

Manifestaciones extradigestivas de la infección por *Helicobacter pylori*. ¿Ciencia o ficción?

Carlos Martín de Argila y Daniel Boixeda

Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Madrid.

Infección por *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori es una bacteria gramnegativa identificada por primera vez en Australia en 1983¹. Desde entonces se ha venido implicando su participación en una serie de enfermedades que afectan al tracto digestivo. Actualmente, nadie pone en duda que *H. pylori* desempeña un papel etiopatogénico fundamental en la gastritis y en la enfermedad ulcerosa péptica. La erradicación de este microorganismo no sólo consigue una curación y cicatrización más rápida de estas lesiones, sino que se acompaña de una drástica reducción en las tasas de recurrencia ulcerosa, logrando una disminución muy importante de los episodios de hemorragia digestiva, una clara mejoría de la «calidad de vida» de estos enfermos y un considerable abaratamiento del tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica en relación con los tratamientos antisecretores «clásicos»². Por otra parte, diversos estudios han demostrado que la inflamación producida por *H. pylori* en la mucosa gástrica contribuye al desarrollo del adenocarcinoma gástrico y esta infección también se ha relacionado con el linfoma gástrico tipo MALT de bajo grado^{3,4}. La participación de este microorganismo en otras enfermedades digestivas como la dispepsia no ulcerosa, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el papel que *H. pylori* podría desempeñar como factor protector o favorecedor de las lesiones gástricas producidas por los antiinflamatorios no esteroides (AINE) continúan siendo actualmente temas de gran controversia⁵⁻⁷.

La ingente cantidad de estudios que se han dedicado a investigar la infección por *H. pylori* no se han limitado durante los últimos años a estudiar exclusivamente su participación en enfermedades de la esfera gastrointestinal, sino que intentan relacionarla con otras enfermedades digestivas extraintestinales, así como con enfermedades extradigestivas, fundamentalmente la cardiopatía isquémica, ciertas enfermedades dermatológicas, enfermedades endocrinas y enfermedades inmunológicas, entre otras (tabla 1). La posible participación de *H. pylori* en estas enfermedades no deja de ser un campo de investigación tremendamente atractivo y fascinante, que podría conducir a unas implicaciones verdaderamente revolucionarias en cuanto a su tratamiento en el caso de que se demuestre su participación. Sin embargo, también es cierto que estas investigaciones están generando una gran confusión en la clase médica, creando unas expectativas hoy por hoy desmedidas y con el riesgo de que se realicen de un modo más o menos indiscriminado tratamientos erradicadores en enfermedades en las que aún no está demostrado fehacientemente el papel etiológico de *H. pylori*.

El objetivo de esta revisión ha sido analizar de un modo crítico, a partir de los estudios publicados en la bibliografía médica, la posible relación de *H. pylori* en estas enfermedades extradigestivas. Para ello se han revisado, utilizando el MEDLINE, todas aquellas publicaciones nacionales y extranjeras en las que apareciesen como «palabras clave» las diferentes manifestaciones extraintestinales y extradigestivas relacionadas con *H. pylori* desde 1990 hasta septiembre de 1999. Se han incluido también los resúmenes y las comunicaciones presentados en congresos que se han considerado relevantes, aunque no hayan sido publicados como artículos completos. Para tratar de obtener una visión amplia y objetiva de la posible asociación de *H. pylori* con cada una de las diferentes enfermedades involucradas se describirán en cada una de ellas los estudios epidemiológicos, los posibles mecanismos fisiopatogénicos que se han relacionado en la participación de este microorganismo y, finalmente —si existen— los estudios de intervención realizados mediante la erradicación de *H. pylori*.

Enfermedades vasculares y *H. pylori*

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

Enfermedad isquémica coronaria

Desde hace años se ha venido investigando la posible participación de agentes infecciosos (responsables de infección)

TABLA 1

Enfermedades extradigestivas relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*

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

Correspondencia: Dr. C. Martín de Argila.
Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal.
Pico Balaitus, 57, 5.º A. 28035 Madrid.
Correo electrónico: cmartind@meditex.es

Recibido el 25-10-1999; aceptado para su publicación el 22-12-1999

Med Clin (Barc) 2000; 114: 308-317

nes de tipo crónico) en la enfermedad isquémica coronaria (EIC), habiéndose involucrado en este proceso tanto a agentes virales como bacterianos (citomegalovirus, herpesvirus, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, infecciones dentales, etc.)⁸. Estos estudios provocaron que se especulase con la posible participación de *H. pylori* –infección también de carácter crónico– en la EIC.

Mendall et al en 1994⁹ fueron los primeros en describir la existencia de una alta seroprevalencia de la infección por *H. pylori* en 111 pacientes con cardiopatía isquémica demostrada mediante coronariografía frente a un grupo control de 74 personas sanas de edad similar (*odds ratio* [OR], 2,15; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,07-4,29), tras realizar un ajuste en relación con la edad, el nivel socioeconómico y los factores «convencionales» de riesgo para la EIC. Este estudio inicial causó un gran impacto en la comunidad científica, lo que originó que se iniciasen numerosas investigaciones en esa misma línea de trabajo. Desde entonces, se han publicado en la bibliografía más de 18 estudios epidemiológicos retrospectivos que incluyen a más de 1.900 personas. La mayoría de los resultados –aunque muy dispares de unos a otros estudios– atribuyen riesgos relativos por encima de 1 para los pacientes infectados por *H. pylori*¹⁰⁻¹³. Sin embargo, estos estudios presentan una serie de limitaciones que deben ser tenidas en cuenta en su análisis: en la mayoría de ellos no se toman en consideración factores epidemiológicos de «confusión» importantes (edad, nivel socioeconómico, área geográfica de procedencia, etc.) y en ocasiones los grupos control empleados no son los más adecuados (pacientes con enfermedades diferentes de la EIC, etc.). Por otro lado, en ningún estudio se incluye a más de 100 enfermos con EIC y en más de 100 controles se encuentra asociación.

Más recientemente han sido publicados estudios epidemiológicos de tipo prospectivo, metodológicamente mejor planteados que los anteriores y que incluyen en conjunto a más de 1.100 enfermos con EIC con sus respectivos controles. En ninguno de ellos se observan diferencias estadísticamente significativas entre la prevalencia de *H. pylori* en el grupo con EIC y el grupo control¹⁴⁻¹⁸.

En todos los estudios epidemiológicos referidos la determinación de la infección por *H. pylori* se ha realizado mediante técnicas serológicas. Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo empleando el test del aliento (de mayor sensibilidad y especificidad que la serología) como prueba diagnóstica en 145 pacientes con EIC y en 202 controles. Las prevalencias de *H. pylori* en el grupo con EIC y el grupo control fueron similares (del 78 y del 66%, respectivamente), sin observarse diferencias estadísticamente significativas¹⁹.

Pasceri et al²⁰ han ido más allá en sus estudios epidemiológicos y han investigado no sólo la prevalencia de *H. pylori*, sino también la de aquellas cepas *CagA*⁺ en 88 pacientes con EIC y en 88 controles agrupados por sexo y edad, con un nivel socioeconómico similar. La prevalencia de *H. pylori* fue significativamente superior en el grupo con EIC respecto al grupo control (el 62 frente al 40%; $p < 0,004$; OR, 2,8; IC del 95%, 1,3-7,4). De entre las personas infectadas, la prevalencia de cepas *CagA*⁺ fue mayor entre los pacientes con EIC que entre los controles (el 43 frente al 17%; $p < 0,0002$; OR, 3,8; IC del 95%, 1,6-9,1). Este hallazgo es interpretado por los autores como que la asociación de la infección por *H. pylori* con la EIC parece estar relacionada más específicamente con las cepas más virulentas del microorganismo.

