

Helicobacter pylori y enfermedades extradigestivas

Carlos Martín de Argila

Servicio de Gastroenterología. Hospital "Ramón y Cajal". Madrid.

E-mail: cmartindargil@hrc.insalud.es

Helicobacter pylori es una bacteria gram-negativa identificada por Warren y Marshall en Australia en 1983. Actualmente, nadie pone en duda que *H. pylori* desempeña un papel etiopatogénico fundamental en la gastritis y en la enfermedad ulcerosa péptica. La erradicación de este microorganismo no sólo consigue una curación y cicatrización más rápida de estas lesiones, sino que se acompaña de una drástica reducción en las tasas de recurrencia ulcerosa, logrando una disminución muy importante de los episodios de hemorragia digestiva, una clara mejoría de la "calidad de vida" de estos enfermos y un considerable abaratamiento del tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica en relación a los tratamientos antisecretores "clásicos". Por otra parte, diversos estudios han demostrado que la inflamación producida por *H. pylori* en la mucosa gástrica contribuye al desarrollo del adenocarcinoma gástrico; habiéndose relacionado también esta infección con el linfoma gástrico tipo MALT de bajo grado. La participación de este microorganismo en otras enfermedades digestivas como la dispepsia no ulcerosa, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el papel que *H. pylori* podría jugar como factor protector o favorecedor de las lesiones gástricas producidas por los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) continúan siendo actualmente temas de gran controversia.

Durante los últimos años se ha relacionado esta infección con otras enfermedades digestivas extraintestinales, así como con enfermedades extradigestivas, como son fundamentalmente la cardiopatía isquémica, ciertas enfermedades dermatológicas, enfermedades endocrinas y enfermedades inmunológicas, entre otras (Tabla 1). La posible participación de *H. pylori* en estas enfermedades no deja de ser un campo de investigación tremendamente atractivo y fascinante, que podría conducir a unas implicaciones verdaderamente revolucionarias en su manejo terapéutico en el caso de que se demuestre su participación.

Enfermedades vasculares y *H. pylori*

De entre todas las posibles manifestaciones extradigestivas de la infección por *H. pylori* éste ha sido probablemente el grupo de enfermedades más estudiado.

ENFERMEDAD ISQUÉMICA CORONARIA

Desde hace años se ha venido investigando la posible participación de agentes infecciosos (responsables de infecciones de tipo crónico) en la enfermedad isquémica coronaria (EIC), habiéndose involucrado en este proceso tanto a agentes virales como bacterianos (citomegalovirus, herpesvirus, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, infecciones dentales, etc). Estos estudios provocaron que se especulase la posible participación de *H. pylori* -infección también de carácter crónico- en la EIC.

Mendall *et al.* en 1994 fueron los primeros en describir la existencia de una alta seroprevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con cardiopatía isquémica. Este estudio inicial causó un gran impacto en la comunidad científica, lo que originó que se iniciasen numerosas investigaciones en esa misma línea de trabajo. Desde entonces, se han publicado en la literatura numerosos estudios epidemiológicos retrospectivos, y la mayoría de los resultados -aunque muy dispares

Tabla 1.- Enfermedades extradigestivas relacionadas con la infección por *H. pylori*.

- **Enfermedades vasculares**
 - Enfermedad isquémica coronaria
 - Accidente cerebro vascular
 - Fenómeno de Raynaud
 - Migraña
- **Enfermedades dermatológicas**
 - Urticaria crónica
 - Rosácea
 - Alopecia areata
 - Dermatitis atópica
 - Púrpura de Schönlein-Henoch
 - Síndrome de Sweet
- **Enfermedades autoinmunes**
 - Tiroiditis autoinmune
 - Síndrome de Sjögren
 - Artritis reumatoide
 - Púrpura trombocitopénica idiopática
- **Otras enfermedades extradigestivas**
 - Diabetes mellitus
 - Encefalopatía hepática
 - Anemia ferropénica idiopática
 - Retraso del crecimiento en niños
 - Muerte súbita del lactante

de unos a otros estudios- atribuyen riesgos relativos por encima de 1 para los pacientes infectados por *H. pylori*. Sin embargo, estos estudios presentan una serie de limitaciones metodológicas que han de ser tenidas en consideración en su análisis. Más recientemente han sido publicados en la literatura estudios epidemiológicos de tipo prospectivo, metodológicamente mejor planteados que los anteriores, y en ninguno de ellos se observan diferencias estadísticamente significativas entre la prevalencia de *H. pylori* en el grupo con EIC y el grupo control.

