

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*: UN ENFOQUE EN LAS PATOLOGÍAS CARDIOVASCULARES

BRENDA LUCÍA ARTURO ARIAS¹, PAULA TATIANA URIBE ECHEVERRY²,
CRISTHIAN FELIPE GÓMEZ NUÑEZ³, JHON FREDY BETANCUR PÉREZ⁴

Recibido para publicación: 05-05-2017 - Versión corregida: 10-10-2017 - Aprobado para publicación: 20-10-2017

Resumen

Helicobacter pylori infecta más del 50% de la población mundial y se ha asociado al desarrollo de patologías gastroduodenales como: gastritis crónica, úlceras duodenales y gástricas, cáncer gástrico y linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas. En los últimos años han aparecido un número considerable de publicaciones que plantean la existencia de una relación entre *Helicobacter pylori* y patologías que se alejan del sistema digestivo (extraintestinales) tal es el caso de las patologías cardiovasculares (como la enfermedad isquémica coronaria), dermatológicas (como la rosácea), tipo endocrino y enfermedades inmunológicas, entre otras. En este escrito se abordará principalmente las patologías de tipo cardiovascular.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, gastroenterología, enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunes, enfermedades de la piel.

Arturo-Arias BL, Uribe-Echeverry PT, Gómez-Nuñez CF, Betancur-Pérez JF. Manifestaciones extraintestinales de la infección por *Helicobacter Pylori*: un enfoque en las patologías cardiovasculares. Arch Med (Manizales) 2017; 17(2):445-57.

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 17 N° 2, Julio-Diciembre 2017, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Arturo-Arias B.L., Uribe Echeverry P.T.; Gómez Nuñez C.F., Betancur Pérez J.F.

- 1 Médico, especialista en Cirugía, Subespecialista en Gastroenterología Clínico Quirúrgica. Universidad de Caldas. Grupo de investigación en Ciencias Biomédicas. Universidad de Manizales correo electrónico: brenluar1976@yahoo.com . Autor para correspondencia
- 2 Biólogo – Químico, Esp. Biología molecular y biotecnología; MSc Ciencias Biológicas énfasis en Biotecnología, PhD (c) en Ciencias Biomédicas. Grupo de investigación Médica, Universidad de Manizales correo electrónico: puribe@umanizales.edu.co
- 3 Estudiante de XI semestre del programa de medicina de la facultad de ciencias de la salud de la Universidad de Manizales. Correo electrónico: crisfelgonu@gmail.com
- 4 Biólogo – Químico, Esp. Biología molecular y biotecnología; PhD en Ciencias, Docente Investigador, Grupo de Investigación Médica. Universidad de Manizales. Correo electrónico: jbetancur@umanizales.edu.co

Extraintestinales manifestations of the infection by *Helicobacter Pylori*: an approach in the cardiovascular pathologies

Summary

Helicobacter pylori infects more than 50% of the world population and it has been associated to the development of gastroduodenal pathologies such as: chronic gastritis, duodenal and gastric ulcers, gastric cancer and MALT lymphoma (lymphoid tissue lymphoma associated to mucosa). In the last years, a significant number of publications have appeared which suggest the existence of a relationship between *Helicobacter pylori* and pathologies that deviate from the digestive system (extraintestinal) such is the case of vascular type pathologies (such as ischemic coronary disease), dermatological pathologies (such as rosacea), endocrine type pathologies and immunological diseases, among others. This article aims to deal with cardiovascular type pathologies.

Keywords: *Helicobacter pylori*, gastroenterology, cardiovascular diseases, autoimmune diseases, skin diseases.

Introducción

El planteamiento de este artículo surge del auge de un tema que resulta muy interesante como lo es la relación entre *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) y las patologías extraintestinales. Luego de una revisión exhaustiva de la bibliografía, se hará un recuento de la historia, epidemiología, mecanismo de infección y relación de *H. pylori* con las patologías extraintestinales haciendo un énfasis en las patologías de tipo cardiovascular, intentando analizar de manera crítica cada una de las hipótesis propuestas para ésta posible asociación. Se darán las conclusiones, y se tratará de abordar el tema de tal manera que el lector pueda sacar sus propias conclusiones, ya sea para apoyar o rechazar estas hipótesis.

Método

Se realizó una búsqueda exhaustiva de publicaciones científicas en donde se planteara la asociación entre la infección por *H. pylori* y patologías de tipo extraintestinal; dicha revisión se hizo entre junio del 2015 y mayo del 2016.

Como herramienta se utilizó el motor de búsqueda Pubmed, de la base de datos MEDLINE; no se tuvo en cuenta el año de la publicación, puesto que uno de los objetivos fue tratar de rastrear el primer artículo que planteó la relación entre ésta bacteria gram negativa y las patologías de tipo extraintestinal. Los reportes más antiguos fueron de 1998; cada una de las publicaciones fue leída y analizada, con el fin de extraer la información más relevante que aportara información al artículo. Dado el gran número de patologías que se han relacionado con ésta bacteria y con el fin de hacer un mejor abordaje, esta publicación enfatizará en las patologías de tipo cardiovascular. Teniendo como base los 59 artículos revisados, se abordará la historia de este microorganismo, factores de virulencia, patogenia, entre otros y se dará una opinión crítica acerca del tema.

H. pylori, historia, incidencia y mecanismos de infección

Ya son más de 30 años, luego de que en 1982 los investigadores Warren y Marshall pudieran cultivar y a su vez dar a conocer al mundo la

existencia de una bacteria, *H. pylori*, que era capaz de sobrevivir en el ambiente adverso dado por el bajo pH del estómago humano. Por los estudios realizados en torno a este microorganismo, en el año 2005, se le otorga el premio nobel de fisiología y medicina a estos dos investigadores. *H. pylori*, inicialmente llamado *Pylori-dis campylobacter* y posteriormente renombrado como *Campylobacter pylori*; una bacteria gram negativa que rompía los paradigmas que para ésta época se tenían, donde se creía que ningún tipo de microorganismo era capaz de crecer o subsistir en el hostil medio del estómago humano. Ahora bien, es de aclarar que no fueron Warren y Marshall los primeros en hablar de *H. pylori*, ya para 1886 W. Jaworski había hablado de la existencia de "bacterias espirales" en el estómago, Bizzozzer en 1893 publica un informe donde reporta unas "espiroquetas" las cuales colonizaban las glándulas gástricas y los canalículos de las células parietales [1,2].

