

Helicobacter pylori y enfermedades relacionadas

ENFERMEDADES NO DIGESTIVAS

EPIDEMIOLOGÍA pág. 251

PATOGENIA pág. 256

GASTRITIS Y ÚLCERA PÉPTICA pág. 262

DANIEL BOIXEDA
Y CARLOS MARTÍN
DE ARGILA

Servicio de Gastroenterología.
Hospital Ramón y Cajal.
Madrid, España.

Relación con enfermedades no digestivas

Puntos clave

La interacción entre *H. pylori*, la respuesta inmune y los factores ambientales, que actúan a su vez sobre la gastritis crónica asociada, condicionan que un 15-20% de los pacientes infectados presente enfermedades específicas (úlcera péptica, linfoma gástrico MALT o carcinoma gástrico).

La infección por *H. pylori* da lugar a un proceso inflamatorio que condiciona una respuesta inmunológica tanto local como sistémica, que puede ser la causante de las lesiones extraintestinales supuestamente asociadas a la infección.

La enfermedad vascular asociada a la infección por *H. pylori* puede estar relacionada con la lesión de la pared vascular inducida a distancia por la respuesta inflamatoria a la infección, la acción directa del microorganismo o a través de la estimulación de los factores de riesgo clásicos para la cardiopatía isquémica.

En algunos pacientes con urticaria crónica idiopática o rosácea, la erradicación de *H. pylori* puede inducir una mejoría total o parcial de las lesiones cutáneas de un forma estable en el tiempo.

Helicobacter pylori es una bacteria gramnegativa que tiene propiedades específicas que le permiten desplazarse fácilmente a través de la mucosidad gástrica, alcanzar la superficie de la mucosa del estómago y adherirse íntimamente a las células epiteliales. Produce un cuadro histológico que se caracteriza por un intenso infiltrado inflamatorio constituido por leucocitos polimorfonucleares, conocido como gastritis aguda. Un pequeño número de pacientes se cura al cabo de una semana, pero en la mayoría de casos evoluciona hacia la cronicidad, añadiéndose un infiltrado constituido por linfocitos y células plasmáticas, patrón histológico que se conoce como gastritis crónica activa¹.

Sobre esta gastritis crónica activa van a actuar una serie de factores (ambientales, tipo de cepa infectante, respuesta inmunitaria del huésped) que condicionan que este patrón histológico persista durante años sin una traducción clínica (lo más frecuente) o que, por el contrario, evolucione hacia la atrofia glandular y se desarrolle una gastritis crónica atrófica. La interacción de estos mismos factores va a condicionar la aparición de una serie de enfermedades específicas en un 15-20% de los pacientes infectados. En algunas de estas enfermedades, como en el caso de la úlcera péptica, del linfoma gástrico tipo MALT de bajo grado y el carcinoma gástrico, la asociación está completamente demostrada. Por el contrario, en otras, la mayoría de ellas extragástricas, aún no ha podido demostrarse esta asociación de una forma satisfactoria (tabla 1).

Lesiones dermatológicas

Rosácea

Es una lesión cutánea que se caracteriza por la aparición de telangiectasias malares, que pueden evolucionar a pápulas y/o pústulas y que se acompañan de edema facial e hiperplasia de las glándulas sebáceas, sin seborrea. Esta le-

sión es más frecuente en mujeres. Desde hace años, la rosácea se ha relacionado con la gastritis, la hipoclorhidria y anomalías de la mucosa duodenal. Esto, junto con el curso estacional de la enfermedad (a semejanza de la

Tabla 1. Enfermedades extraintestinales asociadas a la infección por *H. pylori*

Lesiones dermatológicas

Rosácea
Urticaria crónica
Alopecia areata
Dermatitis atópica
Púrpura de Schölein-Henoch
Psoriasis
Síndrome de Sweet

Lesiones vasculares

Cardiopatía isquémica
Cefaleas vasculares
Síndrome de Raynaud
Accidentes cerebrovasculares

Enfermedades autoinmunitarias

Enfermedad tiroidea autoinmune
Artritis reumatoide
Púrpura trombocitopénica idiopática
Síndrome de Sjögren