Desde el punto de vista fisiopatológico se han realizado varios estudios *in vitro* y en animales de investigación tratando

de identificar el posible mecanismo patogénico a través del cual *H. pylori* pudiera estar relacionado con la EIC. *H. pylori* podría actuar a distancia –desde la infección crónica que produce durante décadas en la mucosa gástrica– sobre las paredes de las arterias coronarias mediante la activación de una respuesta crónica inflamatoria sistémica. En este sentido, *H. pylori* comparte una propiedad muy importante con otros microorganismos involucrados con la EIC (*Chlamydia pneumoniae* en infecciones dentales), ser una bacteria gramnegativa y, por tanto, con lipopolisacáridos de membrana externa capaces de «disparar» una cascada inflamatoria en el huésped colonizado⁸. Además, se ha demostrado en estudios *in vitro* que *H. pylori* es capaz de producir el denominado factor *paf-aceter*, que es un potente mediador de la reacción inflamatoria a través de la inducción de la quimiotaxis y el aumento de la permeabilidad vascular en la microcirculación conduciendo a fenómenos de oclusión trombótica²¹. En estudios *in vitro* e *in vivo* realizados en animales de experimentación se ha observado que extractos de *H. pylori* promueven la adhesión de los leucocitos polimorfonucleares a las células endoteliales²². Esta adhesión se acompaña de una disminución de la permeabilidad de los capilares de la microcirculación, una degranulación de los mastocitos y la formación de agregados de leucocitos y plaquetas^{23,24}. Además, se ha observado que *H. pylori* promueve el aumento de las concentraciones séricas de reactivantes de fase aguda (proteína C reactiva, fibrinógeno y leucocitos), del factor de necrosis tumoral α (FNT- α) y de diversas citocinas^{25,26}. Otro mecanismo barajado es que *H. pylori* desencadene de una reacción autoinmune cruzada frente a las proteínas endógenas hsp60 (*H. pylori* contiene subunidades similares a las hsp60) y antígenos endoteliales^{27,28}. Sin embargo, no se descarta que el propio microorganismo pudiera actuar *in situ* sobre el endotelio vascular lesionando la pared directamente o mediante una respuesta inflamatoria local, lo que desencadenaría el proceso de aterogénesis vascular. Recientemente, y a favor de esta acción directa del microorganismo, se ha detectado mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ADN de *H. pylori* en placas de ateroma de arterias coronarias y en aorta²⁹. Además, se conoce que este microorganismo es capaz de desencadenar episodios de bacteriemias transitorias que le permitirían ponerse en contacto directo con el endotelio coronario³⁰.

Se han publicado estudios en los que se describe que *H. pylori* pudiera actuar incrementando los denominados factores de riesgo «clásicos» de la EIC. En este sentido, dos amplias series realizadas en población finlandesa con predominio de varones sugieren la existencia de alteraciones lipídicas en personas infectadas por *H. pylori*^{31,32}. En España, De Luis et al describen en pacientes diabéticos infectados por *H. pylori* concentraciones séricas más elevadas de triglicéridos y valores más bajos de colesterol HDL que en los pacientes no infectados³³. Sin embargo, la mayoría de los estudios (incluido un metaanálisis que recoge datos de 18 estudios con más de 10.000 personas investigadas) no observan estos datos^{10,14,17,19,34-36}. Lip et al³⁷ describen una mayor seroprevalencia de *H. pylori* en 124 pacientes con hipertensión arterial en relación con un grupo control (el 85 frente al 66%; $p < 0,007$).

Desgraciadamente –y con toda probabilidad por la dificultad metodológica y el prolongado tiempo de seguimiento necesario que ello supondría– carecemos aún de estudios de intervención en los que se pudiese demostrar un posible efecto beneficioso de la erradicación de *H. pylori* en el desarrollo de la EIC. Sin embargo, sí se ha estudiado el efecto de la erradicación sobre factores de riesgo aislados

de la EIC. En este sentido, De Luis et al³⁸ han analizado el efecto de la erradicación de la infección por *H. pylori* en el perfil lipídico de pacientes diabéticos y han observado un aumento en las cifras de colesterol HDL, aunque son necesarios más estudios para confirmar estos resultados.

Accidente cerebrovascular

La posible asociación de la infección por *H. pylori* y los accidentes cerebrovasculares (ACV) proviene de algunos estudios aislados de tipo epidemiológico en los que se observa una mayor prevalencia de la infección en pacientes con esta enfermedad que en controles³⁹⁻⁴³. Sin embargo, no existen aún estudios epidemiológicos amplios, prospectivos y bien diseñados que investiguen esta asociación.

En principio, los mecanismos patogénicos a través de los cuales *H. pylori* produciría los ACV serían los mismos que para la EIC⁴¹.

No hay estudios de intervención que investiguen el efecto de la erradicación de *H. pylori* sobre el desarrollo de estas enfermedades.

Fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud primario es un trastorno vascular funcional caracterizado por episodios intermitentes de vasospasmo de las arteriolas distales de las extremidades (generalmente en las manos), que afecta fundamentalmente al sexo femenino y que suele desencadenarse con la exposición al frío o tras situaciones de presión emocional. La infección por *H. pylori* también se ha relacionado con este fenómeno. En un estudio italiano la prevalencia de la infección por *H. pylori* (empleando la prueba del aliento con urea-¹³C) fue del 81% en 26 enfermos con fenómeno de Raynaud y del 20% en 10 controles apareados por sexo y edad⁴⁴. Este mismo grupo de investigadores en otros dos estudios epidemiológicos –en los que no emplean grupo control– observan una alta prevalencia de la infección por *H. pylori* en personas con este fenómeno vascular funcional^{45,46}. En uno de ellos se describe, además, que la cepa de *H. pylori* más frecuente es la tipo I (*CagA*⁺/*VacA*⁺)⁴⁵. No se han publicado otros estudios epidemiológicos.

Se ha sugerido que la liberación de citocinas, prostaglandinas, leucotrienos y de otras sustancias vasoactivas que pueden actuar en la circulación vascular periférica podría ser el mecanismo patogénico que explicase esta asociación⁴⁷, lo que no ha sido demostrado.

Tan sólo existe un estudio publicado que investigue el efecto de la erradicación de *H. pylori* en personas con fenómeno de Raynaud. En este estudio, Gasbarrini et al⁴⁶ observan que en 5 de los 30 pacientes (17%) en los que se logra la erradicación se produce una desaparición completa de los episodios del trastorno vascular durante los 3 meses de seguimiento, pero, además, en 18 de los 25 enfermos restantes (72%) se produce una mejoría parcial con una disminución en la intensidad, duración y frecuencia de los ataques del fenómeno de Raynaud. A pesar de los resultados espectaculares descritos en esta publicación, se debe destacar que se trata de un estudio no aleatorizado, no ciego y con un seguimiento muy corto de los pacientes.

Migraña

Es conocida la teoría vascular en la patogenia de la migraña⁴⁸. Esta teoría, y el hecho de que la infección por *H. pylori* se haya relacionado con otras enfermedades vasculares, ha desencadenado la búsqueda de una posible relación de esta enfermedad con la infección por este microorganismo.

Tan sólo dos estudios epidemiológicos han investigado esta asociación. El primero de ellos se realizó en una población infantil griega con migraña en el que se observó una baja prevalencia de *H. pylori* (22,6%)⁴⁹. El segundo estudio, realizado en población adulta por el grupo de Gasbarrini et al⁵⁰, se observa, en un grupo de 462 pacientes con el diagnóstico de migraña, una prevalencia de la infección (determinada mediante la prueba del aliento con urea-¹³C) del 40%. La cepa más frecuente en estos pacientes fue la tipo-I (*CagA*⁺/*VacA*⁺). Ninguno de los dos estudios utilizó un grupo control. En cualquier caso, las prevalencias de *H. pylori* descritas en ambos estudios son bajas, muy similares a las de la población general.

En otro estudio del grupo de Gasbarrini et al⁵¹ se investiga, además, el efecto de la erradicación en la migraña. En 20 de los 88 pacientes (23%) en los que se logró la erradicación se produjo una desaparición completa de los episodios de migraña durante los 6 meses de seguimiento; en 51 de los 68 enfermos restantes (75%) se produjo una mejoría parcial con una disminución en la intensidad, duración y frecuencia de los episodios de migraña. Ninguno de los pacientes en los que no se logró la erradicación mejoraron de su migraña. Este estudio carecía de grupo control, no estaba aleatorizado, no era ciego y el tiempo de seguimiento de los pacientes fue corto.

Enfermedades dermatológicas y *H. pylori*

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

Urticaria crónica

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

Las prevalencias de la infección por *H. pylori* en pacientes con urticaria crónica observadas en los distintos estudios publicados son muy dispares y oscilan entre un 34 y un 80%, si bien la mayoría refiere prevalencias menores del 60%⁵²⁻⁵⁹. En ninguno de los estudios se comparan las prevalencias obtenidas con un grupo control y el número de pacientes incluidos es reducido (menor de 100, exceptuando los dos últimos estudios enumerados).

Desde el punto de vista patogénico se ha postulado que la infección por *H. pylori* sería responsable de un aumento en la permeabilidad vascular gástrica, lo que provocaría que la persona infectada estuviese expuesta a un mayor número de alérgenos alimentarios⁶⁰. También es posible que la estimulación inmunológica desencadenada por la infección crónica por *H. pylori* provoque, mediante la liberación de mediadores de la inflamación, una hipersensibilidad vascular dérmica inespecífica frente a un elevado número de alérgenos fruto de un aumento de la permeabilidad vascular. En este sentido, *H. pylori* podría actuar como un «disparador» alérgico en la activación de los mastocitos, mediante la acción de ciertas citotoxinas de la bacteria, las cuales podrían inducir directamente el paso de iones Ca²⁺ hacia el interior de estas células⁵⁷. Recientemente, y apoyando esta hipótesis, se ha observado que pacientes con urticaria cró-

nica e infectados por *H. pylori* presentan valores más altos de proteínas catiónicas eosinofílicas en el jugo gástrico que las personas no infectadas⁶¹. Se sabe que estas proteínas son moléculas con capacidad citotóxica secretadas por los eosinófilos activados y que están implicadas en diversas enfermedades dermatológicas.

