

---

# HELICOBACTER PYLORI: ¿Un riesgo cardiovascular?

---

Néstor Adrián Fernández Céspedes, Noelia Alejandra Fochesatto,  
Victor Ariel Guayán, Patricia Marta Haro Ríos  
Alumnos del Internado Rotatorio de la Facultad de Medicina de la UNNE.  
Dr. Valentín Aragués Alegre

Jefe de servicio de gastroenterología y endoscopia del Hospital "Dr. J. R. Vidal" - Corrientes. Argentina

## RESUMEN

### OBJETIVOS:

Analizar si existe relación causa-efecto entre el helicobacter pylori y la patología cardiovascular, utilizando para este fin los diferentes estudios publicados a fin de determinar su representatividad epidemiológica.

Identificar si dichos estudios son representativos para países subdesarrollados donde existe una alta prevalencia de infección.

**METODO:** Revisión bibliográfica.

**DESARROLLO:** La infección con Helicobacter Pylori es la enfermedad bacteriana crónica más extendida del mundo, afectando a más del 50% de la población mundial, con una distribución vinculada con el grado de desarrollo económico de cada país.

Aunque son muchos los estudios realizados, sobre todo los que analizan la relación sero-epidemiológica entre la infección por Helicobacter pylori y enfermedad coronaria, fueron Mendall y col., en el año 1994 los primeros que publican un estudio en el que demuestran que pacientes con una patología isquémica cardiaca presentaban un título serológico de anticuerpos frente a Helicobacter pylori mayor que los sujetos controles.

Claramente identificada como causa de lesiones ulcerosas gástricas y duodenales, también se ha relacionado con un aumento del cáncer gástrico, y linfoma, su vínculo con la cardiopatía isquémica es objetivo de debate actual. Son numerosos los estudios realizados a fin de demostrar la relación de éste microorganismo con la enfermedad isquémica cosa que si quedara demostrada sería un gran avance médico de fácil tratamiento.

**CONCLUSION:** Si bien existen evidencias de seropositividad aumentada en pacientes con cardiopatía isquémica creemos necesarios más estudios, amplios y longitudinales, para poder cuantificar el valor predictivo de la seropositividad para *H. pylori*, aclarar la interpretación causal y determinar los mecanismos subyacentes de la posible asociación entre la infección por *H. pylori* y la cardiopatía isquémica.

## INTRODUCCION

La infección con Helicobacter Pylori es la enfermedad bacteriana crónica más extendida del mundo, afectando a más del 50% de la población mundial, con una distribución vinculada con el grado de desarrollo económico de cada país. <sup>(10)</sup>

La presencia de organismos espiralados en el estómago de los mamíferos fue descrita hace más de 100 años; Ya en 1893 Bizzocero los mencionó por primera vez en perros, y Krienitz aisló organismos similares en humanos en 1906. <sup>(6,4)</sup>

En 1982 Marshall y Warren detectaron en el estómago de humanos un microorganismo con características del género Campylobacter al que llamaron "Pyloridis". <sup>(4)</sup>

Goodwin y col. en el año 1989 observaron que esta bacteria no pertenecía al género Campylobacter, y la denominaron Helicobacter pylori, por considerarlo más apropiado a sus características biológicas, así como por ser el píloro su sitio más frecuente de colonización.

Aunque son muchos los estudios realizados, sobre todo los que analizan la relación

sero-epidemiológica entre la infección por Helicobacter pylori y enfermedad coronaria, fueron Mendall y col., en el año 1994 los primeros que publican un estudio en el que demuestran que pacientes con una patología isquémica cardiaca presentaban un título serológico de anticuerpos frente a Helicobacter pylori mayor que los sujetos controles. <sup>(7)</sup>

Centrándonos en el Helicobacter, esta bacteria Gram (-) responsable de una infección crónica de la mucosa gástrica usualmente adquirida en la infancia, también se ha relacionado con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria en el adulto. Claramente identificada como causa de lesiones ulcerosas gástricas y duodenales, cáncer gástrico, y linfoma, su vínculo con la cardiopatía isquémica es objetivo de debate actual. Son numerosos los estudios realizados con la finalidad de intentar demostrar una relación causa-efecto entre la infección por Helicobacter pylori y la enfermedad coronaria. Si esta 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 baja tasa de reinfección. <sup>(6)</sup>