H. pylori es una bacteria gram negativa, ureasa positiva y microaerófila, capaz de colonizar el epitelio gástrico humano; infecta aproximadamente el 50% de la población mundial, su infección crónica se ha relacionado con el desarrollo de patologías digestivas como: gastritis crónica, úlceras duodenales y gástricas, cáncer gástrico y linfoma MALT (linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas), a pesar de ser tan alta la tasa de infección sólo el 20% de los infectados llegan a desarrollar síntomas relacionados con este microorganismo; las tasas de incidencia varían según la localización geográfica y se asocia en gran medida con estados socioeconómicos bajos [1,2,3].

Se podría considerar a *H. pylori* como una bacteria exitosa, esto representado en sus altas tasas de infección y sus importantes características que le permiten lograr la colonización e infección, como lo son los factores del huésped, los factores ambientales y los factores propios de la bacteria [3,4].

Factores del hospedero: Un punto clave es la inflamación, que genera la bacteria en el

huésped, gestada por la activación e infiltración de células mononucleares y neutrófilos, así como estímulos de transcripción y síntesis de numerosas citoquinas proinflamatorias como: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y citoquinas antiinflamatorias como: IL-4 e IL-10. El desequilibrio entre las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias terminarían expresando la intensidad del proceso en sí, a mayor desequilibrio entre estas dos, más marcado será el proceso inflamatorio y por ende el daño [3,4,5]. Un estudio publicado en el 2003, plantea la predisposición genética a un desbalance en los grupos de citoquinas que llevaría a injuria acentuada y haría que exista un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico; un papel importante en esta hipótesis lo juega la IL-1 β y su receptor IL-1RN, ésta es una potente citoquina proinflamatoria, que además tiene la capacidad de mediar la inhibición en la producción de ácido clorhídrico por parte de la mucosa gástrica, esta cascada de aumento del proceso inflamatorio e inhibición de la producción de ácido, se vería traducida en atrofia e hipoclorhidria [5,6].

Factores ambientales: un ejemplo sería la dieta; se ha mencionado que las dietas ricas en frutas, vegetales y hortalizas, contienen vitaminas y antioxidantes como los carotenos, vitamina C y vitamina E, que disminuyen las concentraciones de radicales libres, éstos actuarían en defensa del tejido, puesto que durante la inflamación causada por *H. pylori*, se llega a producir gran cantidad de éstos radicales, como las especies reactivas de O₂, que se originan a partir de las células del sistema inmune en los tejidos en donde se está llevando a cabo el proceso inflamatorio; con una dieta pobre en micronutrientes, esta capacidad de reducir los niveles de radicales libres de O₂ se vería afectada y generaría la formación de agentes carcinogénicos como las nitrosaminas. Por otra parte dietas altas en sal y más aún en carnes crudas con sales de nitrógeno, favorecen la formación de agentes carcinogénicos, lo que acentuaría aún más la injuria en el epitelio gástrico, ya afectado por *H. pylori*. Otro factor

ambiental que también se ha visto implicado es el hábito de fumar, esta asociación se hace a partir de la premisa de que el humo del cigarrillo produciría un intenso estrés oxidativo capaz de generar mutaciones a nivel del ADN [7].

Factores bacterianos: antes se debería decir que *H. pylori* es tal vez uno, por no decir el más exitoso de los microorganismos patógenos que afectan al ser humano, y no por nada infecta a la mitad o incluso más de la población mundial [1, 2]. Entre los factores que intervienen en el éxito de la infección de esta bacteria podemos resaltar:

Forma determinada

Uno de los secretos del éxito de *H. pylori* es su forma helicoidal, resulta crucial en el proceso de colonización, ya que tiene influencia en su motilidad; se han identificado genes que codifican esta particular estructura del microorganismo, dichos genes serían capaces de inducir cambios en la pared celular bacteriana; los genes CSD1, CSD2, CSD3 / HDPA, CCMA, CSD4, CSD5 y CSD6, serían los implicados en estos procesos [3].

Motilidad

Los flagelos juegan un papel importante, pues son ellos quienes le permiten su gran movilidad; *H. pylori* es capaz de identificar sitios de injuria en el epitelio gástrico y colonizar de manera rápida, evitando así su reparación y perpetuando en daño en estos [3].

Quimiotaxis

La quimiotaxis permite a la bacteria controlar su movilidad en respuesta a estímulos químicos extracelulares; proteínas localizadas en la membrana bacteriana o en el citoplasma, actúan como quimiorreceptores de estas señales extracelulares, que luego de su estímulo por los respectivos ligandos desencadenan una cascada de transducción de la señal, lo que lleva a la modificación de determinados sitios flagelares y por lo tanto modificaciones en el patrón de movilidad de la bacteria [3].

Proteínas de membrana externa (OMPs)

Existen cinco familias de proteínas transmembrana, que participan en el proceso de colonización y persistencia de la infección, entre estas proteínas podemos identificar: la proteína de adhesión a los antígenos de Lewis B (BabA), la adhesina de unión a ácido sialico (SabA), proteína asociada a la adherencia (AlpA y AlpB), la proteína inflamatoria de membrana externa (OipA) y HopZ, que básicamente intervienen como factores de adherencia y median el tropismo de *H. pylori* por el tejido gástrico [3].