Desde el punto de vista fisiopatológico se han realizado varios estudios *in vitro* y en animales de investigación tratando de identificar el posible mecanismo patogénico a través del cual *H. pylori* pudiera estar relacionado con la EIC. *H. pylori* podría actuar a distancia -desde la infección crónica que produce durante décadas en la mucosa gástrica- sobre las paredes de las arterias coronarias mediante la activación de una respuesta crónica inflamatoria sistémica. En este sentido *H. pylori* comparte una propiedad muy importante con otros microorganismos involucrados con la EIC (*Chlamydia pneumoniae*, infecciones dentales); ser una bacteria gram-negativa y por tanto con lipopolisacáridos de membrana externa capaces de "disparar" una cascada inflamatoria en el huésped colonizado. Además, se ha demostrado en estudios *in vitro* que *H. pylori* es capaz de producir el denominado factor *paf-aceter* (potente mediador de la reacción inflamatoria a través de la inducción de la quimiotaxis y el aumento de la permeabilidad vascular en la microcirculación); en estudios *in vitro* e *in vivo* realizados en animales de experimentación se ha observado que extractos de *H. pylori* promueven la adhesión de los leucocitos polimorfonucleares a las células endoteliales y, además, se ha observado que *H.*

pylori promueve el aumento de las concentraciones séricas de reactantes de fase aguda (proteína C-reactiva, fibrinógeno y leucocitos), del factor de necrosis tumoral- α (FNT- α) y de diversas citoquinas. Sin embargo, no se descarta que el propio microorganismo pudiera actuar *in situ* sobre el endotelio vascular dañando la pared directamente o mediante una respuesta inflamatoria local, desencadenando el proceso de aterogénesis vascular. Recientemente, y a favor de esta acción directa del microorganismo, se ha detectado mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) DNA de *H. pylori* en placas de ateroma de arterias coronarias y en aorta.

Por otra parte, diversos estudios no han observado ninguna relación entre la infección por *H. pylori* y los llamados factores de riesgo "clásicos" de la EIC (hipertensión arterial, hiperlipemia, etc).

Hasta el momento carecemos de estudios de intervención en los que se pudiese demostrar un posible efecto beneficioso de la erradicación de *H. pylori* en el desarrollo de la EIC. Se sabe que algunos están en fase de realización, pero habrá que esperar todavía algunos años para conocer sus resultados.

FENÓMENO DE RAYNAUD

El fenómeno de Raynaud primario es un trastorno vascular funcional caracterizado por episodios intermitentes de vasoespasmo de las arteriolas distales de las extremidades (generalmente en las manos), que afecta fundamentalmente al sexo femenino y que suele desencadenarse con la exposición al frío o tras situaciones de presión emocional. La infección por *H. pylori* también se ha relacionado con este fenómeno, encontrándose en diversos estudios una elevada prevalencia de la infección en estos enfermos.

Se ha sugerido que la liberación de citoquinas, prostaglandinas, leucotrienos y de otras sustancias vasoactivas que pueden actuar a nivel de la circulación vascular periférica podría ser el mecanismo patogénico que explicase esta asociación. Sin embargo, esto no ha sido demostrado. Son aún anecdóticos los estudios que han investigado el efecto de la erradicación de *H. pylori* en personas con fenómeno de Raynaud.

MIGRAÑA

Es conocida la teoría vascular en la patogenia de la migraña. Esta teoría ha desencadenado la búsqueda de una posible relación de esta enfermedad con la infección por *H. pylori*. Los escasos estudios epidemiológicos realizados ofrecen prevalencias de la infección muy similares a las de la población general. No disponemos de resultados convincentes del efecto de la erradicación de este microorganismo en la curación de esta enfermedad.

Carlos Martín de Argila es Doctor en Medicina y Cirugía, con Premio Extraordinario de Doctorado y Especialista en Aparato Digestivo. En la actualidad tiene el cargo de Médico Adjunto del Servicio de Gastroenterología del Hospital "Ramón y Cajal" de Madrid. Es autor y editor de varios libros de la especialidad de Aparato Digestivo, y autor de más de 100 publicaciones en revistas nacionales y extranjeras, y de más de 150 comunicaciones en congresos nacionales y extranjeros.

Sus líneas actuales de investigación son la infección por *Helicobacter pylori*, la enfermedad ulcerosa péptica y la secreción gástrica.



Enfermedades dermatológicas y *H. pylori*

Son probablemente el segundo grupo de enfermedades en las que más se ha estudiado una posible asociación con la infección por *H. pylori*.