## GENERALIDADES

El *helicobacter pylori* es un bacilo GRAM- de morfología espiralaza con flagelos polares en número de 4 a 8, estos son fundamentales para su movilidad. Es una bacteria no invasora que vive en el moco que cubre la mucosa gástrica; son productoras de UREASA, esta le protege frente al ácido al catalizar la hidrólisis de la urea para producir amonio, esto significa que la ureasa desempeña una función en la colonización y también puede ser importante en el mantenimiento de la infección.<sup>(10,4)</sup>

Existen muchas especies, la mayor parte de las cuales coloniza huéspedes animales específicos. El *helicobacter pylori* infecta de forma natural al ser humano y al mono, a diferencia de éste el *helicobacter helmanii* coloniza fácilmente una amplia gamma de especies animales (domésticos) y la infección que causa en el humano parece ser una zoonosis. La prevalencia de esta especie es menos al 1%.

Se describieron casos de infección simultánea en el ser humano por *helicobacter pylori* y *helicobacter helmanii*.<sup>(4)</sup>

Estos microorganismos para su acción patogénica deben adherirse y colonizar la mucosa, para lo primero juegan un papel muy importante dos genes: *hpaAc* *iceA*. A mayor número de bacterias adheridas mayor daño.<sup>(12)</sup>

La colonización está dada por un lipopolisacárido, esto ocurre en varios pasos, por un lado es una de las moléculas de unión y por otra parece ser que tiene un papel importante en camuflar a la bacteria de la respuesta inmune al mimetizar los antígenos de grupo sanguíneo de Lewis, por lo que puede permanecer de forma crónica en el estómago sin ser eliminados por la respuesta inflamatoria.<sup>(12)</sup>

Las responsables del daño tisular son las enzimas que produce. Entre ellas hay que destacar a la ureasa cuya función es proteger a la bacteria frente al pH ácido originando productos oxidativos dañinos.<sup>(12)</sup>

Las fosfolipasas también tienen un importante papel al degradar los componentes lipídicos de la mucosa que le proporciona integridad. Otras enzimas con actividad proteolítica son catalasa y superóxido dismutasa.

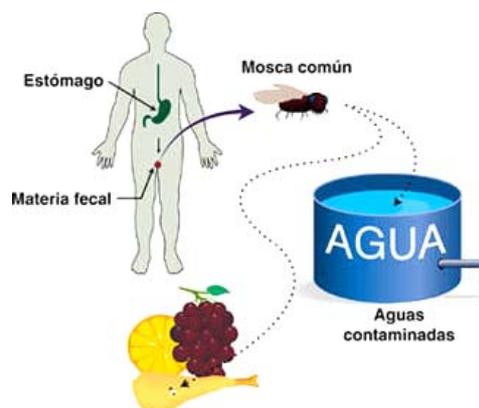
Los estudios de investigación se han centrado en dos factores bacterianos: citotoxina vacuolizante VacA (codificada por el gen VacA presente en todas las cepas) y la proteína CagA (codificada por el gen CagA, que no presenta toxicidad por sí misma, pero parece intervenir en la expresión de la toxina vacuolizante, está presente en el 80% de las cepas).<sup>(12)</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

El *helicobacter pylori* presenta una distribución mundial con una mayor probabilidad de infección en la infancia y su prevalencia es

mayor según aumenta la edad, en los Estados Unidos es de 50% en personas de 50 años de edad y un 25% en los de 30 años. La infección también depende de las condiciones higiénico-sanitarias bajas, nivel cultural escaso, con malos hábitos higiénico-dietéticos y hacinamiento. Las estadísticas muestran que en países desarrollados hay un 30% de infección frente al 80% que se observan en la mayor parte de los países en vías de desarrollo.<sup>(1,10)</sup>

Los investigadores del centro médico Santa Isabel de Boston (Estados Unidos) demostraron la participación de la mosca doméstica como transportador de la bacteria al tomarla de comidas contaminadas o heces. A partir de las heces de los portadores la bacteria se puede ahilar viva y con potencial para infectar, lo cual es evidencia a favor de la teoría que considera a la vía fecal-oral como la principal ruta de transmisión. La difusión a partir de reservorio de agua de consumo, es otra posibilidad y está respaldada por la alta prevalencia de la infección en comunidades que carecen del servicio de agua potable, y por la presencia de brotes epidémicos, atribuidos a la contaminación de los acueductos.<sup>(4,10)</sup>



Esquema de los mecanismos involucrados en la transmisión de la infección por *H. pylori*.