Proteína codificada por el gen A asociado a la citotoxina (CagA)

Fue el primer antígeno de *H. pylori* en ser asociado a enfermedades gástricas. El gen que codifica para CagA a su vez cuenta con un aproximado de 32 genes que codifican un grupo de proteínas, que forman un sistema de secreción tipo IV; la función de este sistema es introducir la proteína CagA en el interior de la célula del epitelio. Algunas cepas de *H. pylori* son consideradas más virulentas que otras, depende de que la bacteria posea o no factores como la proteína CagA estructurado en su genoma, ya que facilitaría el causar daño sobre la célula del epitelio gástrico [3,8-10].

Una vez la proteína CagA ingresa al interior de la célula, las quinasas celulares de la familia SRC-quinasas pueden fosforilarla; ya fosforilada, CagA puede interactuar con ciertas proteínas, dicha interacción promueve un desarrollo celular erróneo, donde se tienen un reordenamiento del citoesqueleto, excesiva proliferación, elongación y motilidad de células epiteliales, además de promover apoptosis. Aunque CagA puede no fosforilarse y aun así puede tener efectos adversos sobre la célula a través de la ruptura de las uniones estrechas y adherentes, además de producir respuestas proinflamatorias, pérdida de la polaridad y respuestas mitogénicas. Se ha relacionado la infección por cepas CagA positivas con un aumentado riesgo de desarrollar úlcera péptica

y cáncer gástrico; se ha llegado a clasificar a CagA como una oncoproteína, ya que le atribuyen la capacidad de formar tumores *in vivo* [3,8].

Citotoxina vacuolizante (VacA)

Es uno de sus principales factores de virulencia el cual se ha asociado a la producción de enfermedades gástricas, junto a CagA. Está compuesta por dos sub unidades: p33 y p55 [3,8]; induce la formación de vacuolas por parte de las células del epitelio gástrico, lo que a su vez altera la vía de endocitosis de la misma, esto lo logra facilitando la liberación de hidrolasas al componente extracelular, lo que termina afectando la integridad del epitelio gástrico y teniendo un efecto degradativo de ligandos exógenos. Se ha reportado la capacidad que tiene VacA para acoplarse a la membrana interna de las mitocondrias, hecho por el cual afecta la polaridad de ésta e induce a la liberación del citocromo C, lo que desencadena la cascada apoptótica mediada por la caspasa III. De igual manera que con CagA, no todas las cepas de *Helicobacter* son seropositivas para VacA, es decir que no cuentan con este factor de virulencia, pero las que sí lo son se han asociado a mayor daño en el epitelio gastrointestinal [7,8,11].

De una manera breve pero explicativa se ha resumido las numerosas cualidades con las que cuenta *H. pylori* y los mecanismos que le permiten infectar al ser humano. *H. pylori* se ha asociado a numerosas patologías de tipo gastrointestinal; pero en los últimos años han aparecido una serie de estudios que intentan plantear la asociación entre esta bacteria y diferentes patologías que se alejan de la esfera gastrointestinal, es decir plantean una asociación entre *H. pylori* y patologías extraintestinales.

Entre las muchas hipótesis que se han lanzado, se ha relacionado a *H. pylori* con patologías de tipo cardiovascular (como la enfermedad isquémica coronaria), patologías dermatológicas (como la rosácea), patologías de tipo endocrino, enfermedades inmunológicas [12].

H. pylori y su asociación con patologías cardiovasculares

Actualmente se cuenta con la suficiente evidencia científica que demuestra la existencia de factores de riesgo que predisponen el desarrollo de patologías cardiovasculares, entre ellos se identifica la hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, dislipidemia, entre otros. Éstos cobran gran relevancia puesto que las patologías cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo [13,14]. Se ha pensado y se tiene evidencia clara de ello, que al intervenir estos factores de riesgo, casi de manera directa también se impactaría en forma positiva en la reducción de eventos cardiovasculares.

Ahora bien aunque dichos factores tienen una estrecha asociación con patologías cardiovasculares y pueden ser la explicación de muchos de estos eventos, no los explicarían en su totalidad, es decir que todavía hay una brecha entre la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares y la distribución de los factores de riesgo [13].

Tal vez es por esto, que entre la literatura con la que actualmente se cuenta y que plantea la relación entre *H. pylori* y las patologías extraintestinales, el subgrupo de las enfermedades cardiovasculares ha sido el más estudiado [14]. Entre las patologías que se ha planteado puedan tener una relación con *H. pylori* encontramos la enfermedad de arterias coronarias (cardiopatía isquémica), el accidente cerebrovascular, aterosclerosis, migraña y algunas otras como la fibrilación auricular, en esta última se ha encontrado que la incidencia de infección resulta más alta en los pacientes con fibrilación auricular de larga data [15].

Migraña

La migraña es un trastorno común que afecta aproximadamente del 6 – 13% de la población en general, se caracteriza por episodios frecuentes de cefalea, que puede o no tener síntomas asociados (auras); afecta principalmente a las mujeres y se ha descrito como la causa más

común de cefalea en niños menores de 6 años [14,16,17].

Aunque de momento no es clara la fisiopatología de la migraña, teorías apuntan hacia la disfunción neuronal primaria como la causa de ésta, mientras que otras postulan y apoyan que fenómenos como la vasodilatación y la vasoconstricción podrían ser los responsables de la condición; se ha planteado que factores ambientales, genéticos y hormonales se asocian a la migraña, como también las infecciones crónicas y es donde *H. pylori* podría encajar como un posible agente causal de ésta patología [14,16,17].

Se ha demostrado que las tasas de infección por *H. pylori* son mucho mayor en pacientes que padecen de migraña [14], por el contrario otras publicaciones no muestran una diferencia estadística significativa entre los pacientes con la patología y el grupo control o la población en general. Grupos de estudio reportan haber realizado sus investigaciones principalmente en pacientes con migraña sin aura y parece ser que éste subtipo de migraña es causada por una combinación de factores genéticos y ambientales, en contraparte con la migraña con aura que al parecer tiene una componente netamente genético; algo para tomar en cuenta en esta posible asociación y tal vez para futuras investigaciones [16].

