
Infección por *Helicobacter pylori* y patología extradigestiva ***Infection by Helicobacter pylori and extradigestive pathology***

P. Hergueta¹, J.M. Rojo², P. Gancedo¹, J.M. Herrerías¹

RESUMEN

La infección por *Helicobacter pylori* ha sido relacionada con una serie de patología extradigestiva. Su relación con la cardiopatía isquémica viene determinada, fundamentalmente por estudios epidemiológicos que las relacionan. A partir de estos estudios han surgido una serie de hipótesis etiopatogénicas, que no se han confirmado y que incluso presenta resultados contradictorios. Realizamos una revisión del estado actual de esta posible asociación y planteamos la realización de un estudio que nos permita aportar alguna luz sobre este tema.

En cuanto a la asociación de la infección por *H pylori* con enfermedades dermatológicas como rosácea o urticaria crónica, no sólo se relacionan de forma epidemiológica, sino que la erradicación de la bacteria condiciona una mejoría evidente de estas enfermedades.

Nosotros hemos estudiado 63 pacientes con rosácea con infección por *H pylori*. De los pacientes erradicados se ha comprobado una mejoría clínica entre las 6 y 12 semanas en un 76% de los pacientes, constatándose que esta mejoría no se objetivó en el grupo control, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Con urticaria crónica, se incluyeron para estudio digestivo y erradicación de *H pylori* a 21 pacientes y 18 quedaron como grupo control. De los pacientes erradicados mejoraron a partir de la cuarta semana el 86% de los mismos, no encontrando mejoría ninguno de los del grupo control.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*. Enfermedad coronaria. Rosácea. Urticaria crónica.

ABSTRACT

Infection by *Helicobacter pylori* has been related with a series of extradigestive pathologies. Its relation with ischaemic cardiopathy is fundamentally determined by epidemiological studies that relate them. Based on these studies a series of etiopathogenic hypotheses have arisen, which have not been confirmed and that even show contradictory results. We make a review of the present state of this possible association and we propose that a study be undertaken that will enable us to throw some light on this question.

With respect to the association of *H pylori* with dermatological diseases, such as rosacea and chronic urticaria, not only are they related in an epidemiological manner, but the eradication of the bacteria conditions an evident improvement of the other diseases.

We have studied 63 rosacea patients with *H pylori* infection. Amongst the eradicated patients, a clinical improvement in 76% of the patients was found between 6 and 12 weeks; it was recorded that this improvement was not objectified in the control group, with the differences being statistically significant.

With chronic urticaria, 21 patients were included for digestive study and eradication of *H pylori* and 18 were left as the control group. 86% of the eradicated patients improved after the fourth week, while no improvement was found with the control group.

Key words: *Helicobacter pylori*. Heart disease. Rosacea. Chronic urticaria.

ANALES Sis San Navarra 1998, 21 (Supl. 2): 61-65.

1. Hospital Universitario Virgen Macarena.
2. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla.

Correspondencia:
Pedro Hergueta
Avenida Dr. Fedriani s/n
41071 Sevilla
Tfno.: 954 557458
Fax: 954 557459

INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* Y PATOLOGÍA EXTRADIGESTIVA

En la actualidad, se ha demostrado claramente, la relación etiopatogénica entre la infección por *H pylori* y diversas patologías digestivas (Tabla 1). La infección representa un factor etiológico fundamental en la gastritis crónica y la enfermedad ulcerosa, avalados por innumerables estudios publicados desde que se identificó esta bacteria en 1982¹. Asimismo, cada vez son más numerosos los datos que sugieren que la infección por *H pylori* puede jugar un papel etiológico importante en el desarrollo de ciertas neoplasias, como determinados tipos de adenocarcinoma gástrico y del linfoma MALT² (linfoma T asociado a mucosas).

Tabla 1. Patología digestiva asociada a *H pylori*.

Gastritis crónica
Úlcera péptica
Linfomas MALT
Adenocarcinoma gástrico

La asociación a otras entidades, como la dispepsia no ulcerosa, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, o la gastropatía por AINE's es muy controvertida. Existe en la literatura gran cantidad de trabajos publicados, pero generalmente discordantes y con resultados a veces contradictorios. Esta gran cantidad de información con resultados dispares hace que exista en la actualidad cierta confusión sobre el papel de la infección por *H pylori* en estos tipos de enfermedades digestivas.