Al contrario de lo que sucede con otras enfermedades que se han tratado de relacionar con la infección por *H. pylori*, en el grupo de las enfermedades dermatológicas se han realizado diversos estudios de intervención estudiando el efecto que la erradicación tiene sobre las mismas. En el caso de la urticaria crónica se han llevado a cabo varios trabajos en este sentido, con resultados prometedores en algunos casos, variando la proporción de curación completa de la enfermedad o mejoría importante entre el 13 y el 100%^{52-54,57,58}. Sin embargo, todos estos estudios carecen de grupo control, no están aleatorizados y no son ciegos. El período de seguimiento es demasiado corto en todos ellos (3 meses), si se exceptúa el estudio de Wedi et al⁵⁸, en el que se siguió a los pacientes durante 2 años y es, curiosamente, el que ofrece tasas de curación más bajas.

En dos estudios más recientes que emplean un grupo control y en los que la erradicación se realiza de modo aleatorizado no se observa influencia de la erradicación de *H. pylori* en relación con mejoría o curación de la sintomatología de los pacientes con urticaria crónica^{55,56}.

El único estudio publicado hasta el momento en el que se realiza la erradicación de modo doble ciego y aleatorizado (aunque con un escaso número de pacientes incluidos) no observa mejoría de la urticaria crónica en relación con la desaparición del microorganismo⁶².

Rosácea

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

A esta enfermedad dermatológica se la ha relacionado a menudo con la presencia de hipoclorhidria gástrica, gastritis y trastornos en la mucosa intestinal del yeyuno. Se ha observado que, de modo similar a lo que ocurre en la enfermedad péptica ulcerosa, tiene un curso estacional, pero, además, se han ensayado con éxito tratamientos que emplean antibióticos, especialmente metronidazol y tetraciclina^{63,64}. Todos estos hechos han propiciado que se haya considerado la posible relación etiológica de la infección por *H. pylori* con esta enfermedad dermatológica.

Los primeros estudios epidemiológicos que investigaron esta posible asociación encontraron cifras altas de prevalencias de la infección por *H. pylori* (> 80%) en pacientes con rosácea^{65,66}; sin embargo, todos estos estudios carecían de grupo control. Los trabajos que sí han incluido grupos control^{63,67-69} no han permitido observar diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de *H. pylori* y, además, las tasas de infección descritas han sido más bajas (varían entre el 23 y el 68%).

Así como en la urticaria crónica se han llevado a cabo varios estudios de intervención erradicando *H. pylori* en enfermos con esta enfermedad, son escasos los trabajos realizados en este sentido con la rosácea. La primera descripción de uno de estos estudios fue realizada en 1996 por Kolibásová⁷⁰. Esta autora describe la curación rápida, completa y mantenida durante 2 años de seguimiento de un paciente con rosácea (en el que previamente habían fracasado todos los tratamientos habituales de los que se disponía para esta enfermedad) al erradicar su infección por *H. pylori*. Utas et

al⁶³, en un estudio sin grupo control y, por tanto, no ciego ni aleatorizado, describen una mejoría de las lesiones (eritema, pápulas y pústulas) en pacientes infectados por *H. pylori* en los que se logró la erradicación. No obstante, el único estudio de intervención controlado, aleatorizado y doble ciego publicado hasta el momento no ha observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mejoría observada de la rosácea en el grupo erradicado y en el que no se realizó erradicación⁷¹.

Ninguno de los estudios que ha descrito una mayor prevalencia de la infección por *H. pylori* en los pacientes con rosácea o que hayan descrito una mejoría clínica de la enfermedad tras la erradicación se ha aventurado a explicar los posibles mecanismos fisiopatológicos que podrían explicar esta asociación.

Se han publicado descripciones aisladas anecdóticas en relación con una posible asociación de la infección por *H. pylori* con otras enfermedades dermatológicas como son la alopecia areata, la dermatitis atópica, la púrpura de Schönlein-Henoch y el síndrome de Sweet⁷²⁻⁷⁶.

Enfermedades autoinmunes y *H. pylori*

Tiroiditis autoinmune

Tradicionalmente se han barajado diversas infecciones (tanto virales como bacterianas) como posibles etiologías de la tiroiditis autoinmune⁷⁷. Se han descrito altas seroprevalencias de la infección por *H. pylori* en pacientes con tiroiditis autoinmune en relación con grupos control^{78,79}. Incluso se ha observado que la cepa *CagA*⁺ son más frecuentes en estos pacientes⁷⁸.

Desde el punto de vista etiopatogénico, De Luis et al⁷⁹ han observado que los pacientes infectados por *H. pylori* poseen títulos más elevados de anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina, existiendo además un incremento de tipo lineal entre los títulos de anticuerpos anti-*H. pylori* y los títulos de anticuerpos antimicrosomales. Estos datos hacen pensar que *H. pylori* puede ser responsable de provocar en estos pacientes una respuesta cruzada de tipo autoinmune frente al tejido tiroideo.

No se han realizado hasta el momento estudios de intervención terapéutica para erradicar el microorganismo en estos pacientes.

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren se caracteriza clínicamente por la presencia de xerofthalmia y xerostomía e histológicamente por la afectación de las glándulas exocrinas, con una infiltración plasmolinfocitaria que conduce a una destrucción y a la progresiva disminución de sus secreciones y se ha relacionado epidemiológicamente con la infección por *H. pylori*. Figura et al⁸⁰ estudiaron tan sólo a 4 pacientes con este síndrome. Tres de los 4 pacientes estaban infectados por *H. pylori*. Schowji et al⁸¹ describieron también una alta seroprevalencia de la infección en pacientes con esta enfermedad cuando la compararon con la observada en pacientes con otras conectivopatías (lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide). Sin embargo, en un estudio italiano, el 71% de 21 pacientes estudiados con síndrome de Sjögren estaban infectados por *H. pylori* frente a un 63% de 80 controles con dispepsia ($p > 0,05$)⁸². Más recientemente, se han observado similares resultados en un estudio que incluyó a 32 enfermos con síndrome de Sjögren y a 64 pacientes dispépticos como grupo control ajustados por edad y sexo. Las prevalencias de la infección por *H. pylori* fueron similares y

bajas en ambos grupos (el 31 y el 39%, respectivamente)⁸³. Etiopatogénicamente se ha tratado de explicar la posible asociación de la infección por *H. pylori* con este síndrome aduciendo que en pacientes inmunológicamente predispuestos esta infección puede transformar una enfermedad de Sjögren latente en la enfermedad florida mediante la estimulación de autoanticuerpos por esta bacteria. En este sentido, se conoce que ciertas cepas de *H. pylori* poseen epítomos similares a otros encontrados en el epitelio gástrico y en otros tejidos humanos como son las glándulas salivales y el endometrio⁸⁴, hipótesis que no se ha confirmado hasta el momento.

El único estudio publicado que investiga el efecto de la erradicación de *H. pylori* en los pacientes con esta enfermedad es el estudio de Figura et al⁸⁰. En este trabajo se describe una mejoría en los síntomas y signos en 3 pacientes tratados durante un seguimiento de 6 meses. El estudio no incluye grupo control y no fue ciego ni aleatorizado.

Artritis reumatoide

El grupo de investigación de Gasbarrini ha descrito recientemente una mayor prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con artritis reumatoide que en un grupo control ajustado por sexo y edad⁸⁵.

En un estudio preliminar, Graff et al⁸⁶, sin emplear un grupo control, no observaron beneficio con la erradicación de *H. pylori* en la clínica de la artritis reumatoide en 8 pacientes tratados para esta infección y seguidos durante 18 semanas. Más recientemente, Zentilin et al⁸⁷ han observado que la erradicación de *H. pylori* en 15 enfermos con artritis reumatoide se acompaña de una mejoría estadísticamente significativa en todos los índices de la enfermedad reumática, mejoría que no se produce en los 15 pacientes del grupo control con artritis reumatoide y no infectados por *H. pylori*.

Púrpura trombocitopénica idiopática

Franceschi et al⁸⁸, en un estudio preliminar, observaron una alta prevalencia de la infección por *H. pylori* (67%) en un grupo de 15 pacientes diagnosticados de púrpura trombocitopénica idiopática, aunque no la compararon con un grupo control. En este mismo estudio, se realizó tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori* a los 10 pacientes que estaban infectados por este microorganismo, y observaron que en los siete en quienes se logró la erradicación las cifras medias de plaquetas en sangre se elevaron de 90.200 a 148.800/ μ l ($p < 0,05$) y, además, 6 semanas después del tratamiento era indetectable en el suero de estos 7 enfermos la presencia de anticuerpos antiplaquetarios. Estos cambios no se observaron en aquellos pacientes en los que no se logró la erradicación.