Estudios recientes han demostrado que la mosca común es un eficiente transportador de la bacteria y cumple un papel importante al contaminar los alimentos.<sup>(1,6)</sup>

## DIAGNOSTICO

Los métodos diagnósticos para *helicobacter pylori* podemos agruparlos en invasivos, si es necesaria la realización de una endoscopia para la obtención de muestra, y no invasivos aquella que no lo necesitan.

Actualmente se prefieren los métodos no invasivos ya en el estudio inicial de los pacientes (muchas veces el tratamiento depende de si éste presenta una enfermedad ulcerosa). La prueba más adecuada basada en la endoscopia es el test de la ureasa en la biopsia.

Otro método que se emplea (segundo en importancia) es el estudio histológico de las muestras de biopsia (tinción de Giemsa modificada o tinción de plata).

El cultivo tiene una alta especificidad y sensibilidad (casi 100%) y además permite la determinación de la sensibilidad frente al antibiótico, es por eso que se lo considera "patrón oro" para el diagnóstico de la infección por helicobacter pylori.

Las pruebas serológicas (no invasivas) son sencillas y baratas, pero nos indican únicamente infección previa por helicobacter pylori y no discrimina entre persona con infección activa, enfermedad, de aquellas infectadas no sintomáticas. Es útil en estudios epidemiológicos o cuando no se puede realizar la endoscopia u otros métodos diagnósticos. <sup>(4,12)</sup>

TÉCNICA	SENSIBILIDAD	ESPECIALIDAD
Histología	93 - 96%	98 - 99%
CULTIVO	80 - 98%	100%
TEST DE UREASA	88 - 95%	95 - 100%
Serología (ELISA)	86 - 94%	78 - 95%
TEST DE ALIENTO CON UREA	90 - 96%	88 - 98%
PCR	95 - 100%	95 - 100%

Técnicas diagnósticas ante la Infección por H.P. (1,13)

#### Métodos de detección de Helicobacter pylori

- Técnicas invasivas**
- \* Cultivo
  - \* Detección rápida de ureasa
  - \* Métodos moleculares
    - Amplificación del material genético
      - Gen ureasa
      - ARN ribosomal
    - Análisis de los fragmentos de restricción

- Técnicas no invasivas**
- \* Detección de anticuerpos tipo IgG e IgA
  - \* Pruebas de marcación de aire exhalado
  - \* Coprocultivo

## TRATAMIENTO

Las pautas de tratamiento para erradicar el helicobacter pylori combinan 2 o 3 antibióticos. Entre los antimicrobianos más utilizados se encuentran: amoxicilina, tetraciclina, metronidazol y claritromicina.

La duración de la terapia habitual ha sido de 7 a 10 días, aunque existen controversias en cuanto al tiempo de duración con pautas cortas de 3 a 5 días incluyendo 3 antibióticos y otros recomiendan pautas largas de mas de 10 días. <sup>(1)</sup>

#### Terapias combinadas para el manejo de la enfermedad por Helicobacter pylori

##### 1) Terapias con tres medicamentos

- Metronidazol+Tetraciclina+Bismuto (MTB)
- Metronidazol+Amoxicilina+Bismuto (MAB)
- Metronidazol+Claritromicina+Inhibidor de bomba (MCI)
- Metronidazol+Amoxicilina+Inhibidor de bomba (MAI)
- Amoxicilina+Claritromicina+Inhibidor de bomba (ACI)

##### 2) Terapias con cuatro medicamentos

- MTB+Inhibidor de bomba
- MAB+Inhibidor de bomba
- MTB+Antagonista de receptores H2
- MAB+Antagonista de receptores H2
- MCI+Antagonista de receptores H2
- MAI+Antagonista de receptores H2
- ACI+Antagonista de receptores H2

##### 3) Terapias con cinco medicamentos

- MTB+Antagonista de receptores H2+Inhibidor de bomba
- MAB+Antagonista de receptores H2+Inhibidor de bomba

## DESARROLLO

El helicobacter pylori es relacionado a una serie de patologías extradigestivas pero actualmente se dispone pocos datos y estudios estadísticamente significativos por lo que existen muchos interrogantes en el tema en lo que a su papel etiopatogénico se refiere en las enfermedades relacionadas a esta bacteria.