También se ha relacionado la infección por *H pylori* con una serie de patologías extradigestiva. En la actualidad se dispone aún de pocos datos y estudios, por lo que todavía existen dudas sobre el posible papel etiopatogénico que pueda tener *H pylori* en estas enfermedades. Fundamentalmente las patologías extradigestivas que más se han estudiado y relacionado con *H pylori* son enfermedades dermatológicas como rosácea y urticaria crónica y la cardiopatía isquémica. En nuestro hospital hemos querido investigar en este campo y nos hemos

planteados dos estudios uno en relación con rosácea y urticaria crónica de los que ya disponemos de algunos resultados y otro que está en marcha sobre cardiopatía isquémica, de la que todavía no disponemos de resultados, pero que comentaremos el estado actual del proyecto.

HELICOBACTER PYLORI Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Partículas virales y bacterias han sido sospechosas durante largo tiempo, de jugar un cierto papel, directo o indirecto, en la formación de las placas de ateroma. Todo ello, condujo a la realización de numerosos estudios, con la finalidad de intentar demostrar la implicación de microorganismos, en la patogénesis de la enfermedad isquémica coronaria. De esta manera, se descubrió que el herpesvirus responsable de la enfermedad de Marek en los pollos, causaba lesiones arterioscleróticas en las arterias de estos animales³; asimismo se detectó *in vivo* la existencia de citomegalovirus en lesiones ateromatosas, virus que además, está íntimamente relacionado con un síndrome vascular posttrasplante cardíaco, similar a la arteriosclerosis⁴. Los virus del Herpes simple, tipo I y II, se han encontrado en el músculo liso aórtico y son capaces de producir *in vitro* cambios en las fibras musculares del vaso similares a los que ocurren al comienzo de la ateromatosis⁵. Pero, no sólo se han relacionado partículas virales, sino que también bacterias como *Chlamydia pneumoniae* y *H pylori*, podrían estar implicadas en fenómenos arterioscleróticos. Estudios recientes así lo muestran y no sólo parece existir una unión seroepidemiológica fuerte, sino que se ha constatado la presencia de estos patógenos en lesiones arterioscleróticas de arterias del adulto⁶. Las infecciones bacterianas en general, son responsables de cambios en el metabolismo lipídico, en el metabolismo de proteínas de fase aguda e incluso pueden generar actividad procoagulante, influyendo todo ello en el daño a la pared vascular.

Centrándonos en el *H pylori*, esta bacteria Gram negativa, responsable de una infección crónica de la mucosa gástrica, usualmente adquirida en la infancia, tam-

bién se ha relacionado con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria en el adulto. Su vínculo con la cardiopatía isquémica, es objeto de debate actual. Son numerosos los estudios realizados con la finalidad de intentar demostrar una relación causa-efecto entre la infección por *H pylori* y la enfermedad isquémica coronaria. Si ésta se llega a demostrar, estaríamos ante un gran avance médico porque la infección puede ser erradicada con un simple tratamiento antibiótico, que además presenta una muy baja tasa de reinfección.

Aunque son muchos los estudios realizados, sobre todo los que analizan la relación sero-epidemiológica entre la infección por *H pylori* y enfermedad coronaria, fueron Mendall y col.⁷, en el año 1994 los primeros que publican un estudio en el que demuestran que pacientes con una patología isquémica cardíaca presentaban un título serológico de anticuerpos frente a *H pylori* mayor que los sujetos controles. Esta asociación fue estadísticamente significativa incluso después de la aplicación de un test estadístico de regresión múltiple para evitar factores de confusión. Posteriormente, en 1995, se publica un nuevo estudio realizado por Patel⁸ en el que vuelven a encontrar que aquellos sujetos con una enfermedad coronaria presentaban unos datos serológicos a favor de la asociación *H pylori*-cardiopatía isquémica. Asimismo, sugieren que esta asociación podría ser explicada por los efectos a largo plazo del proceso inflamatorio, que incluye un incremento en los niveles plasmáticos de fibrinógeno, proteína C reactiva, ácido siálico y otras proteínas de fase aguda. De este modo, Mendall y col.⁹ en 1996, demuestran un incremento en los niveles de proteína C reactiva en los infectados por *H pylori* así como en sujetos que presentaban factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, lo cual sugiere una fuerte asociación entre la concentración de proteína C reactiva y enfermedad coronaria.