El mismo grupo de investigadores ha publicado recientemente otro trabajo en el que incluyeron a un mayor número de pacientes y con un grupo control en el que se confirman los hallazgos del estudio preliminar⁸⁹. Los autores sugieren que reacciones de tipo cruzado entre *H. pylori* y antígenos plaquetarios podrían explicar los resultados obtenidos con la erradicación.

Otras enfermedades extradigestivas y *H. pylori*

Diabetes mellitus

Se han realizado diversos estudios epidemiológicos tratando de investigar la existencia de una posible asociación entre la diabetes mellitus y la infección por *H. pylori*. Oldenburg et al⁹⁰ publicaron el primero de estos trabajos, en el que observan

una mayor seroprevalencia de la infección en un grupo de 143 enfermos diabéticos (45 insulínodpendientes y 98 no insulínodpendientes) que en el grupo control de 159 sujetos. Sin embargo, posteriormente se ha comprobado que este estudio adolecía de importantes errores metodológicos⁹¹. Dos estudios posteriores, realizados sin grupo control, encuentran prevalencias relativamente bajas de la infección por *H. pylori* en pacientes diabéticos^{92,93}. Estas bajas prevalencias se confirman en los dos únicos estudios (uno italiano y otro español) en los que los resultados se comparan con grupos control (el 37 frente al 34%, $p > 0,05$ y el 34 frente al 47%; $p > 0,05$; respectivamente)^{94,95}.

Desde el punto de vista fisiopatológico se han descrito valores más elevados de los títulos de anticuerpos anticélulas parietales y anticélulas de los islotes de Langerhans en los pacientes diabéticos infectados por *H. pylori* que en los no infectados⁹⁵. También se ha observado que los requerimientos de insulina son más elevados en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 infectados por *H. pylori* que en los no infectados⁹³.

Tan sólo disponemos en la bibliografía de dos estudios de intervención. Uno de ellos presenta importantes deficiencias metodológicas al carecer de grupo control y la erradicación de *H. pylori* no se tradujo en ningún beneficio para el control de la diabetes en los pacientes previamente infectados⁹⁶. El otro estudio, realizado en una población pediátrica, con grupo control pero no ciego ni aleatorizado, tampoco observó que la erradicación de *H. pylori* influyera sobre el control de la diabetes y los requerimientos de insulina⁹⁷.

Encefalopatía hepática

Por su carácter singular frente al resto de las enfermedades del tubo digestivo, a pesar de no ser estrictamente una enfermedad extradigestiva, se ha considerado oportuno incluir a la encefalopatía hepática en esta revisión.

El papel del amonio en la encefalopatía hepática constituye una de las teorías fisiopatológicas más conocidas de esta entidad. Se considera que la elevada cantidad de amonio en sangre que se observa en los pacientes con encefalopatía hepática proviene predominantemente de la actividad bacteriana del colon⁹⁸. Es conocido que *H. pylori* posee una importantísima actividad ureásica, muy superior a cualquier otra enterobacteria ureasa positiva⁹⁹. Esta capacidad para hidrolizar la urea y producir grandes cantidades de amonio ha hecho que se haya considerado este microorganismo en la patogenia de la encefalopatía hepática de los pacientes cirróticos.

Se han realizado diversos estudios encaminados a conocer la prevalencia de la infección por *H. pylori* en los pacientes con cirrosis hepática. Sin embargo, en el paciente cirrótico, como consecuencia de su enfermedad, intervienen a menudo diversos factores (frecuentes tratamientos antibióticos, numerosos ingresos hospitalarios, realización de numerosas exploraciones intervencionistas, etc.) que de no tenerse en cuenta propician la aparición de fenómenos de «confusión» en los análisis estadísticos de estos trabajos, lo que hace que en los diversos estudios realizados, con prevalencias de la infección por *H. pylori* que varían entre un 26 y un 77%, los resultados deban considerarse en algunos de ellos con la lógica cautela y reservas¹⁰⁰⁻¹⁰⁵.

También se ha estudiado si la prevalencia de la infección por *H. pylori* varía entre pacientes cirróticos con y sin encefalopatía hepática. Gubbins et al¹⁰⁶, en un estudio multicéntrico y prospectivo que incluye a 188 pacientes con hepatitis alcohólica descompensada, observan una mayor prevalencia de *H. pylori* en los pacientes con encefalopatía

hepática que en aquellos sin esta complicación (el 79 frente al 62%, $p < 0,05$). En otro estudio similar que incluye a 55 pacientes cirróticos, se observó también una mayor prevalencia de la infección en los enfermos con encefalopatía que en aquellos sin esta complicación (el 67 frente al 33%, $p < 0,05$)¹⁰⁷.

En relación con el mecanismo patogénico a través del cual *H. pylori* conduciría a la encefalopatía hepática en los pacientes con cirrosis se han efectuado diversas hipótesis de trabajo. La producción de amonio gástrico por *H. pylori* en pacientes con cirrosis infectados podría ser relevante, dadas las importantes cantidades existentes de este microorganismo en la cavidad gástrica en las personas infectadas¹⁰⁸. Además, la alcalinización del medio gástrico en los cirróticos evitaría que el amonio se transformara en NH_4 (que atraviesa las membranas con dificultad)¹⁰⁹; de este modo, habría disponible más NH_3 para difundir a la circulación general¹⁰⁶. Sin embargo, se sabe que las concentraciones de amonio plasmático en los enfermos cirróticos dependen de diversos factores (tasa de síntesis hepática de urea, masa muscular, metabolismo de la glutamina y acción ureásica bacteriana intestinal y excreción renal de urea, entre otros)¹¹⁰. Por todo ello, es difícil conocer con exactitud la fuente predominante de amonio sérico en el paciente cirrótico. La mayoría de los estudios disponibles en la actualidad han aportado datos observacionales sin aclarar el mecanismo íntimo que explique la participación de la infección por *H. pylori* en el desarrollo de la encefalopatía hepática. Así, algunos estudios han observado concentraciones plasmáticas de amonio más elevadas en pacientes con hepatopatía crónica infectados por este microorganismo que en no infectados¹¹¹⁻¹¹³; sin embargo, otros estudios no han confirmado estos resultados^{110,114-118}. Por otro lado, Ito et al¹¹⁹ han descrito que las concentraciones de amonio sérico de ratas cirróticas aumentan tras instilar unidades formadoras de colonias de *H. pylori* en su cavidad gástrica.

Se han llevado a cabo diversos estudios de intervención para erradicar *H. pylori* en pacientes cirróticos y con resultados dispares de unos a otros. Si bien hay estudios en los que se describe una disminución significativa de las cifras de amonio sérico¹¹⁵ o una mejoría clínica de la encefalopatía¹⁰⁷ cuando se erradica *H. pylori*, ninguno de ellos es ciego y aleatorizado y algunos se han realizado sin un grupo control^{119,120}.

La consideración de que el descenso en la amoniemia se debiera al efecto de la terapia antibiótica erradicadora sobre el amonio producido por la flora intestinal general, más que a la desaparición del amonio producido específicamente por *H. pylori*¹²¹, llevó a que se realizaran estudios de intervención empleando ácido acetohidroxámico (AAH) (potente inhibidor de la ureasa bacteriana pero no antibiótico). Zullo et al¹¹⁰ observaron en un estudio con grupo control (no ciego ni aleatorizado) en pacientes cirróticos que la administración de AAH producía un descenso importante en los valores de amonio en los pacientes infectados por *H. pylori*; descenso que fue más importante cuanto mayor era la densidad de *H. pylori* en la mucosa gástrica y más importante en los enfermos con estadios más avanzados de la cirrosis hepática. Sin embargo, no se produjeron descensos de la amoniemia en los enfermos no infectados. Este resultado apoyaría el papel de *H. pylori* en el incremento de las concentraciones de amonio en los pacientes cirróticos infectados. En contraposición a estos resultados, Plevris et al¹¹⁴, administrando urea por vía oral a enfermos cirróticos, observaron que los valores de amonio aumentaban en todos los pacientes independientemente de si estaban o no previamente infectados por *H. pylori*, no existiendo además diferencia entre los *H. pylori* positivos y negativos.

Un estudio español muy reciente no observa variación en los valores de amonio sérico ni en indicadores clínicos de encefalopatía hepática subclínica tras la erradicación de *H. pylori* en una serie de 62 enfermos con cirrosis hepática no avanzada¹¹⁷.

Últimamente, Suto et al¹²² han observado que roedores de experimentación con cirrosis grasa e infectados por *H. pylori* tienen valores más elevados de amonio plasmático y un peor pronóstico que aquellos con la misma enfermedad pero no infectados por la bacteria.