En un meta análisis publicado en el 2014 que buscaba estudiar la relación entre *H. pylori* y la migraña, se tomaron en cuenta cinco estudios de casos y controles que luego de ser analizados por el grupo investigador concluyeron que: *H. pylori* es un factor de riesgo para la migraña, además de ello hacen un posible acercamiento del porque para muchos estudios ésta asociación sigue siendo controvertida, ellos enumeran tres razones: la primera de ellas hace referencia a la sensibilidad a los alimentos que puede inducir *H. pylori*, ésta teoría expone que producto de la infección activa en el estómago, la vasculatura quedaría más propensa a entrar en contacto con antígenos exógenos procedente de la alimentación, lo que desencadenaría

anticuerpos y por ello la sensibilidad a estos, teoría que no es del todo clara y no explica con certeza la migraña. La segunda toma en cuenta la relación que existe en la migraña y sustancias vasoactivas, como el óxido nítrico, serotonina, entre otras, que al analizar las muestras de pacientes y grupos controles no han encontrado que exista diferencia en la cantidad en el plasma de estas sustancias. La tercera hace referencia a que muchos estudios no han encontrado una diferencia significativa en los niveles de infección entre los pacientes y los casos control [16]. También se ha descrito que en grupos de pacientes, los cuales luego de cumplir con el tratamiento erradicador para *H. pylori*, la cefalea desaparece o su sintomatología mejora en gran proporción, se reporta una mejoría en el 84% de los pacientes. En un artículo australiano Bradbeer *et al.* reportan la remisión de los síntomas en una paciente pediátrica luego de la erradicación de la bacteria [17].

Accidente cerebro vascular (ACV)

La posible asociación entre la infección por *H. pylori* y el accidente cerebro vascular, proviene de estudios que reportan una mayor prevalencia de la infección en pacientes con esta patología que en pacientes del grupo control. Parece ser que el proceso inflamatorio es parte fundamental en esta asociación causal; la infección crónica de *H. pylori* en el epitelio gástrico, desencadenaría a su vez una reacción inflamatoria crónica que podría explicar los casos de ACV. Las cepas CagA de *H. pylori* se han asociado más fuertemente a este tipo de patología. Ahora bien es de resaltar que el ACV isquémico corresponde a una patología multifactorial y que *H. pylori* podría actuar a manera de factor de riesgo.

El mecanismo fisiopatológico identificable para la mayoría de los accidentes cerebro vasculares isquémicos es la oclusión de la carótida o de los vasos sanguíneos cerebrales. Diversos estudios han demostrado que los pacientes con infección por *H. pylori*, tienen aumento en el grosor de la íntima. Se ha planteado que *H. pylori* actuaría sobre las plaquetas, activándolas

y por ende afectando los procesos de coagulación. Por la asociación infección, inflamación, aterosclerosis, también se podría encontrarse una relación entre *H. pylori* y el accidente cerebrovascular. Otros planteamientos toman en cuenta factores como la desestabilización de la placa ateromatosa, aumento de la expresión de moléculas de adhesión y citoquinas proinflamatorias y expresión genética alterada, como un mecanismo de asociación entre esta bacteria y el ACV. Se ha demostrado con el seguimiento que a los pacientes a los cuales se les erradicó la bacteria, los niveles plasmáticos de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, fibrinógeno y la IL-8 fueron significativamente más bajos.

La asociación entre *H. pylori* y ACV es un tema controvertido al igual que muchos otros que involucran a *H. pylori* y las patologías extra-intestinales, puesto que se cuenta con estudios que reportan resultados contradictorios [18-20].

Aterosclerosis

A pesar de la identificación y el impacto sobre los factores de riesgo para la prevención y el tratamiento del infarto de miocardio, muchos de los eventos ateroembólicos se desarrollan en individuos sin factores de riesgo fácilmente identificables; distintos grupos de investigación indican que la infección generada por *H. pylori* y la inflamación crónica que se podría originar de ésta, desempeñarían un importante papel en la iniciación y progresión de la aterosclerosis, en la ya conocida cascada infección, inflamación, aterosclerosis [19].

Microorganismos como *Chlamydia pneumoniae*, Citomegalovirus y *H. pylori* han sido implicados como unos posibles agentes que pueden infectar y producir inflamación de forma crónica; en un estudio publicado en el 2000 Mayr *et al.* informan que según su investigación sobre los tres agentes patógenos mencionados anteriormente, era la *Chlamydia pneumoniae* quien parecía tener una relación más estrecha con la aterosclerosis, y la relación del *H. pylori* y aterosclerosis pudo no haber resultado tan

fuerte, por la presencia de factores de confusión, como lo es que las infecciones por esta bacteria se asocian con niveles socioeconómicos bajos, algo que no se manejó en la población de este estudio. También se ha sugerido que las cepas más virulentas de *H. pylori* podrían tener una asociación más fuerte con la aterosclerosis. Se tiene que decir que la aterosclerosis es una patología multifactorial y que el proceso inflamatorio resultado de la infección contribuiría solo en una parte y que tal vez al verse combinado con factores como la dislipidemia, hiperhomocisteinemia, hipercoagulabilidad, entre otros, haría al individuo más propenso a desarrollar esta patología [19-24].