Patel y col. en junio de 1994, comunican en un artículo la existencia de un incremento de los niveles de fibrinógeno durante la infección por *H pylori*; encuentran que los sujetos seropositivos para *H pylori* y *Chlamydia pneumoniae* presentaban unos niveles séricos de fibrinógeno mayores que los sujetos seronegativos¹⁰. Miragliot-

ta, en septiembre de ese mismo año, comenta esta circunstancia y recuerda un artículo publicado por ellos en 1989, en el que demuestra que las biopsias gástricas infectadas por *H pylori* podían coagular la sangre por estimulación de las células mononucleares¹¹. En 1996, Niemela correlaciona los niveles séricos de lípidos con presentar una infección por *H pylori* y padecer una enfermedad coronaria, encontrando que los pacientes infectados tenían unos niveles séricos de triglicéridos más altos que los pacientes no infectados, y que podía ser esta la vía por la que esta bacteria incrementara el riesgo de cardiopatía isquémica¹².

En España, el grupo de Martín de Argila y Boixeda, se han interesado por este tema y encuentran que la seroprevalencia de la infección por *H pylori* en pacientes con enfermedad coronaria establecida es del 84,1%, comparada con el 58,8%, de los sujetos controles. Ninguno de estos dos grupos tenía historia previa de patología digestiva¹³.

Se ha descrito una posible relación entre la biodisponibilidad de los folatos y la cardiopatía isquémica en pacientes con infección por *H pylori*. La gastritis y la alteración del pH, inducida por la infección por *H pylori*, producirían una disminución de la absorción de los folatos. La disminución de los niveles folatos produce una disminución de la actividad de la metionina sintetasa, que hace que se produzca un aumento de los niveles de homocisteína en sangre, que son tóxicos para las células endoteliales, promoviendo la aterosclerosis¹⁴.

Nuestro grupo, esta desarrollando un proyecto en el que intentamos demostrar la presencia de *H pylori* en las placas de ateroma en pacientes con cardiopatía isquémica. Para ello vamos a determinar mediante PCR la presencia de *H pylori* en muestras de la raíz aórtica. Lo estudiaremos en dos grupos de pacientes, que van a ser sometidos a cirugía cardíaca. Un grupo, en que se interviene de revascularización por cardiopatía isquémica, en el que supuestamente encontraríamos mayor presencia de *H pylori*, que en otro grupo en se realiza cirugía de sustitución valvular.

HELICOBACTER PYLORI Y ROSÁCEA

La rosácea es una dermatitis crónica y progresiva de la región facial, caracterizada por episodios repetidos de sofoco, telangiectasias y eritema persistente, con fase de inflamación en la que aparecen pápulas y pústulas. Es más frecuente en hombres que en mujeres y la edad de comienzo suele ser en la tercera década de la vida. La etiología y patogenia no son conocidas en su totalidad, pero existen una serie de factores relacionados con la enfermedad (Tabla 2).

Tabla 2. Factores implicados en la etiología de la rosácea.

Genéticos
Factores vasculares
Mediadores farmacológicos
Factores psicológicos
Alteraciones digestivas
Factores ambientales
Alteraciones de tipo inmunológico
Infecciones y parasitosis
<i>Demodex folliculorum</i>
<i>H pylori</i>

Además existen una serie de factores desencadenantes de esta enfermedad y que pueden desempeñar cierto papel, y que podemos apreciar en la tabla 3.

Tabla 3. Factores desencadenantes de la rosácea.

Migraña
Dermatitis seborreica
Alcoholismo
Tabaquismo
Tratamiento con esteroides

Considerando la diferente valoración de los posibles factores etiológicos conocidos, es evidente que no existe acuerdo, a la hora de proponer una interpretación de los mecanismos patogénicos implicados en la rosácea. Evidentemente no se conoce tampoco el posible papel etiopatogénico que puede representar la infección por *H pylori* en la rosácea. Lo que sí hay algunos

artículos, que han relacionado estas dos entidades y que la erradicación de la infección, parece que mejora la rosácea¹⁴.

Nosotros hemos estudiado 63 pacientes con rosácea. Todos ellos, con serología para *H pylori* positiva. Hemos seleccionado 37 para estudio digestivo y erradicación de *H pylori* y 26 pacientes controles en los que no se erradicó la infección. De los pacientes erradicados se ha comprobado una mejoría clínica entre las 6 y 12 semanas en un 76% de los pacientes con rosácea, constatándose que esta mejoría no se objetiva en el grupo control, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

HELICOBACTER PYLORI Y URTICARIA CRÓNICA

La urticaria es una afección cutánea o cutáneo-mucosa, de etiología desconocida y de larga evolución. Se caracteriza por lesiones pruriginosas, edematosas y eritemato-papulosa, que desaparece sin dejar rastro. Se trata de una entidad tremendamente heterogénea y que se ha relacionado con una gran cantidad de posible factores etiológicos. Se han publicado algunos trabajos que relacionan la infección por *H pylori*, como posible factor etiopatogénico de la urticaria crónica¹⁵.