Enfermedades respiratorias

Bronquitis crónica
Tuberculosis pulmonar
Bronquiectasias
Asma bronquial
Cáncer de pulmón

Otras

Hepatopatía crónica (encefalopatía hepática)
Retraso en el crecimiento en niños
Anemia ferropénica idiopática
Muerte súbita del lactante
Diabetes mellitus

Lectura rápida



Las propiedades bacteriológicas de *H. pylori* permiten que éste se adhiera fácilmente al epitelio de la mucosa gástrica, dando lugar a un cuadro histológico conocido como gastritis crónica activa.

Solo un 15-20% de los pacientes infectados presenta una enfermedad específica asociada. Entre éstas, la asociación sólo está demostrada en la úlcera péptica de cualquier localización, el linfoma gástrico tipo MALT y el adenocarcinoma gástrico.

En ninguna de las lesiones extraintestinales propuestas se ha demostrado la asociación con *H. pylori* de una forma definitiva.

En la rosácea se han encontrado prevalencias de la infección por *H. pylori* superiores al 80% de los pacientes, concentraciones superiores a las encontradas en los grupos control.

Algunos estudios con un número escaso de pacientes han observado una mejoría en las lesiones cutáneas presentes en la rosácea tras la erradicación de *H. pylori*, mejoría que es más evidente en el tipo papulopustuloso de la rosácea.



úlceras duodenales) y la buena respuesta terapéutica al metronidazol, explica que se haya intentado relacionar con la infección por *H. pylori*. La prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes con rosácea difiere en las diversas series publicadas, de manera que mientras Powel et al² y Rébora et al³ observan tasas de infección del 95% y del 83,9%, respectivamente, y proponen que la erradicación de *H. pylori* podía revertir la lesión dermatológica, Schneider et al⁴, Sharma et al⁵ y Jones⁶, no han encontrado diferencias significativas entre los controles sanos y los pacientes afectados de rosácea.

Nosotros hemos observado una tasa de infección del 81% en 42 pacientes con rosácea a quienes se practicó una prueba del aliento con C¹³, frente a un 53% del grupo control, constituido por individuos sanos de su misma edad y sexo, con una diferencia estadísticamente significativa. La erradicación del microorganismo mejoró las lesiones dermatológicas en el 88,5% de los casos, mientras que ninguno de los no erradicados mejoró; la mejoría fue más frecuente en los pacientes con una rosácea papulopustulosa (69%) que en los que tenían una rosácea eritematosa (30%). Kolibásová⁷ y Utas et al⁸ han obtenido resultados similares en seguimientos de hasta 2 años.

Urticaria crónica

La urticaria crónica se caracteriza por la aparición transitoria y recurrente de abones pruriginosos, con una frecuencia diaria durante al menos 3 meses¹. Los síntomas clínicos están producidos por la liberación de histamina y otros mediadores vasoactivos, inducida por la unión de un alérgeno a un receptor específico de los mastocitos. En muchos casos, el alérgeno no puede detectarse; en estos casos se considera que la urticaria es idiopática.

En 1996, Tebbe et al⁹ estudiaron a 25 pacientes con urticaria crónica y detectaron una prevalencia de *H. pylori* del 68%. Ninguno de los pacientes tenía historia previa de molestias gastrointestinales y el cuadro dermatológico mejoró en el 100% de los pacientes en los que se logró erradicar *H. pylori* (77,8%). Posteriormente, Di Campli et al¹⁰ estudiaron a 42 pacientes con urticaria crónica de los cuales 23 estaban infectados por *H. pylori*, sin diferencias significativas en las características clínicas entre los pacientes infectados y los que no lo estaban. La erradicación (que se logró en el 88%), mejoró completamente los síntomas de la urticaria en el 81% de los enfermos y comportó una mejoría parcial en el 19% restante. Esta mejoría clínica se mantuvo durante el período de seguimiento. Por el contrario, en los pacientes en los que no se logró la eliminación de *H. pylori* no se observó ningún cambio en la sintomatología.