Anemia ferropénica idiopática

Han sido publicados en la bibliografía varios casos aislados, la mayoría en población pediátrica o en adultos jóvenes, en los que se describe una posible asociación de la infección por *H. pylori* con la anemia ferropénica¹²³⁻¹²⁷. En estudios epidemiológicos más amplios los resultados son contradictorios. En un amplio estudio danés realizado en 2.794 personas se describen valores inferiores de ferritina sérica en la población infectada por *H. pylori* que en la no infectada, aunque aquéllos fueron más bajos —con significación estadística— tan sólo entre los varones y entre las mujeres posmenopáusicas¹²⁸. La seroprevalencia no influyó en los valores de hemoglobina. En otro estudio australiano, en el que se estudia a una población de 312 personas, se describieron valores más bajos de ferritina en las mujeres infectadas, pero no en los varones¹²⁹. Sin embargo, Pilotto et al¹³⁰, aunque encuentran en una población anciana cifras más bajas de ferritina en los infectados que en los no infectados, obtienen diferencias que no alcanzaron la significación estadística. Bardhan et al, estudiando a 103 niños asintomáticos, observaron valores más bajos de hemoglobina en el grupo infectado por *H. pylori*¹³¹.

Se han barajado diversos mecanismos que pudieran explicar la posible asociación de la infección por *H. pylori* y la anemia ferropénica. La infección por este microorganismo podría ser la responsable de pérdidas de hierro a través del tracto gastrointestinal. Aunque la mayoría de las pérdidas de hierro atribuibles al segmento gastrointestinal superior se producen como consecuencia de erosiones gástricas por AINE o hemorragias masivas de lesiones ulcerosas o carcinomas gástricos, recientemente se ha descrito una alta prevalencia de gastritis hemorrágica erosiva asociada a la infección gástrica por *H. pylori* en una población de esquimales de Alaska¹³². En estudios futuros se deberá investigar si esta asociación es exclusiva de esta población o puede hacerse extensiva a toda la población infectada por *H. pylori*. En segundo lugar, *H. pylori* podría interferir en la absorción intestinal del hierro. La gastritis antral asociada a la infección por este microorganismo, según progresa con el tiempo hacia una gastritis difusa del cuerpo gástrico o hacia una gastritis atrófica, se acompaña de una disminución de la acidez gástrica o incluso aclorhidria, situación que disminuye la solubilidad del hierro inorgánico y así su absorción duodenal o en el yeyuno proximal¹²⁸. Y, en tercer lugar, *H. pylori* puede incrementar las necesidades de hierro en las personas infectadas. *H. pylori*, como otras bacterias, es capaz de incorporar el hierro a partir del huésped al que infecta¹³³. Con la identificación del genoma completo de *H. pylori* en 1997¹³⁴, se aislaron una serie de genes del microorganismo que codifican proteínas encargadas de captar el hierro del grupo heme de los eritrocitos. A través de este mecanismo necesario para su supervivencia, *H. pylori* podría desencadenar una anemia ferropénica sin necesidad de producir pérdidas de hierro en las personas infectadas¹³⁵.

Se han descrito casos aislados de mejoría de anemias ferropénicas de larga evolución en personas infectadas por *H. pylori* tras la erradicación del microorganismo^{123,126,127}, en algún caso con períodos de seguimiento largos (mayores de 2 años)¹²⁷. Sin embargo, no existen hasta el momento series amplias de tratamientos en este sentido.

Retraso del crecimiento en niños

Otra manifestación extraintestinal que se ha relacionado con la infección por *H. pylori* es el retraso en el crecimiento en niños. En un estudio de casos y controles francés, en 21 de 38 niños (55%) que estaban siendo estudiados por baja estatura se observó que estaban infectados por *H. pylori*¹³⁶. Esta prevalencia de la infección, aunque elevada para una población pediátrica, no fue estadísticamente superior a la del grupo control. Patel et al¹³⁷, estudiando una población de 554 niños escoceses y siguiéndolos desde los 7 a los 11 años, observaron que 62 (11%) estaban infectados por *H. pylori*. Este grupo de niños crecieron 1,1 cm menos durante ese período que los niños no infectados, siendo la reducción del crecimiento más acusada entre las niñas (1,6 cm). En otro estudio transversal italiano¹³⁸, 49 de los 216 niños estudiados (23%) con edades comprendidas entre los 3 y 14 años estaban infectados por *H. pylori*; de ellos, ocho estaban por debajo del percentil 25 de estatura en relación a 13 de los 167 niños no infectados. Esta diferencia fue estadísticamente significativa en el grupo de niños entre 8,5 y 14 años. Sin embargo, y más recientemente, Oderda et al¹³⁹, en un estudio prospectivo, de casos-controles y multicéntrico, estudiando 134 niños con retraso del crecimiento de edades comprendidas entre 5 y 13 años llegaron a la conclusión de que la infección por *H. pylori* no es un factor de riesgo para la baja estatura. El nivel socioeconómico y los determinantes genéticos fueron los factores de riesgo más relevantes. En otro estudio realizado en los EE.UU. sobre 453 niños de edades entre 3 y 18 años tampoco se ha encontrado relación entre la infección por *H. pylori* y el retraso en el crecimiento¹⁴⁰.

Se han realizado también estudios epidemiológicos en adultos tratando de investigar la posible asociación de la baja talla con la infección por *H. pylori*. En un estudio norirlandés realizado en una población de 4.742 personas tomada al azar, se describe una menor talla entre las mujeres infectadas por *H. pylori* que en las no infectadas, aunque estos resultados no se observaron en la población masculina¹⁴¹. En un amplio estudio transversal que incluía a varios países europeos (Eurogast Study Group), si bien las personas de edades comprendidas entre 55 y 64 años e infectadas por *H. pylori* tenían tallas inferiores a las no infectadas, las diferencias no fueron estadísticamente significativas tras ajustarlas a otras variables¹⁴². En un estudio muy reciente danés en el que se estudió a una población de 1.756 mujeres, se describe que las mujeres infectadas por *H. pylori* tenían percentiles de estatura inferiores a las no infectadas¹⁴³.

Se han propuesto varios mecanismos que pudieran explicar la asociación de la infección por *H. pylori* con el retraso del crecimiento en los niños. El cuadro de dispepsia que se ha asociado a esta infección podría ser responsable de una menor ingestión de alimentos en los niños infectados¹³⁷. Por otro lado, se ha propuesto que *H. pylori* podría disminuir la velocidad de crecimiento durante la pubertad por dos mecanismos: el primero, a través de un mecanismo no específico similar al observado en otras enfermedades crónicas como la diabetes y la enfermedad inflamatoria intestinal^{144,145} y, el segundo, mediante una alteración en la secreción gonadal de estrógenos o de la hormona del crecimiento

que ocurre normalmente durante la pubertad, como consecuencia de la estimulación de la liberación de citocinas (interleucina 1,6 y 8 y el FNT- α) por la infección de *H. pylori*^{146,147}. Finalmente, las malas condiciones higiénico-sanitarias y el menor nivel socioeconómico que se asocian a la infección por *H. pylori* podrían ser los responsables¹³⁹. En este último caso, no obstante, la infección por *H. pylori* no sería la causa propiamente dicha de la menor estatura, sino un factor que se asocia a esa deficiente situación social.

No se han realizado estudios de intervención con la erradicación de *H. pylori* para investigar la posible asociación de este microorganismo con el retraso del crecimiento en niños.

Síndrome de la muerte súbita del lactante

Se han publicado estudios epidemiológicos (todos en forma de resúmenes a congresos) en los que se describe una alta prevalencia de la infección por *H. pylori*, detectada mediante análisis histológico, inmunohistoquímico o por PCR en la mucosa gástrica de las víctimas con el síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL)¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Sin embargo y curiosamente, otro estudio –realizado por los mismos autores– no ha logrado detectar por técnica de PCR este microorganismo en ningún enfermo fallecido por este síndrome¹⁵¹.

Se ha propuesto como teoría patogénica que explicase la asociación de la infección por *H. pylori* y el SMSL la posibilidad de que el microorganismo alcanzase la vía respiratoria desde la cavidad gástrica de niños infectados a través del árbol traqueal. La infección gástrica por *H. pylori* en estos enfermos estimularía la producción de citocinas (en especial interleucina 1), las cuales producirían fiebre, activarían el sistema inmunológico y favorecerían un sueño profundo con la posibilidad de aspiración de la ureasa bacteriana. Una vez que la ureasa alcanzase los alvéolos respiratorios, ésta reaccionaría con la urea plasmática produciendo toxicidad sistémica por el amonio y promoviendo una parada respiratoria¹⁵². Recientemente se ha descrito la presencia de *H. pylori* en el árbol traqueal en recién nacidos muertos por este síndrome^{148,153}.