En la búsqueda de literatura sobre este tema se encontró un artículo publicado en el 2015 por Vijayvergiya y Vadivelu, donde se hace un muy completo y actualizado abordaje sobre el papel que cumple *H. pylori* en el desarrollo de la aterosclerosis. En esta publicación se dilucidan una serie de mecanismos por los cuales posiblemente el *H. pylori* pueda causar aterosclerosis:

A. Inflamación crónica

Como ya se había mencionado, el *H. pylori* es una bacteria dotada de una gran cantidad de armas que le permiten su fácil colonización y duradera estancia en el epitelio gástrico, producto de esta infección crónica, induce un estado proinflamatorio, lo que se traduce en aumento de los niveles de citoquinas como el TNF- α , interleucinas como la IL-1,6,8, interferón gamma, factores coagulantes (fibrinógeno, trombina) y moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1. Las citoquinas proinflamatorias, así como las moléculas de adhesión celulares implicados en la unión de monocitos a la pared endotelial parece ser crítico en la aterogénesis temprana. Se ha demostrado que luego de la eliminación de *H. pylori* por el tratamiento farmacológico, los niveles de citoquinas disminuyen, lo que permite dilucidar que *H. pylori* cumple un papel activo en el desarrollo de la aterosclerosis [25,26]. Se ha encontrado que el TNF- α , aumenta la expresión de genes que codifican otras citoquinas

pro-inflamatorias y proteínas que promueven la termogénesis [27], es importante resaltar que *H. pylori* no es el único agente patógeno capaz de producir una infección y por consiguiente la reacción inflamatoria crónica, también se han vinculado a otras bacterias y virus [28].

B. Disfunción endotelial

Al igual que en el caso de la inflamación crónica, en el mecanismo de disfunción endotelial, también juega un papel crucial las sustancias que se liberan durante el proceso inflamatorio, en este caso la elevación de la ICAM-1, IL-1,6 TNF- α y la proteína C reactiva (PCR) han sugerido que pueda existir la relación entre inflamación y disfunción endotelial; estas mismas sustancias son capaces de inducir cambios en la vasculatura (vasoconstricción) y disfunción del endotelio. Se ha observado que los niveles elevados de homocisteína también se ha asociado a la infección por *H. pylori*, dado que este se presume afecta la absorción de vitamina B12 y ácido fólico, lo que afecta la vía de la re-metilación. La producción de la proteína humana de choque térmico en la pared arterial resulta esencial para la protección celular frente a condiciones desfavorables, pero también representan un riesgo, puesto se ha encontrado que tienen un alto grado de homología en su secuencia con la de diferentes especies de microorganismo como *H. pylori*, lo que provocaría respuestas autoinmunes [21,22,29].

Dislipidemia

La infección por *H. pylori* se ha asociado con el aumento en los niveles de colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos y la disminución del colesterol HDL. Se ha demostrado que de la erradicación de *H. pylori* tiene una relación inversa con la concentración de estas sustancias [27]; en un estudio publicado en el 2011 Kim *et al.* apoyan esta hipótesis [30].

Existen múltiples factores de riesgo como son la hipertensión arterial, la obesidad, la dislipidemia, entre otras, para el desarrollo de patologías cardiovasculares y que el *H. pylori* podría ser un

factor de riesgo independiente en el desarrollo de las mismas, se postula que *H. pylori* no sólo actuaría a nivel cardiovascular, sino también en otros sistemas que finalmente tendrían repercusión a nivel cardiovascular [31]; un ejemplo de ello son las enfermedades hepáticas [12], alteración del metabolismo lipídico [32,33] y el aumento del riesgo de desarrollar diabetes [12,34] con lo que también se ha relacionado esta bacteria.

Enfermedad arterial coronaria (cardiopatía isquémica)

La cardiopatía isquémica es una entidad con prevalencia en aumento, se estimó que entre los años 1990 y 2020 aumentará hasta en un 120% en mujeres y 137% en los hombres en países en desarrollo [35]. Esta patología tiene una estrecha relación con la aterosclerosis. Distintos estudios reportan la alta seroprevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con cardiopatía isquémica coronaria [35-37]; también se ha tratado de investigar el efecto que tendría el tratamiento antibiótico para erradicar *H. pylori* en los pacientes con cardiopatía isquémica, pero los resultados han llegado hacer poco concluyentes [24], Stone *et al.*, en su estudio reportan que no encuentran una asociación significativa en el antes y el después del tratamiento de erradicación del *H. pylori*, y que el principal beneficio clínico fue la reducción de los episodios de angina inestable [38]. Torgano *et al.*, en su estudio demuestran que existe una reducción en el fibrinógeno en plasma luego del tratamiento antibiótico contra *H. pylori*, como ya es conocido el fibrinógeno puede jugar un importante papel en el desarrollo del ateroma [39].

Distintos estudios postulan a *H. pylori* como un factor de riesgo cardiovascular y enfocan sus investigaciones en la verificación de la positividad de la infección por parte de este microorganismo en los pacientes que desarrollan la enfermedad arterial coronaria u otras patologías cardiovasculares, que al compararse con los grupos control, resulta siendo significativamente elevada [40].

Otros estudios han ido mucho más allá y han investigado no sólo la asociación entre *H. pylori* y enfermedad coronaria, sino también han tratado de determinar el papel de cepas citotóxicas como CagA. Whincup *et al.*, intentaron determinar esta relación, concluyendo que tal vez *H. pylori* no está muy fuertemente relacionado con patologías cardíacas, pero que las cepas CagA positivas parecen tener una relación más fuerte que las otras cepas. Goniet *et al.* en su publicación, también toman en cuenta esta asociación [41,42].

Son muchos los estudios encontrados en los que se habla de la relación entre el *H. pylori* y la cardiopatía isquémica, algunos de ellos para apoyarla y otros para descartarla, un ejemplo de esto es el estudio realizado por Koenig *et al.*, donde determinaron que *H. pylori* no es un factor de riesgo independiente para desarrollar la enfermedad isquémica coronaria, es de resaltar que en este estudio se controlaron los factores de “confusión” [43]. En un estudio publicado en el 2015, Lin *et al.* luego de analizar 627 sujetos muertos por enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular y determinar la seropositividad para *H. pylori*, concluyeron que no existe una asociación entre esta bacteria y dichas patologías [44]. Por otro lado Sun *et al.* [45] y Liu *et al.* [46] concluyen que *H. pylori* aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares. En un estudio realizado en Estados Unidos, muestran la relación en paralelo entre la disminución del infarto del miocardio y la disminución de la incidencia de ulcera péptica y por consiguiente la disminución de la infección por *H. pylori* [47].