Nosotros estudiamos a 58 pacientes con urticaria crónica idiopática (62% mujeres), en los que la erradicación de *H. pylori* produjo una mejoría clínica en el 89,7% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 74,8-96,7), que se mantuvo durante el año de seguimiento. Estos datos confirman que, en al menos un grupo de pacientes con urticaria crónica de origen idiopático, esta entidad puede estar asociada a la infección por *H. pylori*. Estudios posteriores han demostrado proporciones de curación de entre el 13 y el 100%, si bien existen otros en los que no se demuestra mejoría^{9,11}. Aunque se desconoce el mecanismo de actuación, se considera que *H. pylori* produciría un aumento de la permeabilidad vascular gástrica, que provocaría que el huésped estuviese expuesto a un mayor número de alérgenos alimentarios¹². También podría actuar como "disparador" alérgico en la activación de los mastocitos a través de determinadas citotoxinas¹³.

Otras

Se han publicado descripciones aisladas que asocian la infección por *H. pylori* y otras enfermedades dermatológicas, como la alopecia areata, la dermatitis atópica, la púrpura de Schönlein-Henoch y el síndrome de Sweet¹⁴⁻¹⁶.

Lesiones vasculares

Cardiopatía isquémica

Los tradicionales factores de riesgo de la cardiopatía isquémica (tabaco, diabetes, hiperlipidemia, etc.) sólo explican el 10-75% de los casos; esto ha inducido a buscar nuevos factores, como la hipótesis inflamatoria, que data de principios de siglo. Varios estudios, tanto experimentales como clínicos, han sugerido que la inflamación y posiblemente las infecciones crónicas pueden tener un papel importante en la arteriosclerosis¹⁷⁻¹⁹. Estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto una asociación significativa entre la cardiopatía isquémica y varias enfermedades infecciosas (citomegalovirus, bronquitis crónicas, infecciones dentales o *Chlamydia pneumoniae*)²⁰. Esta última ha podido detectarse por proteína C reactiva (PCR) en las placas de ateroma y en el interior de los macrófagos.

Mendall et al²¹ comunicaron, en 1994, una alta prevalencia de la infección por *H. pylori* en este grupo de pacientes con cardiopatía isquémica en comparación con la población general (*odds ratio* [OR] = 2,15; IC del 95%, 1,07-4,29). Posteriormente se han publicado 18 estudios con resultados dispares, la mayoría con riesgos relativos por encima de 1 para los infectados, si bien hay que valorar los resultados con precaución, dado que en general no se tienen en consideración factores epidemiológicos importantes²².

Nosotros estudiamos a 112 pacientes con dolor precordial agudo secundario a infarto agudo de miocardio (IAM) o cardiopatía isquémica, mediante la prueba del aliento y serología para *H. pylori* (ELISA), sin historia digestiva previa. La prevalencia de la infección detectada por ELISA fue del 84,1%, y del 80,4% por la prueba del aliento, mientras que estos resultados fueron del 58,8 y el 62,7%, respectivamente, en el grupo control. Cuando combinamos ambas pruebas, el 93,7% de los pacientes con cardiopatía isquémica había tenido contacto con *H. pylori*. Danesh et al^{23,24} en un estudio caso-control con 1.122 pacientes con cardiopatía isquémica y controles ajustados por edad y sexo, encontraron que la afectación era 2 veces superior entre los infectados. Pascheri et al²⁵, en un estudio similar realizado con 88 pacientes en los que estudio la cepa infectante, encontraron una OR del 2,8 (IC del 95%, 1,3-7,4) para los infectados globalmente y del 3,8 (IC del 95%, 1,6-9,1) en los infectados por cepas CagA+. Este resultado está en consonancia con el obtenido por Patel et al²⁶ en 1995, en un estudio comparativo con la infección por *Chlamydia pneumoniae*, en el que se detectó una OR para la infección por *H. pylori* del 2,47 (IC del 95%, 1,38-4,43) y de un 5,01 (IC del 95%, 2,3-10,94) cuando la infección estaba producida por ambos microorganismos.