URTICARIA CRÓNICA

La urticaria crónica es una enfermedad dermatológica caracterizada por la aparición recidivante de habones en la piel durante al menos 3 meses, sin que se pueda identificar el alérgeno que a través de la degranulación de los mastocitos es el responsable del cuadro. Se piensa que ciertos inmunocomplejos circulantes pueden ser los desencadenantes de la urticaria crónica y en este sentido algunos investigadores han considerado la posibilidad de que *H. pylori* pudiera ser el origen de estos complejos.

Las prevalencias de la infección por *H. pylori* en pacientes con urticaria crónica observadas en los distintos estudios publicados son muy dispares, oscilando entre un 34% y un 80%, si bien la mayoría ofrece prevalencias menores del 60%.

Desde el punto de vista patogénico se ha postulado que la infección por *H. pylori* sería responsable de un aumento en la permeabilidad vascular gástrica, lo cual provocaría que la persona infectada estuviese expuesta a un mayor número de alérgenos alimentarios. También es posible que la estimulación inmunológica desencadenada por la infección crónica por *H. pylori* provoque, mediante la liberación de mediadores de la inflamación, una hipersensibilidad vascular dérmica inespecífica frente a un elevado número de alérgenos, fruto de un aumento de la permeabilidad vascular.

Al contrario de lo que sucede con otras enfermedades que se han tratado de relacionar con la infección por *H. pylori*, en el grupo de las enfermedades dermatológicas se han realizado diversos estudios de intervención estudiando el efecto que la erradicación tiene sobre estas patologías. En el caso de la urticaria crónica se han llevado a cabo varios trabajos en este sentido, con resultados prometedores en algunos casos, variando la proporción de curación completa de la enfermedad o mejoría importante entre el 13% y el 100%. Sin embargo, todos estos estudios carecen de grupo control, no están aleatorizados y no son ciegos.

ROSÁCEA

La rosácea es una enfermedad dermatológica inflamatoria, de carácter crónico y de etiología desconocida, caracterizada por la presencia de pápulas, pústulas, eritema y telangiectasias de localización fundamentalmente facial.

Esta enfermedad dermatológica se la ha relacionado a menudo con la presencia de hipoclorhidria gástrica, gastritis y trastornos a nivel de la

mucosa intestinal del yeyuno. Se ha visto que, de modo similar a la enfermedad péptica ulcerosa, tiene un curso estacional. Pero además, se han ensayado con éxito tratamientos que emplean antibióticos, especialmente metronidazol y tetraciclina. Todos estos hechos han propiciado el que se haya considerado la posible relación etiológica de la infección por *H. pylori* con esta enfermedad dermatológica.

Los primeros estudios epidemiológicos que estudiaron esta posible asociación encontraron altas cifras de prevalencias de la infección por *H. pylori* (>80%) en pacientes con rosácea. Sin embargo, estudios más recientes y metodológicamente más correctos no han permitido observar diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con rosácea y sus correspondientes controles.

Son muy escasos los estudios de intervención erradicando *H. pylori* en enfermos con rosácea y los resultados son contradictorios.

Enfermedades autoinmunes y *H. pylori*:

TIROTIDITIS AUTOINMUNE

Tradicionalmente se ha barajado diversas infecciones (tanto víricas como bacterianas) como posibles etiologías de la tiroiditis autoinmune. Se han descrito seroprevalencias altas de la infección por *H. pylori* en pacientes con tiroiditis autoinmune en relación a grupos control.

Desde el punto de vista etiopatogénico, se ha visto que los pacientes infectados por *H. pylori* poseen títulos más elevados de anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina, existiendo además un incremento de tipo lineal entre los títulos de anticuerpos anti-*H. pylori* y los títulos de anticuerpos antimicrosomales. Estos datos hacen pensar que *H. pylori* puede ser responsable de provocar en estos pacientes una respuesta cruzada de tipo autoinmune frente al tejido tiroideo.

No se han publicado hasta el momento estudios de intervención terapéutica erradicando el microorganismo en estos pacientes.

SÍNDROME DE SJÖGREN

El síndrome de Sjögren, caracterizado clínicamente por la presencia de xeroftalmia y xerostomía e histológicamente por la afectación de las glándulas exocrinas, con una infiltración plasmolinfocitaria que conduce a una destrucción y a la progresiva disminución de sus secreciones, se ha relacionado epidemiológicamente con la infección por *H. pylori*. En algunos estudios epidemiológicos se han encontrado tasas de prevalencia de esta infección más elevadas que la de los grupos controles. Sin embargo, estos datos no se han corro-

borado en investigaciones posteriores. La base etiopatogénica que pudiese explicar la asociación de la infección por *H. pylori* con este síndrome no es conocida. No disponemos de pruebas evidentes del beneficio de la erradicación en estos pacientes.