Las patologías que mas se han estudiado y relacionado con esta bacteria son: enfermedades dermatológicas (rosácea, urticaria crónica) <sup>(11)</sup>.

La arteriosclerosis había sido considerada como una patología de naturaleza esencialmente metabólica, ahora se sabe que el desarrollo de la placa está involucrada en un fenómeno inflamatorio precediendo a la rotura endotelial, la inflamación es una respuesta inespecífica que puede ser provocada a nivel de las arterias coronarias por múltiples factores: LDL aumentadas y modificadas, hipertensión arterial, diabetes, y datos sugieren la infección por bacterias como el helicobacter pylori entre otras. Estos agentes actúan alterando la adhesividad del endotelio para los leucocitos y plaquetas y estimulando la actividad procoagulante y vasoconstrictora de estos agentes. <sup>(13,3)</sup>

En el año 1994 Mendall y col. Fueron los primeros en publicar un estudio en el que se demuestra que pacientes con una patología isquémica cardiaca presentaban títulos serológicos de anticuerpos frente a helicobacter pylori mayor que los sujetos controles. Esta asociación fue estadísticamente significativa. Este mismo año Patel y col. Comunican en un artículo la existencia de un incremento de los niveles de fibrinógeno durante la infección por helicobacter pylori, y describieron niveles peri-

cos de fibrinógeno mayores en sujetos seropositivos para esta bacteria; Miragliotta en este mismo año comenta y recuerda un artículo publicado por ellos en 1989 que demuestra que las biopsias gástricas infectadas por esta bacteria podían coagular la sangre por estimulación de las células mononucleares.<sup>(11)</sup>

En 1995 se publica un estudio en el que sugieren que la asociación helicobacter pylori-enfermedad coronaria se explicaría por los efectos a largo plazo del proceso inflamatorio que incluye un incremento en los niveles plasmáticos de fibrinógeno, proteína c reactiva, ácido sálico y otras proteínas de fase aguda.<sup>(13)</sup>

Mendall y col. en 1996 sugiere una fuerte asociación entre la concentración de proteína c reactiva y enfermedad coronaria, describiendo también la producción de alteraciones genómicas clonales en las células musculares lisas generando una proliferación selectiva.<sup>(2,3)</sup>

La importancia de este proceso radica en el pasaje de placa estable a inestable.<sup>(2)</sup>

Otros artículos buscaron relacionar al H.P. en la infancia y el riesgo aumentado de padecer enfermedad coronaria en la vida adulta utilizando para esto el análisis de suero (Ig. específica para H.P.) de pacientes adultos con y sin enfermedad coronaria de entre 45-65 años con similares factores de riesgo en cuanto a condición económica, llegando a la conclusión de que si bien se encontró mayor seropositividad en pacientes con cardiopatía es necesario mayores estudios para concluir que existe relación del H.P y la enfermedad coronaria.<sup>(7)</sup>

Estudios previos han informado una asociación entre la infección por H.P. y la enfermedad isquémica cardíaca. Sin embargo no esta claro si esta asociación es debida a la virulencia de la bacteria o es meramente el resultado de la influencia de otros factores (edad, Clase social). Dichos estudios atribuyen esta asociación a un predominio mas alto H.P. más virulentos (cag. A (+)), resultado que apoyó la hipótesis de que el H.P. puede influir a través del estímulo inflamatorio persistente de bajo grado en el proceso de aterogénesis.<sup>(8,14,15)</sup>

En contrapartida estudios realizados en ratones vivos muestran resultados contradictorios con respecto al eslabón entre la infección por H.P. y la aterogénesis no revelando ningún indicio de que la infección por H.P. podría contribuir al desarrollo de formación de lesión aterosclerótica.<sup>(9)</sup>

## CONCLUSION

El *Helicobacter pylori*, el principal factor etiológico en la gastritis y la úlcera péptica, ha sido asociado con algunas enfermedades extradigestivas, aunque las evidencias que rela-

cionan al *H. pylori* con enfermedades no gastrointestinales son escasas y no concluyentes.

