaban hemorroides conocidas desde hace años.

Se realizaron 8 tránsitos intestinales (2 pacientes se negaron), y en 2 casos no se pudo realizar una cápsula endoscópica; en 6 pacientes se habían realizado las 2 técnicas diagnósticas; entre los hallazgos se puede citar la aparición de una flebectasia ileal aislada, un paciente presentó oxiuros (se trató la parasitosis sin desaparecer la anemia) y en otro se observó un pólipo de 8 mm en el íleon, que no se confirmó mediante ileoscopia. En la tabla II se pueden apreciar los resultados de las pruebas diagnósticas de los pacientes.

En cuanto al tratamiento erradicador, en 7 pacientes se usó un solo tratamiento (OCAx10), 2 pacientes recibieron 2 tratamientos y un paciente necesitó 3. En todos se comprobó la erradicación de *H. pylori*.

TABLA I. Valores hematológicos y de ferritina pretratamiento/postratamiento

Casos	Pretratamiento			Postratamiento			Necesidad de hierro oral	Tiempo de seguimiento
	Hb	VCM	Ferritina	Hb	VCM	Ferritina		
1	10,9	79,5	5	12,6	91,5	58	No	12 meses
2	9,7	72,7	10	12,8	88,2	14	No	14 meses
3	9,7	66,6	1	12,7	85,7	15	No	12 meses
4	6,9	79,9	4	13,2	84	41	No	9 meses
5	9,7	68,8	6	14	82,2	23	3 meses	9 meses
6	9,7	77,1	6	12,4	86,9	8	No	6 meses
7	10,8	77,1	9	14,3	89,8	17	No	9 meses
8	9,4	75,6	11	12,1	85,1	74	No	30 meses
9	10,5	78,1	2	12,1	82,4	15	No	6 meses
10	9,9	68,7	7	12,4	74,4	15	Meses alternos	3 meses

Hb: hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio.

TABLA II. Hallazgos encontrados en los pacientes mediante las pruebas diagnósticas realizadas

Casos	Gastroscopia	Colonoscopia	Tránsito intestinal	Cápsula endoscópica
1	N	N	N	N
2	Hernia de hiato	N	N	Flebotasia
3	N	N	—	Oxiuros
4	N	Hemorroides	N	N
5	Hernia de hiato	Diverticulosis	N	N
6	N	N	N	N
7	N	Hemorroides	N	—
8	N	N	—	N
9	N	N	N	—
10	N	N	N	Pólipo en el ileon de 8 mm

Hb: hemoglobina; N: normal; VCM: volumen corpuscular medio.

El tiempo medio hasta la desaparición de la anemia fue de  $4,5 \pm 2,17$  meses (rango, 3-10). Los parámetros analíticos tras el tratamiento fueron: Hb  $12,86 \pm 0,75$  mg/dl, VCM  $85,02 \pm 4,8$  fl y ferritina  $28 \pm 22,19$  ng/dl. Se pueden comprobar los valores de cada paciente en la tabla I. En el caso de la paciente número 10 no ha se terminado de normalizar la cifra de VCM y hasta la fecha de finalización de la inclusión de pacientes requirió hierro en pautas de meses alternos (menos del 50% que lo que consumía antes del tratamiento), hecho que se relaciona probablemente con su corto seguimiento y estar en edad fértil.

El seguimiento tras la desaparición de la anemia fue de  $11 \pm 7,3$  meses (rango, 3-30).

## DISCUSIÓN

El *H. pylori* se ha relacionado con multitud de enfermedades, destacando entre ellas su relación con la anemia ferropénica. Se han postulado diferentes teorías por las cuales esta bacteria podría disminuir la absorción de hierro y producir anemia. Entre estas teorías, las más importantes son 2: la capacidad de utilizar el hierro como factor de crecimiento<sup>4</sup> por presentar una proteína fijadora de hierro, e impedir el paso del hierro a la forma ferrosa, por disminuir el ácido ascórbico<sup>4</sup>, disminuyendo así su absorción.

El estudio de la anemia ferropénica en adultos es complejo y requiere generalmente la realización de gastroscopia, colonoscopia, tránsito intestinal y, en las mujeres, una revisión ginecológica para descartar el origen primario de la enfermedad. Desde la aparición de la cápsula endoscópica, ha mejorado el diagnóstico de las anemias ferropénicas de origen incierto<sup>3</sup>. Pero en muchas ocasiones no queda claro el diagnóstico, por lo que se diseñaron numerosos estudios en los que se puso de manifiesto la relación de *H. pylori* y la anemia ferropénica. Posteriormente se ha podido comprobar que la erradicación de la bacteria permitía la recuperación de la anemia en un gran número de casos y suspender el tratamiento oral sustitutivo que seguían previamente<sup>4-8</sup>. En nuestro estudio, hemos podido comprobar que uno de los factores relacionados con la anemia ferropénica de origen incierto es la presencia de *H. pylori*. Además, la eliminación de *H. pylori* permite la normalización de Hb y la desaparición de la anemia.