Aunque son numerosas las publicaciones que apoyan esta relación, lo único cierto es que se requieren de más estudios y mucho mejor planteados, que eliminen sesgos que puedan interferir con los resultados finales y de esta manera sea posible dar conclusiones más acertadas [48].

A continuación se describirán otras patologías extradigestivas, con las que también se ha asociado al *H. pylori*.

Patologías dermatológicas y *H. pylori*

A. Urticaria crónica

La urticaria es una patología dermatológica que como manifestación clínica tiene la presencia de habones cutáneos. La urticaria crónica se define como la presencia de urticaria en la mayoría de los días de la semana durante un periodo de seis semanas o más. Se cree que la circulación de inmunocomplejos podría explicar la aparición de la urticaria crónica, *H. pylori* cumpliría un papel importante en la fisiopatología de esta enfermedad, puesto que se cree que por la infección crónica que produce ésta bacteria, la permeabilidad de la mucosa del estómago aumenta, de este modo también aumentaría la exposición a alérgenos en el tracto gastrointestinal. Se ha reportado que pacientes con urticaria crónica y seropositivos para infección activa por *H. pylori*, luego de erradicar la bacteria han tenido una remisión completa de la patología dermatológica [14,15,49].

B. Rosácea

Es una patología dermatológica de tipo inflamatorio y de carácter crónico. Aunque su etiopatogenia no es totalmente clara, un elemento en común que tienen los pacientes que desarrollan esta patología, son los trastornos de tipo gastrointestinal. Se ha planteado la posible asociación causal entre *H. pylori* y la rosácea, esto por las altas tasas de infección por parte de ésta bacteria en pacientes con dicha patología, hasta del 88%. Se ha observado que luego de erradicada la bacteria los pacientes mejoran notablemente. *H. pylori* ha sido relacionado con otras patologías dermatológicas como: psoriasis vulgaris, enfermedad de Behçet, alopecia areata y el síndrome de Sweet o dermatosis neutrofílica febril aguda [15, 50-53].

Patologías autoinmunes y *H. pylori*

A. Artritis reumatoide

Es un trastorno inflamatorio, que se caracteriza por afectar, pequeñas, medianas y

grandes articulaciones. Se ha descrito que los pacientes con artritis reumatoide tienen tasas más elevadas de infección por *H. pylori*. Se cree que *H. pylori* puede tener un papel en el desarrollo de la artritis reumatoidea ya que las células B tras un estímulo crónico con la ureasa producida por la bacteria tendrían el potencial de producir diversos anticuerpos implicados en esta patología. También se pretendió evaluar el antes y después de aplicar el tratamiento de erradicación, el resultado obtenido fue que los parámetros tanto de laboratorio como clínico mejoraban en los pacientes que padecían artritis reumatoide y que además presentaban infección por *H. pylori* [54-56].

B. Síndrome de Sjogren

Es un trastorno caracterizado por infiltración de células linfoides, con destrucción de glándulas exocrinas. La posible asociación entre *H. pylori* y el síndrome de Sjogren surge de analizar que quienes padecen este síndrome tienen tasas de infección más altas. Se han reportado tasas de incidencia hasta del 79,4%. Se ha descrito que por reacción cruzada con *H. pylori*, los anticuerpos producidos contra la proteína HSP60 se verían implicados en esta patología [54,55,57].

C. Enfermedad tiroidea autoinmune

Se ha planteado que infecciones de tipo viral o bacteriana podrían ser los desencadenantes de las enfermedades tiroidea autoinmune. La tasa de infección por *H. pylori* resulta mucho más alta en los pacientes que tienen este tipo de enfermedad. Se han lanzado teorías para intentar dar explicación a esta asociación, una de ellas hace mención en la posibilidad de que exista un perfil antigénico muy similar entre la membrana celular de las células tiroideas y el perfil antigénico de *H. pylori* [54,58,59].

Conclusiones

Resultaría difícil llegar a un consenso sobre la relación entre *H. pylori* y las patologías extraintestinales, dado que gran parte de la información con la que se cuenta respecto a este tema surge de estudios transversales y retrospectivos y muchos de ellos sin eliminar de forma adecuada los factores de confusión, que terminan sesgando sus resultados y por ende sus conclusiones. Es interesante leer y analizar la serie de hipótesis que se han lanzado respecto a ésta posible asociación, algunas de ellas con más peso y respaldo científico que otras. Aún siendo las patologías cardiovasculares el subgrupo de enfermedades extraintestinales que más se ha estudiado con respecto a su relación con la infección por *H. pylori*, se encuentran opiniones divididas entre quienes respaldan las teorías de tomar a *H. pylori* como un factor de riesgo cardiovascular y quienes no están de acuerdo con ello. Lo único cierto es que aún hacen falta muchos estudios mejor estructurados, que tomen en cuenta y eliminen los sesgos que se puedan presentar en los grupos de estudio, algunos grupos más que otros van por muy buen camino y probablemente en unos años se tenga una verdadera respuesta para tan controvertido tema. Hasta el momento la presunción de la relación entre *H. pylori* y la enfermedad cardiovascular no es una indicación para erradicar esta bacteria.

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflicto de interés.

Fuentes de financiación: dirección de investigaciones de la Universidad de Manizales, proyecto: Análisis clínico, microbiológico y molecular de *Helicobacter pylori* en pacientes con lesiones gástricas en el departamento de Caldas. Código E0601X0204.