H. pylori posee liposacáridos en su membrana externa capaces de iniciar la cascada inflamatoria. Además, puede inducir la producción de factor activador plaquetario (PAF), potente estimulador de la reacción inflamatoria que puede inducir fenómenos de oclusión vascular²⁷. Además, *H. pylori* promueve el aumento en la concentración de algunos reactantes de fase aguda (PCR, fibrinógeno, etc.) del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y diversas citocinas inductoras del proceso inflamatorio, sin que se descarte una acción directa del microorganismo sobre el epitelio vascular. En este sentido, se ha aislado el ADN de la bacteria en placas de ateroma por técnicas de PCR. Por otra parte, este microorganismo puede incrementar los factores de riesgo clásicos, como alteraciones lipídicas en los infectados²⁸⁻³¹. En la actualidad es necesaria la realización de estudios más amplios, epidemiológicamente bien diseñados y de tipo de intervención para aclarar el posible papel de *H. pylori* en esta entidad.

Síndrome de Raynaud

El fenómeno de Raynaud es un signo exploratorio frecuente en la clínica diaria, caracterizado por vasospasmos de las arteriolas periféricas de las extremidades, que se presenta preferentemente en las mujeres jóvenes tras la

exposición al frío o a estímulos emocionales. Este signo clínico puede ser primario o puede asociarse a una serie de enfermedades fundamentalmente sistémicas del tejido conjuntivo, como la esclerodermia, artritis reumatoide o el lupus eritematoso, en cuyo caso se habla de enfermedad de Raynaud secundaria.

Gasbarrini et al³² han estudiado a 46 pacientes diagnosticados de síndrome de Raynaud primario, el 78% de los cuales estaba infectado por *H. pylori* según la técnica del aliento utilizando C¹³, y en los que una endoscopia demostró la presencia de una gastritis antral leve en el 47% de los casos, una gastritis moderada en el 45% y una gastritis grave en el 8% restante. En el 86% de los pacientes infectados, la cepa responsable era Cag-A+. La erradicación se logró en el 83% de los pacientes, y en un 17% de los pacientes se acompañó de una remisión completa del fenómeno de Raynaud, mientras que en otro 60% sólo se produjo una disminución de la frecuencia y de la intensidad de los brotes. Por el contrario, en los pacientes en los que no se logró la erradicación y en los que no tenían *H. pylori* no se produjo mejoría alguna de la sintomatología.

Isquemia cerebrovascular

Existen pocos estudios sobre la relación entre la infección por *H. pylori* y los accidentes cerebrovasculares³³, aunque se ha observado una mayor prevalencia de la infección en esta entidad. Sin embargo, no existen estudios epidemiológicos amplios, prospectivos y bien diseñados que investiguen esta asociación. Markus et al³⁴ estudiaron a un grupo de 238 pacientes con el diagnóstico de accidente cerebrovascular, y lo compararon con un grupo de 119 controles sanos. La prevalencia global de la infección fue del 58,8%, frente a un 44,5% del grupo control ($p < 0,01$), lo que representa una OR del 1,78 (IC del 95%, 1,14-2,77).

Los mecanismos patogénicos serían los mismos que para la enfermedad isquémica coronaria.

Cefaleas vasculares

Es una asociación poco estudiada. Gasbarrini et al³⁵ analizaron a 225 pacientes diagnosticados de cefalea vascular, en los que se detectó la presencia de *H. pylori* en el 48% de los casos. Tras la erradicación con triple terapia (omeprazol, claritromicina y amoxicilina), el 25% de los pacientes a quienes se erradicó tuvo una remisión total de sus síntomas, mientras que el 75% restante, mejoró parcialmente y disminuyó la frecuencia e intensidad de los episodios de cefaleas. Por el contrario, en el grupo de pacientes no infectados y en aquellos en los que no se logró la erradicación, no se produjo mejoría. Las prevalencias de la infección en

Lectura rápida



La erradicación de *H. pylori* es capaz de inducir una mejoría estable, total o parcial, de las lesiones cutáneas asociadas, en los pacientes con urticaria crónica idiopática infectados por esta bacteria.