La anemia ferropénica es, sobre todo, un problema rela-

cionado con la infancia, pues puede impedir un correcto desarrollo. En estos pacientes se demostró que tras erradicar *H. pylori* se recuperaba la anemia ferropénica sin necesidad de mantener un aporte por vía oral<sup>9,10</sup>. Incluso se han realizado tratamientos de la bacteria sin necesidad de presentar clínica, como intento de curar la anemia ferropénica para permitir un correcto crecimiento de los niños. Se ha observado que la bacteria no está relacionada con la recuperación de la anemia, pero si se erradica *H. pylori*, la respuesta al tratamiento oral con hierro será muy superior a la obtenida normalmente<sup>11</sup>.

En nuestro estudio hemos podido observar la relación de *H. pylori* con la anemia ferropénica de origen incierto, tras excluir cualquier causa desencadenante de dicha anemia. A los pacientes se les realizó una cápsula endoscópica, procedimiento que no se realizaba en el resto de estudios descritos en la literatura médica; este hecho podría explicar por qué un porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento erradicador eficaz no presentó una respuesta adecuada de la anemia. En nuestros pacientes, el tratamiento de la infección conllevaba la recuperación de la anemia ferropénica, y prescindir del tratamiento con hierro sustitutivo.

En resumen, podemos decir que ante una anemia ferropénica de origen incierto, con estudio digestivo y ginecológico negativos y presencia de *H. pylori*, podemos plantearnos realizar un tratamiento erradicador de la bacteria. Este hecho parece relacionarse con una clara y rápida mejoría de la anemia, junto con la supresión del consumo de hierro oral o parenteral. Aunque no debemos olvidar que se trata de una observación clínica y deberían llevarse a cabo estudios controlados y aleatorizados para comprobar la eficacia del tratamiento.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hillman RS. Anemia ferropénica y otras anemias hipoproliferativas. En: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martín JB, Fauci AS, Root RK, eds. Harrison. Principios de medicina interna. México: McGraw-Hill Interamericana; 1998. p. 106.

2. Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron deficiency anemia. *N Engl J Med.* 1993;329:1691-5.
3. Apostolopoulos P, Liatsos C, Gralnek IM, Giannakouloupoulou E, Alexandrakis K, Kalantzis C, et al. The role of wireless capsule endoscopy in investigating unexplained iron deficiency anemia after negative endoscopic evaluation of the upper and lower gastrointestinal tract. *Endoscopy.* 2006;38:1127-32.
4. Banerjee S, Hawksby C, Miller S, Beattie AD, McColl Ke. Effect of *Helicobacter pylori* and its eradication ascorbic acid. *Gut.* 1994;35:317-22.
5. Doig P, Austin JW, Trust TJ. The *Helicobacter pylori* 19.6-Kilodalton protein is an iron-containing protein resembling ferritin. *J Bacteriol.* 1993;175:557-60.
6. Annible B, Marginan M, Monarca B, Antonelli G, Marcheggiano A, Martino G, et al. Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med.* 1999;131:668-72.
7. Hersko C, Ianculovich M, Souroujon M. A hematologists view of unexplained iron deficiency anemia in males: impact of *Helicobacter pylori* eradication. *Blood Cells Mol Dis.* 2007;38:45-53.
8. Valiyaveetil AN, Abdoul H, Bobby Zachariah K. Effect of anti-*Helicobacter pylori* on outcome of iron deficiency: a randomized, controlled study. *Indian J Gastroenterol.* 2005;24: 155-7.
9. Gessner BD, Baggett HC, Muth PT, Dunaway E, Gold BD, Feng Z, et al. A controlled, household-randomized, open-label trial of the effect that treatment of *Helicobacter pylori* infection has on iron deficiency in children in rural Alaska. *J Infect Dis.* 2006;193:537-46.
10. Ashorn M, Ruuska T, Makiperna A. *Helicobacter pylori* and iron deficiency in children. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36: 701-5.
11. Mahalanabis D, Islam MA, Shaikh S, Chakrabarty M, Kurpad, AV Mukherjee S, et al. Hematological response to iron supplementation is reduced in children with asymptomatic *Helicobacter pylori* infection. *Br J Nutr.* 2005;94:969-75.