No existen estudios de intervención en este síndrome con la erradicación de *H. pylori*.

Conclusiones

Lo que se desprende de toda la información aportada por los diferentes estudios publicados hasta el momento en relación con las diferentes enfermedades extradigestivas que se han puesto en relación con la infección por *H. pylori* es que actualmente tan sólo podemos hablar de *indicios de asociación*. La mayoría de los argumentos que apoyan estas relaciones provienen de estudios epidemiológicos, muchos de ellos metodológicamente poco elaborados. Son muy escasos los datos fisiopatológicos que demuestren una asociación de *H. pylori* con las diferentes enfermedades. Y, por último, son aún muy escasos –y en la mayoría de los casos deficientemente planteados desde el punto de vista metodológico– los estudios de intervención terapéutica sobre la infección por *H. pylori* que demuestren una mejoría o la no aparición de las distintas enfermedades supuestamente relacionadas al eliminar la infección.

Es cierto que en determinadas enfermedades, como la EIC, la rosácea y la urticaria crónica, el número de estudios es más importante en cantidad y en muchos casos de buena calidad metodológica, pero en ningún caso se puede desprender de ellos la existencia de una clara asociación de la infección por *H. pylori* con estas enfermedades. Son nece-

sarios más estudios diseñados correctamente para poder llegar a determinar si realmente existe una asociación de la infección por *H. pylori* con las distintas enfermedades con las que se ha involucrado. En cualquier caso, es hoy por hoy clara y determinante (a la vista de los datos de que disponemos) la no indicación de realización de terapias erradicadoras en enfermos con estas enfermedades por el hecho de estar infectados por *H. pylori*¹⁵⁴, salvo en el seno de protocolos clínicos de estudio.

En estas circunstancias, y en tanto en cuanto no existan datos lo suficientemente convincentes para obrar en otro sentido, es importante manejar la información que vaya apareciendo con la máxima cautela y discreción y tan sólo en foros médicos y científicos. Es responsabilidad de toda la familia de los profesionales de la salud no hacer un uso meramente sensacionalista y provocador de los datos preliminares que vayan apareciendo, ya que su propagación no hace más que crear confusión. Como menciona Howden¹⁵⁵ en una reciente «Carta al editor»: «Los gastroenterólogos de Europa y los EE.UU. han estado realizando en los últimos años una campaña educativa muy activa dirigida a sus pacientes y compañeros de atención primaria para dejar clara la asociación de la infección por *H. pylori* con la enfermedad ulcerosa péptica. Sería una ironía que este importante mensaje que se ha intentado transmitir se diluyera en el contexto de una serie de estudios que tratan de relacionar esta infección con una serie de enfermedades extradigestivas, en los que no existen —por el momento— claras evidencias científicas que los apoyen».

El tiempo, sin lugar a dudas, dejará en el lugar correcto la verdadera participación de la infección por *H. pylori* en estas y otras enfermedades extradigestivas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273.
- Gisbert JP, Boixeda D, Martín de Argila C. ¿Por qué y cuándo debemos tratar la infección por *Helicobacter pylori*? En: Boixeda D, Gisbert JP, Martín de Argila C, editores. *Helicobacter pylori: ¿dónde está el límite?* Barcelona: Prous Science, 1996; 209-232.
- Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Br Med J* 1991; 302: 1302-1305.
- Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-1176.
- Talley NJ, Hua-Xiang Xia H. *Helicobacter pylori* infection and non-ulcer dyspepsia. *Br Med Bull* 1998; 54: 63-69.
- McNamara D, O'Morain C. Gastro-oesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori*: an intricate relation. *Gut* 1999; 45 (Supl 1): 13-17.
- Lanas Arbeloa A, Serrano Aulló MT. Daño gástrico por AINE e inflamación por *Helicobacter pylori*. ¿Se potencian o se atenúan? *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21 (Supl 1): 20-24.
- Martín de Argila C, Boixeda D, Gisbert JP. Cardiopatía isquémica e infección por *Helicobacter pylori*. En: Boixeda D, Gisbert JP, Martín de Argila C, editores. *Helicobacter pylori: ¿dónde está el límite?* Barcelona: Prous Science, 1996; 277-287.
- Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994; 71: 437-439.
- Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Br Med J* 1995; 311: 711-714.
- Ponzetto A, La Rovere MT, Sanseverino P, Bazzoli F. Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary heart disease. *Br Med J* 1996; 312: 251.
- Martín de Argila C, Boixeda D, Cantón R, Gisbert JP, Fustes A. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in coronary heart disease. *Lancet* 1995; 346: 310.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-436.
- Wald NJ, Law MR, Morris JK, Bagnall AM. *Helicobacter pylori* infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study. *Br Med J* 1997; 315: 1199-1201.
- Ossewaarde JM, Feskens EJM, De Vries A, Vallinga CE, Kromhout D. *Chlamydia pneumoniae* is a risk factor for coronary heart disease in symptom-free elderly men, but *Helicobacter pylori* and cytomegalovirus are not. *Epidemiol Infect* 1998; 120: 93-99.
- Khurshid A, Fenske T, Bajwa T, Bourgeois K, Vakil N. A prospective, controlled study of *Helicobacter pylori* seroprevalence in coronary artery disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 717-720.
- Regnström J, Jovinge S, Bavenholm P, Ericsson CG, De Faire U, Hamsten A et al. *Helicobacter pylori* seropositivity is not associated with inflammatory parameters, lipid concentrations and degree of coronary artery disease. *J Intern Med* 1998; 243: 109-113.
- 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: 245-247.
- Martín de Argila C, Boixeda D, Mur M, García Plaza A, Barba M, Fustes A. Lack of association between *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Gastroenterol Int* 1999; 12: 1-4.
- Pascari V, Cammartota G, Patti G, Cuoco L, Gasbarrini A, Grillo RL et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischaemic heart disease. *Circulation* 1998; 97: 1675-1679.
- Denizot Y, Sobhani I, Rambaud JC, Lewin M, Thomas Y, Benveniste J. PAF-acether synthesis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1990; 31: 1242-1245.
- Yoshida N, Granger DN, Evans DJ, Evans DG, Graham DY, Anderson DC et al. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 1993; 105: 1431-1440.
- Kurose I, Granger N, Evans DJ, Evans DG, Graham DY, Miyasaka M et al. *Helicobacter pylori* induced microvascular protein leakage in rats. Role of neutrophils, mast cells, and platelets. *Gastroenterology* 1994; 107: 70-79.
- Elizalde JI, Gómez J, Panés J, Lozano M, Casadevall M, Ramírez J et al. Platelet activation in mice and human *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Invest* 1997; 100: 996-1005.
- Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factor: a population based cross sectional study. *Br Med J* 1996; 312: 1061-1065.
- Mendall MA, Patel P, Ballam L, Morris J, Strachan DP, Camm AJ et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997; 78: 273-277.
- 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: 387-394.
- Barton SGRG, Winrow VR, Rampton DS, Crabtree JE, Beales ILP, Caim J. Circulating antibodies to the 60-kD heat shock protein (hsp) family in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Clin Exp Immunol* 1998; 112: 490-494.
- Akyon Y, Pinar A, Frask B, Böke E, Günlalp A. *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* DNA found in atherosclerotic plaques by polymerase chain reaction [resumen]. *Gut* 1999; 45 (Supl 3): A89.
- Ndawul EM, Owen RJ, Mhr G, Borman P, Hurtado A. *Helicobacter pylori* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 621.
- Niemela S, Karttunen T, Korhonen T, Läärä E, Karttunen R, Ikäheimo M et al. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? *Heart* 1996; 75: 573-575.
- Laurila A, Bloigu A, Näyhä S, Hassi J, Leinonen M, Saikku P. Association of *Helicobacter pylori* infection with elevated serum lipids. *Atherosclerosis* 1999; 142: 207-210.
- De Luis DA, Lahera M, Cantón R, Boixeda D, San Roman AL, Aller R et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with cardiovascular and cerebrovascular disease in diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 1129-1132.
- McDonagh TA, Woodward M, Morrison CE, McMurray JJV, Tunstall-Pedoe H, Lowe GDO et al. *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease in the north Glasgow MONICA population. *Eur Heart J* 1997; 18: 1257-1260.
- Martín de Argila C, Boixeda D, Cantón R, Valdezate S, Gisbert JP, Bermejo F et al. *Helicobacter pylori* infection, serum triglyceride and serum cholesterol levels: a step to atherosclerosis? [resumen]. *Gastroenterology* 1998; 114: A218.
- 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: 1130-1132.
- Lipp GYH, Wise R, Beevers G. Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary heart disease: study shows association between *H. pylori* infection and hypertension. *Br Med J* 1996; 312: 250-251.
- De Luis DA, García Avello A, Lasunción MA, Aller R, Martín de Argila C, Boixeda D, Miquel D et al. Improvement in lipid and haemostasis patterns after *Helicobacter pylori* infection eradication in type 1 diabetic patients. *Clin Nutr*. En prensa.
- 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: 568-572.
- Pilotto A, Rumor F, Novello R, Franceschi M, Valerio G. *Helicobacter pylori* infection and atherosclerosis: a study with endoscopy and vascular echodoppler ultrasonography in elderly subjects [resumen]. *Gastroenterology* 1997; 112: A259.