H. pylori actúa como un potente activador de los mastocitos a través de determinadas citocinas. Esta propiedad puede ser un mecanismo de actuación del microorganismo en la urticaria crónica idiopática.

Los pacientes infectados por *H. pylori* tienen un riesgo de aproximadamente 2-2,5 veces superior a los no infectados, de presentar una cardiopatía isquémica.

La asociación de las infecciones por *H. pylori* y *Chlamydia pneumoniae* supone un riesgo 5 veces superior para presentar una cardiopatía isquémica que entre los pacientes no infectados y, a su vez, es el doble del riesgo que tienen los pacientes infectados por sólo una de estas bacterias.

Son escasos los trabajos que relacionan el síndrome de Raynaud o las cefaleas vasculares con la infección por *H. pylori*.



Lectura rápida



Algunas publicaciones han relacionado la infección por *H. pylori* específicamente con la isquemia vascular de tipo trombótico, pero no con la isquemia secundaria a embolia cardíaca.

Se ha relacionado la enfermedad autoinmune tiroidea con la infección por *H. pylori*, fundamentalmente teniendo en cuenta datos de prevalencia de la infección.

La erradicación de *H. pylori* puede disminuir las concentraciones de amonio en los pacientes con una hepatopatía crónica avanzada, y puede mejorar, asimismo, el grado de encefalopatía hepática en estos pacientes.

La mayoría de las asociaciones propuestas entre determinadas enfermedades neumológicas y la infección por *H. pylori* se basan en estudios de prevalencia mal diseñados y con un número escaso de pacientes.

H. pylori libera una serie de sustancias (factor activador de las plaquetas, proteína activadora de los neutrófilos, liposacáridos, citocinas, lípidos bioactivos, etc.), capaces de estimular a los macrófagos e inducir una respuesta inflamatoria local o a distancia, así como una respuesta inmunológica por parte del huésped.



esta enfermedad son similares a las de la población general.

Enfermedad autoinmune

Enfermedad tiroidea autoinmune

Se sabe que hay una relación etiológica entre determinadas enfermedades tiroideas y algunas infecciones. Así, la infección rubeólica congénita se ha relacionado con múltiples enfermedades endocrinas (diabetes mellitus, deficiencia de hormona del crecimiento, enfermedad de Addison o disfunciones tiroideas). Las infecciones pueden ser el agente que dispare la pérdida de tolerancia a los antígenos tiroideos en la enfermedad de Graves. Son escasos los estudios que han analizado la prevalencia de *H. pylori* en la patología tiroidea. Cammarota et al³⁶ en 1996, no hallaron diferencias significativas en la prevalencia de la infección entre los pacientes con patología tiroidea (53%) y el grupo control (53%). Figura et al³⁷ demostraron, en 1997, una prevalencia superior en los pacientes con patología tiroidea autoinmune (68,7%) frente al grupo control (48,4%).

De Luis et al³⁸ estudiaron a 59 pacientes con patología tiroidea autoinmune (tiroiditis autoinmune atrófica, tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves), utilizando como grupo control a 31 pacientes diagnosticados de otras enfermedades endocrinas (enfermedad de Addison y bocio multinodular no tóxico). El 69,9% de los pacientes con patología tiroidea autoinmune estaba infectado por *H. pylori*, detectado mediante prueba del aliento con C¹³, frente al 41,9% del grupo control ($p < 0,05$), alcanzándose el 85,7% en los pacientes con tiroiditis autoinmune atrófica.

Encefalopatía hepática

La actividad de la ureasa producida por *H. pylori* hace que este microorganismo sea capaz de desdoblar la urea presente en la cavidad gástrica para producir amonio. Este ión ha sido implicado como un posible factor etiopatogénico en el desarrollo de la encefalopatía hepática, de ahí que se haya intentado relacionar la infección por *H. pylori* con la encefalopatía hepática; no obstante, son pocos los trabajos publicados.