Se ha tratado de relacionar la infección por *H. pylori* con otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide y la púrpura trombocitopénica idiopática, pero los datos disponibles en la actualidad no son concluyentes.

Otras enfermedades extradigestivas y *H. pylori*

Se han realizado diversos estudios tratando de investigar la existencia de una posible asociación entre la diabetes mellitus y la infección por *H. pylori*. Epidemiológicamente la prevalencia es baja en estos pacientes y aunque desde el punto de vista fisiopatológico se han descrito niveles más elevados de los títulos de anticuerpos anti-células parietales y anti-células de los islotes de Langerhans en los pacientes diabéticos infectados por *H. pylori* que en los no infectados, los escasísimos estudios de intervención que disponemos en la literatura no han observado que la erradicación de *H. pylori* influyera sobre el control de la diabetes y los requerimientos de insulina.

Recientemente han sido publicados en la literatura varios casos aislados, la mayoría en población pediátrica o en adultos jóvenes, en los que se describe una posible asociación de la infección por *H. pylori* con la anemia ferropénica. En estudios epidemiológicos más amplios los resultados son contradictorios. La infección por este microorganismo podría ser la responsable de pérdidas de hierro a través del tracto gastrointestinal como consecuencia de erosiones en la mucosa gástrica por la gastritis asociada a la infección. Por otro lado, *H. pylori* podría interferir en la absorción intestinal del hierro y podría incrementar las necesidades de hierro en las personas infectadas. Se han descrito casos aislados de mejoría de anemias ferropénicas de larga evolución en personas infectadas por *H. pylori* tras la erradicación del microorganismo; sin embargo, no existen hasta el momento series amplias de tratamientos en este sentido.

Ha sido también descrita la asociación de la infección por *H. pylori* y el retraso en el crecimiento en niños. Los distintos estudios epidemiológicos que han investigado esta posible asociación muestran datos contradictorios y probablemente

sean el nivel socioeconómico y los determinantes genéticos, más que la infección por *H. pylori*, los responsables de los hallazgos positivos en ese sentido.

Por último, también se ha relacionado a *H. pylori* con el síndrome de la muerte súbita del lactante. No existen tampoco hasta el momento datos fehacientes que apoyen esta asociación.

En resumen, hasta el momento tan sólo podemos hablar de indicios de asociación entre la infección por *H. pylori* y ciertas enfermedades extradigestivas. La EIC, la rosácea y la urticaria han sido las enfermedades más estudiadas. Son necesarios más estudios correctamente diseñados para poder llegar a determinar si realmente existe una asociación de la infección por *H. pylori* con las distintas enfermedades a las que se ha involucrado. En cualquier caso, es hoy por hoy clara y determinante (a la vista de los datos que disponemos) la no indicación de realización de terapias erradicadoras en enfermos con estas enfermedades por el hecho de estar infectados por *H. pylori*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: Is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-436.
2. Danesh J, Peto R. Risk Factors for coronary heart disease and infection with *Helicobacter pylori*: Meta-analysis of 18 studies. *BMJ* 1998; 316: 1130-1132.
3. Gabarrini A, Massari I, Serrichio M, Tondi P, Sanz Torre E, De Luca A, et al. (1997) *Helicobacter pylori* and Raynaud phenomenon. *Gastroenterol. Int.* 10 (Supl.1): 18-19.
4. Di Campli C, Gasbarrini A, Nucera E, Franceschi F, Ojetti V, Sanz Torre E, et al. (1998) Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig. Dis. Sci.* 43: 1226-1229.
5. Tosti A, Pretolani S, Figura N, Polini M, Cameli N, Cariani G, et al. (1999) *Helicobacter pylori* and skin diseases. *Gastroenterol. Int.* 1997; 10 (Supl.1): 37-39.
6. Howden CW. (1999) No evidence for an association between *H. pylori* and idiopathic chronic urticaria. *Dig. Dis. Sci.* 44: 485-486.
7. Martín de Argila C, Boixeda D. (2000) Manifestaciones extradigestivas de la infección por *Helicobacter pylori*. *Ciencia o ficción. Med Clin (Barc)* 114: 308-317.
8. Martín de Argila C, Boixeda D. (2001) Enfermedades extradigestivas relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*. En: Boixeda D, Martín de Argila C (Eds) *Infección por Helicobacter pylori ¿Más allá del límite?* Prous Science SA. Barcelona. pp 297-314.