41. Markus HS, Mendall MA. *Helicobacter pylori* infection: a risk factor for ischaemic cerebrovascular disease and carotid atheroma. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1998; 84: 104-107.
42. Ponzetto A, Sandrone N, Pellicano R, Arena V, Raso AM. *Helicobacter pylori* infection in patients with arterial obstruction [resumen]. Gastroenterology 1998; 114: A260.
43. De Luis DA, Lahera M, Cantón R, Boixeda D, San Román AL, Aller R et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with cardiovascular and cerebrovascular disease in diabetic patients. Diabetes Care 1998; 21: 1129-1132.
44. Gasbarrini A, Serechio M, Tondi P, Gasbarrini G, Pola P. Association of *Helicobacter pylori* infection with primary Raynaud phenomenon. Lancet 1996; 348: 966-967.
45. Gasbarrini A, Massari I, Serrichio M, Tondi P, Sanz Torre E, De Luca A et al. *Helicobacter pylori* and Raynaud phenomenon. Gastroenterol Int 1997; 10 (Supl 1): 18-19.
46. Gasbarrini A, Massari I, Serrichio M, Tondi P, De Luca A, Franceschi F et al. *Helicobacter pylori* eradication ameliorates primary Raynaud's phenomenon. Dig Dis Sci 1998; 43: 1641-1645.
47. Realdi G, Dore MP, Fastame L. Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* infection. Fact and fiction. Dig Dis Sci 1999; 44: 229-236.
48. Appenzeller O. Pathogenesis of migraine. Med Clin North Am 1991; 75: 763-784.
49. Mavromichalis I, Zaramboukas T, Giala MM. Migraine of gastrointestinal origin. Eur J Pediatr 1995; 154: 406-410.
50. Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G, Gabrielli M, Franceschi F, Ojetti V et al. *Helicobacter pylori* infection in primary headache [resumen]. Gastroenterology 1998; 114: A130.
51. Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G, Gabrielli M, Franceschi F, Ojetti V et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on migraine [resumen]. Gastroenterology 1998; 114: A129.
52. Bohmeyer J, Heller A, Hartig C, Wetenberger-Treumann M, Huchzermeyer H, Otte H et al. Association der chronischen Urtikaria mit *Helicobacter pylori* induzierter Antrum-Gastritis. Hautarzt 1996; 47: 106-108.
53. Tebbe B, Geilen CC, Schulzka JD, Bojarski C, Radenhausen M, Orfanos CE. *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 1996; 34: 685-686.
54. Di Campli C, Gasbarrini A, Nucera E, Franceschi F, Ojetti V, De Luca A et al. *Helicobacter pylori* infection in idiopathic chronic urticaria. Gastroenterol Int 1997; 10 (Supl 1): 48-49.
55. Schrutka-Koelb CH, Wasilewicz-Stephani G, Gschwantler M, Hörner M, Soltz-Szöts J, Weiss W. The effect of eradication therapy in *Helicobacter pylori*-positive patients with chronic urticaria. Gastroenterology 1997; 112: A283.
56. Carnevale P, Bierti L, Pigatto P, Masellis P, De Franchis R. *Helicobacter pylori* and chronic urticaria: the role of eradication [resumen]. Gastroenterology 1998; 114: A84.
57. Di Campli C, Gasbarrini A, Nucera E, Franceschi F, Ojetti V, Sanz Torre E et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. Dig Dis Sci 1998; 43: 1226-1229.
58. 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: 288-294.
59. Höök-Nikanne J, Varjonen E, Harvima RJ, Kiistala R, Kosunen TU. *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria. Gut 1999; 45 (Supl 3): A90.
60. Matysiak-Budnik T, Terpend K, Alain S, Sanson le Pors MJ, Desjeux JF, Mégraud F et al. *Helicobacter pylori* alters exogenous antigen absorption and processing in a digestive tract epithelial cell line model. Infect Immun 1998; 66: 5785-5791.
61. Ojetti V, De Luca A, Gasbarrini A, Nucera E, Franceschi M, Candeli E et al. High prevalence of eosinophilic cationic protein in gastric juice of *Helicobacter pylori* positive patients affected by chronic urticaria [resumen]. Gut 1999; 45 (Supl 3): A91.
62. Schnyder B, Helbling A, Pichler WJ. Chronic idiopathic urticaria: natural course and association with *Helicobacter pylori* infection. Int Arch Allergy Immunol 1999; 119: 60-63.
63. Utaş S, Özbakir Ö, Turasan A, Utaş C. *Helicobacter pylori* eradication treatment reduces the severity of rosacea. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 433-435.
64. Marks R. Flushing and perioral dermatitis. En: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, editores. Textbook of Dermatology. Londres: Blackwell Scientific Publications, 1992; 1851-1864.
65. Powell FC, Daw MA, Duguid C. Positive *Helicobacter pylori* serology in rosacea patients [resumen]. Irish J Med Sci 1992; 161 (Supl): 75.
66. Rebora A, Drago F, Picciotto A. *Helicobacter pylori* in patients with rosacea. Am J Gastroenterol 1994; 89: 1603-1604.
67. Schneider MA, Skinner RBJ, Rosenberg EW, Noath PW, Smith L, Zwarum A. Serological determination of *Helicobacter pylori* in rosacea patients and controls [resumen]. Clin Res 1992; 40: 831A.
68. 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: 220-222.
69. Jones MP. *Helicobacter pylori* in rosacea: lack of association. Arch Dermatol 1998; 134: 511.
70. Kolibásová K. Eradication of *Helicobacter pylori* as the only successful treatment in rosacea. Arch Dermatol 1996; 132: 1393.
71. Bamford JTM, Tilden RL, Blankush JL, Gangness DE. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on rosacea. Arch Dermatol 1999; 135: 659-663.
72. Tosti A, Pretolani S, Figura N, Polini M, Cameli N, Cariani G et al. *Helicobacter pylori* and skin diseases. Gastroenterol Int 1997; 10 (Supl 1): 37-39.
73. Murakami K, Fujioka T, Nishizono A, Nagai J, Tokieda M, Kodama R et al. Atopic dermatitis treated by eradication of *Helicobacter pylori*. J Gastroenterol 1996; 31 (Supl 9): 77-82.
74. Reinauer S, Megahed M, Goerz G, Ruzicka T, Borchard F, Susanto F et al. Schönlein-Henoch purpura associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. J Am Acad Dermatol 1995; 33: 876-879.
75. Machet L, Vaillant L, Machet MC, Buchler M, Lorette G. Schönlein-Henoch purpura associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. Dermatolgy 1997; 194: 86.
76. Kurkcuoglu N, Aksoy F. Sweet's syndrome associated with *Helicobacter pylori* infection. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 123-124.
77. Beck K, Larsen JH, Hansen JM, Nerup J. *Yersinia enterocolitica* infection and thyroid disorders. Lancet 1974; 2: 951-952.
78. Figura N, Guarino E, Gragnoli A, Di Cairano F, Loré F, Cataldo D, Gennari C. *H. pylori* infection and thyroid diseases [resumen]. Gut 1996; 39 (Supl 2): A93.
79. De Luis DA, Varela C, De la Calle H, Cantón R, Martín de Argila C, San Román AL et al. *Helicobacter pylori* infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis. J Clin Gastroenterol 1998; 26:259-263.
80. Figura N, Giordano N, Burrioni D, Macchia G, Vindigni C, Gennari C et al. Sjögren's syndrome and *Helicobacter pylori* infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994; 6: 321-322.
81. Schwiij Y, Nozawa R, Sato K, Suzuki H. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with connective tissue diseases. Microbiol Immunol 1996; 40: 499-503.
82. Feraccioli GF, Sorrentino D, De Vita S, Casatta L, Labombarda A, Avellini C et al. B-cell clonality in gastric lymphoid tissues of patients with Sjögren syndrome. Ann Rheum Dis 1996; 55: 311-316.
83. Collin P, Karvonen AL, Korpela M, Laipala P, Helin H. Gastritis classified in accordance with the Sydney system in patients with primary Sjögren's syndrome. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 108-111.
84. Negrini R, Lisato L, Zanella I, Cavazzini L, Gullini S, Villanacci V et al. *Helicobacter pylori* infection induces antibodies cross-reacting with human gastric mucosa. Gastroenterology 1991; 101: 437-445.
85. Danese S, Gasbarrini A, Zoli A, Candelli M, Franceschi F, Ojetti V et al. *H. pylori* gastric infection in rheumatic diseases [resumen]. Gut 1999; 45 (Supl 3): A91.
86. Graff LB, Andersen LP, Bremmelgaard A, Bonnevie O, Bondensen S, Gernow A et al. Changes in antibodies to *Helicobacter pylori* (Hp) and in joint manifestations in patients with rheumatoid arthritis (RA) after eradication from Hp. Preliminary results [resumen]. Gut 1996; 39 (Supl 2): A89.
87. Zentilin P, Savarino V, Garnerio A, Accardo S, Serio B. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for disease severity in rheumatoid arthritis? Gastroenterology 1999; 116: 503-504.
88. Franceschi F, Gasbarrini A, Tartaglione R, Ricerca BM, Storti S, Ojetti V et al. Regression of autoimmune thrombocytopenic purpura after *Helicobacter pylori* eradication [resumen]. Gastroenterology 1998; 114: A124.
89. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1998; 352: 878.
90. Oldenburg B, Diepersloot RJA, Hoekstra JBL. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in diabetes mellitus patients. Dig Dis Sci 1996; 41: 459-461.
91. Danesh JN. *H. pylori* and diabetes. Dis Dis Sci 1997; 42: 2576.
92. Ojetti V, Gasbarrini A, Pitocco D, De Luca A, Sanz Torre E, Candelli M et al. *Helicobacter pylori* infection in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. Gastroenterol Int 1997; 10 (Supl 1): 46-47.
93. Begue RE, Mirza A, Compton T, Vargas A. *Helicobacter pylori* infection and the metabolic control of patients with diabetes type I and II [resumen]. Gastroenterology 1998; 114: A71.
94. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D, De Luca A, Franceschi F, Candelli M et al. *Helicobacter pylori* infection in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998; 10: 469-472.
95. De Luis DA, De la Calle H, Roy G, Martín de Argila C, Valdezate S, Cantón R et al. *Helicobacter pylori* infection and insulin-dependent diabetes mellitus. Diab Res Clin Pract 1998; 39: 143-146.
96. Ojetti V, Gasbarrini A, Pitocco D, Franceschi F, Sanz Torre E, Candelli M et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on insulin-dependent diabetes mellitus [resumen]. Gastroenterology 1998; 114: A247.
97. Pocecco M, Buratti E, Tommasini A, Torre G, Not T. High risk of *Helicobacter pylori* infection associated with cow's milk antibodies in young diabetics. Acta Paediatr 1997; 86: 700-703.
98. Ferenci P. Encefalopatía hepática. En: Rodés J, Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, editores. Tratado de hepatología clínica. Barcelona: Masson S.A., 1993; 555-568.