Se ha demostrado, en un grupo de pacientes con hepatopatía crónica sin encefalopatía, que los que eran portadores de la infección por *H. pylori* tenían concentraciones de amonio sérico superiores a las de los no infectados³⁹. Quero et al⁴⁰, también en 1995, demostraron que es-

tas concentraciones de amonio descendían tras la erradicación. Finalmente, Ito et al⁴¹ publicaron 2 casos de pacientes con encefalopatía hepática crónica infectados por *H. pylori*, en los que tras el tratamiento erradicador se produjo un descenso de las concentraciones de amonio y no volvieron a presentar encefalopatía. Recientemente, se ha publicado una revisión sobre la relación entre *H. pylori* y la encefalopatía hepática, que aconsejamos a los lectores interesados³⁹.

Otras enfermedades

En la tabla 1 se exponen otras enfermedades que se han relacionado con la infección por *H. pylori*, la mayoría de ellas teniendo en cuenta mayores prevalencias. Aunque la evidencia científica es aún todavía escasa podemos encontrar algunas revisiones publicadas⁴²⁻⁵¹.

Mecanismo patogénico de las lesiones extraintestinales

Al menos se reconocen 2 tipos de *H. pylori* en función de su capacidad para producir determinadas proteínas. La proteína CagA producida por el gen *cagA* que está presente en el 60-70% de las cepas de *H. pylori*, y es necesaria para la producción de la proteína VacA, tiene la capacidad de generar una respuesta humoral específica con liberación de interleucina 8 y reclutamiento de neutrófilos. Por su parte, la proteína VacA, con una secuencia parecida a las proteínas transportadoras de iones de la mucosa gástrica (H⁺/K⁺ ATPasa), que es capaz de producir vacuolización de las células de la mucosa gástrica. Esta proteína está presente sólo en el 50% de las cepas de *H. pylori*. En función de la presencia o no de estas proteínas se han distinguido 2 tipos de cepas: el tipo I (CagA+, VacA+) y el tipo II (CagA-, VacA-). Este último tipo sería poco agresivo. Además, *H. pylori* es capaz de activar el complemento y liberar sustancias como el PAF, proteínas activadoras de los neutrófilos, liposacáridos y el N-formil-metionil-leucil-fenilalanina, que unido a la producción de citocinas y lípidos bioactivos por parte de los macrófagos y la producción de leucotrienos (C-4), pueden ser los responsables de las distintas lesiones extraintestinales relacionadas con la infección por *H. pylori*⁵²⁻⁵⁵. No obstante, son necesarios más estudios no sólo para confirmar la relación entre *H. pylori* y estas entidades, sino también para esclarecer los mecanismos fisiopatológicos.

Bibliografía



www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los
resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