Literatura citada

- Go MF. **Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection.** *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(Suppl 1):3-15.
- Konturek JW. **Discovery by Jaworski of *Helicobacter pylori* and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer.** *J Physiol Pharmacol* 2003; 54(Suppl 3):23-41.
- Sgouras DN, Trang TT, Yamaoka Y. **Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection.** *Helicobacter* 2015; 20(Suppl 1):8-16.
- Atherton JC. **The pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastro-duodenal diseases.** *Annu Rev Pathol* 2006; 1:63-96.
- El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg, et al. **Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms.** *Gastroenterology* 2003; 124(5):1193-201.
- Sugimoto M, Yamaoka Y, Furuta T. **Influence of interleukin polymorphisms on development of gastric cancer and peptic ulcer.** *World J Gastroenterol* 2010; 16(10):1188-200.
- Izzotti A, Durando P, Ansaldi F, Gianiorio F, Pulliero A. **Interaction between *Helicobacter pylori*, diet, and genetic polymorphisms as related to non-cancer diseases.** *Mutat Res* 2009; 667(1-2):142-57.
- Hagymási K, Tulassay Z. ***Helicobacter pylori* infection: new pathogenetic and clinical aspects.** *World J Gastroenterol* 2014; 20(21):6386-99.
- Franceschi F, Sepulveda AR, Gasbarrini A, Pola P, Silveri NG, Gasbarrini, et al. **Cross-reactivity of anti-CagA antibodies with vascular wall antigens: possible pathogenic link between *Helicobacter pylori* infection and atherosclerosis.** *Circulation* 2002; 106(4):430-4.
- Tummuru MK, Cover TL, Blaser MJ. **Mutation of the cytotoxin-associated cagA gene does not affect the vacuolating cytotoxin activity of *Helicobacter pylori*.** *Infect Immun* 1994; 62(6):2609-13.
- Cover TL, Blanke SR. ***Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality.** *Nat Rev Microbiol* 2005; 3(4):320-32.
- Goni E, Franceschi F. ***Helicobacter pylori* and extragastric diseases.** *Helicobacter* 2016; 21(Suppl 1):45-8.
- Kucukazman M, Yeniova O, Dal K, Yavuz B. ***Helicobacter pylori* and cardiovascular disease.** *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(19):3731-41.
- Wong F, Rayner-Hartley E, Byrne MF. **Extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori*: a concise review.** *World J Gastroenterol* 2014; 14;20(34):11950-61.
- Wang DZ, Chen W, Yang S, Wang J, Li Q, Fu Q, et al. ***Helicobacter pylori* infection in Chinese patients with atrial fibrillation.** *Clin Interv Aging* 2015; 28(10):813-9.
- Su J, Zhou XY, Zhang GX. **Association between *Helicobacter pylori* infection and migraine: a meta-analysis.** *World J Gastroenterol* 2014; 20(40):14965-72.
- Bradbeer L, Thakkar S, Liu A, Nanan R. **Childhood headache and *H. pylori*--a possible association.** *Aust Fam Physician* 2013; 42(3):134-26.
- Alvarez-Arellano L, Maldonado-Bernal C. ***Helicobacter pylori* and neurological diseases: Married by the laws of inflammation.** *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5(4):400-4.
- Vijayvergiya R, Vadivelu R. **Role of *Helicobacter pylori* infection in pathogenesis of atherosclerosis.** *World J Cardiol* 2015; 7(3):134-43.
- Pietroiusti A, Diomedì M, Silvestrini M, Cupini LM, Luzzi I, Gomez-Miguel MJ, et al. **Cytotoxin-associated gene-A--positive *Helicobacter pylori* strains are associated with atherosclerotic stroke.** *Circulation* 2002; 106(5):580-4.
- He C, Yang Z, Lu NH. ***Helicobacter pylori*-an infectious risk factor for atherosclerosis?** *J Atheroscler Thromb* 2014; 21(12):1229-42.
- Ridker PM. **Inflammation, infection, and cardiovascular risk: how good is the clinical evidence?** *Circulation* 1998; 97(17):1671-4.
- Mayr M, Kiechl S, Willeit J, Wick G, Xu Q. **Infections, immunity, and atherosclerosis: associations of antibodies to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis.** *Circulation* 2000; 102(8):833-9.
- Sung J, Sanderson J. **Hyperhomocysteinaemia, *Helicobacter pylori*, and coronary heart disease.** *Heart* 1996; 76(4):305-307.
- Gomez M, Ruiz O, Paramo D, Albis R, Sabbagh L. **Erradicación del *Helicobacter Pylori*: encuesta realizada por la Asociación Colombiana de Gastroenterología.** *Rev Col Gastroenterol* 2015; 30(1):25-31.
- Ermis F, Senocak Tasci E. **Current *Helicobacter pylori* treatment in 2014.** *World J Methodol* 2015; 5(2):101-7.
- Buzás GM. **Metabolic consequences of *Helicobacter pylori* infection and eradication.** *World J Gastroenterol* 2014; 20(18):5226-34.
- Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, Toivanen P, et al. **Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease.** *Circulation* 2000; 101(3):252-7.