Es posible que, en sujetos con una predisposición particular, la liberación de sustancias con actividad vasoactiva y proinflamatoria, determinada por la infección por *H. pylori*, pudiera tener relación con la cardiopatía isquémica. No queda claro si esta asociación se debe realmente a la virulencia de la bacteria o, simplemente, es el resultado de factores que producen confusión, en particular la edad y la clase social.

Creemos necesarios más estudios, amplios y longitudinales, para poder cuantificar el valor predictivo de la seropositividad para *H. pylori*, aclarar la interpretación causal y determinar los mecanismos subyacentes de la posible asociación entre la infección por *H. pylori* y la cardiopatía isquémica.

## BIBLIOGRAFIA:

1. Díaz Alersi R. "Enfermedad por Helicobacter pylori". Rev. Elec. de Med. Intensiva [en línea]. Artículo. n°461. Vol. 2 N° 9, sep.2002 [fecha de ingreso: 28 de septiembre de 2004] URL disponible en: <http://www.iladiba.com/upr/1997/N-41997/hm/helic.asp>.
2. Alonso F.A, Grana D.R, Turconi P, Colombo B, y col. Actividad proliferativa y alteraciones cromosómicas de las células musculares lisas en la aterosclerosis. MEDICINA-Vol. 60-N° 5/1,2000:595-601
3. Bazzino O, Natale E. "El significado pronóstico de la elevación de la proteína C Reactiva en la cardiopatía isquémica". MEDICINA- Vol. 61-N° 2, 2001:239-242
4. García Campos JM., Alarcón T., Lopez Brea M." La infección por Helicobacter pylori" [en línea]. BioPress.net N° 8, dic.2003.[fecha de ingreso 10 de septiembre de 2004]URL disponible en: <http://www.biopress.net/articulos/articulo0803.htm>
5. 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 Sep 1; 98(9): 845-50
6. III° Simposio Internacional de Patología Gastrointestinal "Helicobacter pylori" Primer Consenso Argentino para su diagnóstico y tratamiento.[en línea] Neuquén, Abril del 2000.[Fecha de Ingreso 18 de septiembre de 2004] URL disponible en: [http://www.caded.org/helicobacter\\_pylori.htm](http://www.caded.org/helicobacter_pylori.htm)
7. Mendall MA., Goggin PM., Molineaux M, J Levy, y col. "Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease". British Heart Journal, Vol 71, 437-439
8. Pasceri V; Cammarota G; Patti G; Cuoco L, y col. "Association of virulent Helicobacter pylori strains with ischemic heart disease". Circulation. 1998 May 5; 97(17): 1675-9
9. Mach F, Sukhova GK, Michetti M, Libby P, Michetti P. " Influence of Helicobacter pylori Infection During Atherogenesis In Vivo in Mice" . Circulation,2002;90:e1.
10. Atherton JC, Blazer MJ, "Infecciones por Helicobacter Pylori". Principios de Medicina Interna Harrison 14 edición, cap. 156;1076-1079.
11. Jergueta P, Rojo JM,Gancedo P, Herrerias JM, "Infecciones Por Helicobacter Pylori y Patologías Extradigestivas" [en línea] ANALES Sis San Navarra 1998, 21 (Supl. 2): 61-65.[fecha de ingreso 10 de septiembre de 2004]URL disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol21/supl e2/pdf/08infe.pdf>.
12. Boixeda D, Martín C, Gisbert J.P,"Patogenia y diagnóstico de la infección por Helicobacter Pylori" En: Boixeda de Miquel D, Gisbert J.P, Martín de Argila

- C, ed. "Infección por H.P" ¿Dónde esta el límite? Barcelona:JR Prous SA, 1996;35-47,93-114.
13. Patel, P.; Mendall, M. A., and cols. Association of *Helicobacter Pylori* and *Chlamidia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995 Sep 16; 311(7007)
  14. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation*. 1997; 96: 4095–4103.
  15. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Bagnall AM. *Helicobacter pylori* infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study. *BMJ*. 1997; 315: 1199–1201