1. ● Warren JR. Gastric pathology associated with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin N Am* 2000;29:705-51.
2. Powell FC, Daw MA, Duguid C. Positive *Helicobacter pylori* serology in rosacea patients. *Irish J Med Sci* 1992;161 (Suppl):75.
3. Rebora A, Drago F, Picciotto A. *Helicobacter pylori* in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1603-4.
4. Schneider MA, Skinner RBJ, Rosenberg EW, Noath PW, Smith L, Zwarum A. Serological determination of *Helicobacter pylori* in rosacea patients and controls. *Clin Res* 1992;40:831A.
5. Sharma VK, Lynn A, Kaminski M, Vasudeva R, Howden CW. A study of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and other markers of upper gastrointestinal tract disease in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol* 1998;93:220-2.
6. Jones MP. *Helicobacter pylori* in rosacea: lack of association. *Arch Dermatol* 1998;134:511.
7. Kolibásová K. Eradication of *Helicobacter pylori* as the only successful treatment in rosacea. *Arch Dermatol* 1996;132:1393.
8. Utas S, Özbakir Ö, Turasan A, Utas C. *Helicobacter pylori* eradication treatment reduces the severity of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:433-5.
9. Tebbe B, Geilen CC, Schulzka JD, Bojarski C, Radenhausen M, Orfanos CE. *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:685-6.
10. Di Campli C, Gasbarrini A, Nucera E, et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* 1998;43:1226-9.
11. Wedi B, Wagner S, Werfel T, Manns MP, Kapp A. Prevalence of *Helicobacter pylori*-associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116:228-94.
12. Matysiak-Budnik T, Terpend K, Alain S, et al. *Helicobacter pylori* alters exogenous antigen absorption and processing in a digestive tract epithelial cell line model. *Infect Immun* 1998;66:5785-91.
13. Hidvegi B, González-Cabello R, Temesvári E, et al. The effect of heat-inactivated *Helicobacter pylori* on the blastogenic response of peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;126:167-72.
14. ● Tosti A, Pretolani S, Figura N, et al. *Helicobacter pylori* and skin diseases. *Gastroenterol Int* 1997;10(Suppl 1):37-9.
15. Reinauer S, Megahed M, Goerz G, et al. Schönlein-Henoch purpura associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:876-9.
16. Murakami K, Fujioka T, Nishizono A, et al. Atopic dermatitis treated by eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 1996;31(Suppl 9):77-82.
17. Buja LM. Does atherosclerosis have an infectious etiology? *Circulation* 1996;94:872-3.
18. ● Libby P, Egan G, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence: a need for future research. *Circulation* 1997;96:4095-103.
19. Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the pooling project. *J Chronic Dis* 1978;31:201-306.
20. ● Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997;350:430-6.
21. Mendall MA, Goggins PM, Molineaux N, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994;71:437-9.
22. Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with *Helicobacter pylori*: meta-analysis of 18 studies. *Br Med J* 1998;316:1130-2.
23. Danesh J, Wong Y, Ward M, Muir J. Chronic infection with *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, or cytomegalovirus: population based study of coronary heart disease. *Heart* 1999;81:245-7.
24. Danesh J, Youngman L, Clark S, et al. *Helicobacter pylori* infection and early onset myocardial infarction: case-control and sibling pairs study. *Br Med J* 1999;319:1157-62.
25. Pasceri V, Cammartota G, Patti G, et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischaemic heart disease. *Circulation* 1998;97:1675-9.
26. Patel P, Mendall MA, Carrington D, et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with

- coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Br Med J* 1995;311:711-4.
27. Denizot Y, Sobhani I, Rambaud JC, Lewin M, Thomas Y, Benveniste J. PAF-acether synthesis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1990;31:1242-5.
28. Yoshida N, Granger DN, Evans DJ, et al. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 1993;105:1431-40.
29. Mendall MA, Patel P, Ballam L, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997;78:273-7.
30. Patel P, Carrington D, Strachan DP, et al. Fibrinogen: a link between chronic infection and coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1634-5.
31. Birnie DH, Holme ER, McKay IC, Hood S, McColl KEL, Hillis WS. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis. Possible mechanism of action of *Helicobacter pylori* and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk. *Eur Heart J* 1998;19:387-94.
32. Gasbarrini A, Massari I, Serrichio M, et al. *Helicobacter pylori* eradication ameliorates primary Raynaud's phenomenon. *Dig Dis Sci* 1998;43:1641-5.
33. Whincup PH, Mendall MA, Perry IJ, Strachan DP, Walker M. Prospective relations between *Helicobacter pylori* infection, coronary heart disease, and stroke in middle aged men. *Heart* 1996;75:568-72.
34. Markus HS, Mendall MA. *Helicobacter pylori* infection: a risk factor for ischaemic cerebrovascular disease and carotid atheroma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:104-7.
35. Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G, et al. *Helicobacter pylori* infection in primary headache. *Gastroenterology* 1998;114:130.
36. Camarotta G, Tursi A, De Marinis L, et al. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue in autoimmune thyroid diseases. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:869-72.
37. Figura N, Guarino E, Gragnoli A, Di Cairano G, Lore F, Cataldo D. *H. pylori* infection and thyroid diseases. *Gut* 1996;39:A93.
38. De Luis DA, Varela C, De la Calle H, et al. *Helicobacter pylori* infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:259-63.
39. ● Zullo A, Hassan C, Morini S. Hepatic encephalopathy and *Helicobacter pylori*. A critical reappraisal. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:164-8.
40. Quero JC, Hartmann IJC, De Rooij F, Wilson JHP, Schalm SW. Hyperammonemia and *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1995;346:713-4.
41. Ito S, Miyaji H, Azuma T, et al. Hyperammonemia and *H. pylori*. *Lancet* 1995;346:124-5.
42. Schwji Y, Nozawa R, Sato K, Suzuki H. Serorevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with connective tissue diseases. *Microbiol Immunol* 1996;40:499-503.
43. Zentilin P, Savarino V, Garnera A, Accardo S, Serio B. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for disease severity in rheumatoid arthritis? *Gastroenterology* 1999;116:503-4.
44. Franceschi F, Gasbarrini A, Tartagliani R, et al. Regression of autoimmune thrombocytopenic purpura after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterology* 1998;114:A124.
45. Danesh JN. *H. pylori* and diabetes. *Dis Dis Sci* 1997;42:2576.
46. De Luis DA, De la calle H, Roy G, et al. *Helicobacter pylori* infection and insulin-dependent diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 1998;39:143-6.
47. Dufour C, Brisigotti M, Fabretti G, Luxardo P, Mori PG, Barabino A. *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:225-7.
48. Marignani M, Angeletti S, Bordi C, et al. Reversal of long-standing iron deficiency anaemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:617-22.
49. Milman N, Rosenstock S, Andersen L, Jørgensen T, Bonnevie O. Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults. *Gastroenterology* 1998;115:268-74.
50. Patel P, Mendall MA, Khulusi S, Strachan DP. *Helicobacter pylori* infection in childhood: risk factors and effect on growth. *Br Med J* 1994;309:1119-23.
51. ● Patel P, Gasbarrini G, Pretolani S, Gasbarrini A, Franceschi F. Extradigestive diseases and *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol* 1997;13:52-5.
52. Crabtree JE, Peich P, Wyatt JJ, Stachl U, Lindley IJ. Gastric interleukin-8 and IgA II-8 autoantibodies in *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Immunol* 1993;37:65-70.
53. ●● Bamford KB, Andersen L. Host response. *Curr Opin Gastroenterol* 1997;13(Suppl 1):25-30.
54. Rothwell NJ. The endocrine significance of cytokines. *J Endocrinol* 1991;128:171-3.
55. Martín de Argila C, Boixeda D. Manifestaciones extradigestivas de la infección por *Helicobacter pylori*. ¿Ciencia o ficción? *Med Clin (Barc)* 2000;114:308-17.

Bibliografía recomendada

Zullo A, Hassan C, Morini S. Hepatic encephalopathy and *Helicobacter pylori*. A critical reappraisal. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:164-8.

En este artículo se revisa de una forma específica la evidencia científica actual sobre el posible papel de la infección por H. pylori y la encefalopatía hepática, así como los posibles mecanismos de acción. Los autores apoyan la posibilidad en la práctica clínica de eliminar la infección de una forma sistemática en los pacientes con hepatopatía crónica avanzada.

Martín de Argila C, Boixeda D. Manifestaciones extradigestivas de la infección por *Helicobacter pylori*. ¿Ciencia o ficción? *Med Clin (Barc)* 2000;114:308-17.

Revisión exhaustiva de las distintas enfermedades, tanto en adultos como en niños, que se han asociado con la infección por H. pylori. Destacan los principales trabajos publicados y el grado de evidencia científica.

Roussos A, Philippou N, Gourgouliani KI. *Helicobacter pylori* infection and respiratory diseases: a review. *World J Gastroenterol* 2003;9:5-8.

Se revisa la evidencia científica en la posible asociación entre la infección por H. pylori y diversas enfermedades respiratorias. En la mayor parte de los casos se trata de estudios de prevalencia, con defectos de diseño.

Block CE, De Leeuw IH, Bogers JJ, et al. *Helicobacter pylori*, parietal cell antibodies and autoimmune gastropathy in type I diabetes mellitus. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:281-9.

El 20% de los pacientes con diabetes tipo I presenta anticuerpos anticelulares parietales en asociación con hipoclorhidria y anemia. Se estudia a 229 pacientes con diabetes tipo I, 60 con anticuerpos positivos. Los autores estudian la correlación con la infección por H. pylori y con el sistema HLA.