29. Raut SC, Patil VW, Dalvi SM, Bakhshi GD. **Helicobacter pylori gastritis, a presequence to coronary plaque.** *Clin Pract* 2015; 5(1):717.
30. Kim HL, Jeon HH, Park IY, Choi JM, Kang JS, Min KW. **Helicobacter pylori infection is associated with elevated low density lipoprotein cholesterol levels in elderly Koreans.** *J Korean Med Sci* 2011; 26(5):654-8.
31. Waluga M, Kukla M, Żorniak M, Bacik A, Kotulski R. **From the stomach to other organs: Helicobacter pylori and the liver.** *World J Hepatol* 2015; 7(18):2136-46.
32. Pohjanen VM, Koivurova OP, Niemelä SE, Karttunen RA, Karttunen TJ. **Role of Helicobacter pylori and interleukin 6 -174 gene polymorphism in dyslipidemia: a case-control study.** *BMJ Open* 2016; 6(1):0-0.
33. Akbas HS, Basyigit S, Suleymanlar I, Kemaloglu D, Koc S, Davran F, et al. **The assessment of carotid intima media thickness and serum paraoxonase-1 activity in Helicobacter pylori positive subjects.** *Lipids Health Dis* 2010; 9:92.
34. Bahadoran Z, Mirmiran P, Zarif-Yeaganeh M, Zojaji H, Azizi F. **Helicobacter pylori Stool Antigen Levels and Serological Biomarkers of Gastric Inflammation are Associated with Cardio-Metabolic Risk Factors in Type 2 Diabetic Patients.** *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015; 30(3):280-7.
35. Shrikhande SN, Zodpey SP, Negandhi H. **A case-control study examining association between infectious agents and acute myocardial infarction.** *Indian J Public Health* 2014; 58(2):106-9.
36. Sharma V, Aggarwal A. **Helicobacter pylori: Does it add to risk of coronary artery disease.** *World J Cardiol* 2015; 26;7(1):19-25.
37. Folsom AR, Nieto FJ, Sorlie P, Chambless LE, Graham DY. **Helicobacter pylori seropositivity and coronary heart disease incidence. Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study Investigators.** *Circulation* 1998; 98(9):845-50.
38. Stone AF, Mendall MA, Kaski JC, Edger TM, Risleley P, Poloniecki J, et al. **Effect of treatment for Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes: South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA).** *Circulation* 2002; 106(10):1219-23.
39. Torgano G, Cosentini R, Mandelli C, Perondi R, Blasi F, Bertinieri G, et al. **Treatment of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections decreases fibrinogen plasma level in patients with ischemic heart disease.** *Circulation* 1999; 99(12):1555-9.
40. Vafaeimanesh J, Hejazi SF, Damanpak V, Vahedian M, Sattari M, Seyyedmajidi M. **Association of Helicobacter pylori infection with coronary artery disease: is Helicobacter pylori a risk factor?** *Scientific World Journal* 2014; 2014:516354.
41. Whincup P, Danesh J, Walker M, Lennon L, Thomson A, et al. **Prospective study of potentially virulent strains of Helicobacter pylori and coronary heart disease in middle-aged men.** *Circulation* 2000; 101(14):1647-52.
42. Pasceri V, Cammarota G, Patti G, Cuoco L, Gassbarrini A, Grillo RL, et al. **Association of virulent Helicobacter pylori strains with ischemic heart disease.** *Circulation* 1998; 97(17):1675-9.
43. Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Miller M, Bode G, Adler G, et al. **Infection with Helicobacter pylori is not a major independent risk factor for stable coronary heart disease: lack of a role of cytotoxin-associated protein A-positive strains and absence of a systemic inflammatory response.** *Circulation* 1999; 100(23):2326-31.
44. Lin Y, Obata Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Iso H; JACC Study Group. **Helicobacter Pylori Infection and Risk of Death From Cardiovascular Disease Among the Japanese Population: a Nested Case-Control Study within the JACC Study.** *J Atheroscler Thromb* 2015; 22(11):1207-13.
45. Sun J, Rangan P, Bhat SS, Liu L. **A Meta-Analysis of the Association between Helicobacter pylori Infection and Risk of Coronary Heart Disease from Published Prospective Studies.** *Helicobacter* 2016; 21(1):11-23.
46. Liu J, Wang F, Shi S. **Helicobacter pylori Infection Increase the Risk of Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of 26 Studies Involving more than 20,000 Participants.** *Helicobacter* 2015; 20(3):176-83.
47. Hughes WS. **An hypothesis: the dramatic decline in heart attacks in the United States is temporally related to the decline in duodenal ulcer disease and Helicobacter pylori infection.** *Helicobacter* 2014; 19(3):239-41.
48. Budzyński J, Koziński M, Kłopotcka M, Kubica JM, Kubica J. **Clinical significance of Helicobacter pylori infection in patients with acute coronary syndromes: an overview of current evidence.** *Clin Res Cardiol* 2014; 103(11):855-86.
49. Kutlubay Z, Zara T, Engin B, Serdaroğlu S, Tüzün Y, Yilmaz E, Eren B. **Helicobacter pylori infection and skin disorders.** *Hong Kong Med J* 2014; 20(4):317-24.
50. Mogaddam MR, Yazdanbod A, Ardabili NS, Maleki N, Isazadeh S. **Relationship between Helicobacter pylori and idiopathic chronic urticaria: effectiveness of Helicobacter pylori eradication.** *Postepy Dermatol Alergol* 2015; 32(1):15-20.

51. Gu H, Li L, Gu M, Zhang G. **Association between *Helicobacter pylori* Infection and Chronic Urticaria: A Meta-Analysis.** *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015:486974.
52. Gravina A, Federico A, Ruocco E, Lo Schiavo A, Masarone M, Tuccillo C, et al. ***Helicobacter pylori* infection but not smallintestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea.** *United European Gastroenterol J* 2015; 3(1):17-24.
53. Herr H, You CH. **Relationship between *Helicobacter pylori* and rosacea: it may be a myth.** *J Korean Med Sci* 2000; 15(5):551-4.
54. Smyk DS, Koutsoumpas AL, Mytilinaiou MG, Rigopoulou EI, Sakkas LI, et al. ***Helicobacter pylori* and autoimmune disease: cause or bystander.** *World J Gastroenterol* 2014; 20(3):613-29.
55. Radić M. **Role of *Helicobacter pylori* infection in autoimmune systemic rheumatic diseases.** *World J Gastroenterol* 2014; 20(36):12839-46.
56. Zentilin P, Serio B, Dulbecco P, Caratto E, Iiritano E, Fasciolo D, et al. **Eradication of *Helicobacter pylori* may reduce disease severity in rheumatoid arthritis.** *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(7):1291-9.
57. De Vita S, Ferraccioli G, Avellini C, Sorrentino D, Dolcetti R, Di Loreto C, et al. **Widespread clonal B-cell disorder in Sjögren's syndrome predisposing to *Helicobacter pylori*-related gastric lymphoma.** *Gastroenterology* 1996; 110(6):1969-74.
58. Fiorini G, Zullo A, Castelli V, Lo Re G, Holton J, Vaira D. **Role of *Helicobacter pylori* infection in the thyroid diseases.** *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22(3):261-3.
59. Shen Z, Qin Y, Liu Y, Lu Y, Munker S, Chen L, et al. ***Helicobacter pylori* infection is associated with the presence of thyroid nodules in the euthyroid population.** *PLoS One* 2013; 8(11):e80042.