Nuestro grupo ha estudiado 39 pacientes con urticaria crónica, todos ellos con serología de *H pylori* positiva. Se incluyeron para estudio digestivo y erradicación de *H pylori* a 21 pacientes y 18 quedaron como grupo control. De los pacientes erradicados mejoraron a partir de la cuarta semana el 86 % de los mismos, no encontrando mejoría ninguno de los del grupo control.

Estos buenos resultados que hemos obtenido tanto en rosácea como en urticaria crónica, habrá que confirmarlo en estudios de seguimiento de estos pacientes. Estas dos enfermedades tienen una etiología desconocida, y la infección por *H pylori* puede jugar algún papel en estas patologías, por lo que de momento sólo podemos aconsejar y recomendar, que se debería de investigar y erradicar la infección en estos pacientes, para poder realizar estudios caso-control con gran número de enfermos y a largo plazo. En cuanto a la relación con

la cardiopatía isquémica ya hemos comentado los trabajos que la relacionan.

BIBLIOGRAFÍA

1. HERGUETA DELGADO P, GARCÍA MONTES JM. Papel de la infección por *Helicobacter pylori* en la úlcera péptica. Rev Esp Enferm Dig 1997; 20: 38-45.
2. HERGUETA DELGADO P, DELGADO BELLIDO JD, SÁENZ SOLÍS R, HERRERÍAS JM. *Helicobacter pylori* y neplasias gástricas. Rev Esp Enferm Dig 1998; 21; 34-41.
3. PATERSON J, COTTRAL GE. Experimental coronary sclerosis.III: Lymphomatosis as a cause of coronary sclerosis in chickens. Arch Pathol 1950; 49: 699.
4. McDONALD JL, RECTOR RS, BRAULIN EA, KUBO SH, OLIVARI MT. Association of coronary artery disease in cardiac transplant recipients with cytomegalovirus infection. Am J Cardiol 1989; 64: 359.
5. HAJJAR DP, POMERONZ KB, FALCONE DJ, WELGLER BB, GRANT AJ. Herpes simplex virus infection in human arterial cells. J Clin Invest 1987; 80: 1317-1321.
6. KUO C, SHOR A, CAMPBELL LA, FUKUSHI H, PATTON DL, GRAYSTON JT. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries. J Infect Dis 1993; 167: 841-849.
7. MENDALL MA, GOGGIN PM, MOLINEAUX N, LEVY J, TOOSY T, STRACHAN D et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. Br Heart J 1994; 71: 437-439.
8. PATEL P, MENDALL MA, CARRINGTON D, STRACHAN DP, LEATHAM E, MOLINEAUX N et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. Br Med J 1995; 311: 711-714.
9. MENDALL MA, PATEL P, BALLAM L, STRACHAN D, NORTHFIELD TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectorial study. Br Med J 1996; 312: 1061-1065.
10. PATEL P, CARRINGTON D, STRACHAN D, LEATHAM E, GOGGIN P, NORTHFIELD TC et al. Fibrinogen: a link between chronic infection and coronary heart disease. Lancet 1994; 343: 1634-1635.
11. MIRAGLIOTTA G, DEL PRETE R, MOSCA A. *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. Lancet 1994; 344: 751.
12. NIEMELA S, KARTTUNEN T, KORHONEN T, LAARA E, KARTTUNEN R, IKAHEIMO M et al. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentration?. Heart 1996; 75: 573-575.
13. MARTIN DE ARGILA C, BOIXEDA D, CANTÓN R, GIBBERT JP, FUERTES A. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in coronary heart disease. Lancet 1995; 346: 310.
14. KOLIBASOBA K, TOTHIBA I, BAUMGARTNER J, FILO V. Eradication of *Helicobacter pylori* as the only successful treatment in rosacea. Arch Dermatol 1996; 132: 1397.
15. TEBBE B, GEILEN CC, SCHULZKE JD, BOJARSKI C, RADENHAUSEN M, ORFANOS CE. *Helicobacter pylori* and chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 1996; 34: 685.