99. Dunn BE, Campbell GP, Pérez-Pérez GI, Blaser MJ. Purification and characterization of urease from *Helicobacter pylori*. J Biol Chem 1990; 265: 9464-9469.
100. Paoluzi P, Pietroiusti A, Marcheggiano A, Iannoni C, Ferrari S, Pagnanelli A et al. Prevalence of antibodies of *Campylobacter pylori* in cirrhotic patient with gastric erosions [resumen]. Gastroenterology 1988; 94: A342.
101. McCormick PA, Sankey EA, Cardin F, Dhillon AP, McIntyre N, Burroughs AK. Congestive gastropathy and *Helicobacter pylori*: an endoscopic and morphometric study. Gut 1991; 32: 351-354.
102. Chen JJ, Changchien CS, Tai DI, Chiou SS, Lee CM, Kuo CH. Role of *Helicobacter pylori* in cirrhotic patients with peptic ulcer. A serological study. Dig Dis Sci 1994; 39: 1565-1568.
103. Wu CS, Lin CY, Liaw YF. *Helicobacter pylori* in cirrhotic patients with peptic ulcer disease: a prospective, case controlled study. Gastrointest Endosc 1995; 42: 424-427.
104. Siringo S, Vaira D, Menegatti M, Piscaglia F, Sofia S, Gaetani M et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* in liver cirrhosis. Relationship with clinical and endoscopic features and the risk of peptic ulcer. Dig Dis Sci 1997; 42: 2024-2030.
105. Calvet X, Navarro M, Gil M, Lafont A, Sanfeliu I, Brullet E et al. Epidemiology of peptic ulcer disease in cirrhotic patients: Role of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 1998; 93: 2501-2507.
106. Gubbins GP, Moritz TE, Marsano LS, Talwalkar R, McClain CJ, Mendenhall CL et al. *Helicobacter pylori* is a risk factor for hepatic encephalopathy in acute alcoholic hepatitis: the ammonia hypothesis revised. Am J Gastroenterol 1993; 88: 1906-1910.
107. Dasani B, Sigal SH, Lieber CHS. Analysis of risk factors for chronic hepatic encephalopathy: the role of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 1998; 93: 726-731.
108. Lee A. Spiral organisms: what are they? A Microbiologic introduction to *Helicobacter pylori*. Scand J Gastroenterol 1991; 26 (Supl 187): 9-22.
109. Summerskill WHJ, Wolpert E. Ammonia metabolism in the gut. Am J Clin Nutr 1970; 23: 633-639.
110. Zullo A, Rinaldi V, Hassan C, Folino S, Winn S, Pinto G et al. *Helicobacter pylori* and plasma ammonia levels in cirrhotics: role of urease inhibition by acetohydroxamic acid. Ital J Gastroenterol Hepatol 1998; 30: 405-409.
111. Attili AF, Rinaldi V, Caschera M, Cedola M. *Helicobacter pylori*: a major determinant of serum ammonia levels in cirrhotic patients? [resumen]. Hepatology 1994; 20: A56.
112. Al-Karemy EAR, Zakhary MM. *Helicobacter pylori*: is it a risk factor for hepatic encephalopathy in cirrhotic patients [resumen]. Gut 1996; 39 (Supl 3): A21.
113. Cho YD, Bong HK, Leq YH, Kim JO, Cho JY, Kim YS et al. The role of gastric H. pylori infection on the blood level of ammonia in patients with liver cirrhosis [resumen]. Gastroenterology 1997; 112: A89.
114. Plevris JN, Morgenstern R, Hayes PC, Bouchier IAD. Hyperammonaemia in cirrhosis and *Helicobacter pylori* infection. Lancet 1995; 346: 1104.
115. Miyaji H, Ito S, Azuma T, Ito Y, Ohtaki Y, Sato F et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy on hyperammonaemia in patients with liver cirrhosis. Gut 1997; 40: 726-730.
116. Zullo A, Rinaldi V, Folino S, Diana F, Attili AF. *Helicobacter pylori* urease inhibition and ammonia levels in cirrhotic patients. Am J Gastroenterol 1998; 93: 851-852.
117. Vázquez C, Elizalde I, Llach J, Ginès A, De la Rosa C, Fernández RM et al. *Helicobacter pylori*, hyperammonemia and subclinical portosystemic encephalopathy: effects of eradication. J Hepatol 1999; 30: 260-264.
118. Kirchner G, Wagner S, Schmidt H, Gebel M, Harms CP, Meier P et al. Pathogenic role of *Helicobacter pylori* infection in chronic liver disease [resumen]. Gastroenterology 1996; 110: A157.
119. Ito S, Kohli Y, Kato T, Abe M, Ueda T. Significance of ammonia produced by *Helicobacter pylori*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994; 6: 167-174.
120. Ito S, Miyagi H, Azuma T, Li Y, Ito Y, Kato T et al. Hyperammonemia and *Helicobacter pylori*. Lancet 1995; 346: 124-125.
121. Quero JC, Hartmann IJC, De Rooij F, Wilson JPH, Schalm SW. Hyperammonaemia and *Helicobacter pylori*. Lancet 1995; 346: 713-714.
122. Suto H, Ito S, Azuma T, Ito Y, Miyaji H, Yamazaki Y et al. *Helicobacter pylori* infection induces hyperammonaemia in mongolian gerbils with fatty cirrhosis [resumen]. Gut 1999; 45 (Supl 3): A87.
123. Blecker U, Renders F, Lanciers S, Vandenplas Y. Syncope leading to the diagnosis of a *Helicobacter pylori* positive chronic active haemorrhagic gastritis. Eur J Pediatr 1991; 150: 560-561.
124. 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: 225-227.
125. Bruel H, Dabadie A, Pouedras P, Gambert C, Le Gall E, Jezequel C. *Helicobacter pylori* gastritis manifested by acute anemia. Ann Pediatr (Paris) 1993; 40: 364-367.
126. Carnicer J, Bada R, Argemi J. *Helicobacter pylori* gastritis and sideropenic refractory anemia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 25: 441.
127. Marignani M, Angeletti S, Bordini C, Malagnino F, Mancino C, Delle Fave G et al. Reversal of long-standing iron deficiency anemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 617-622.
128. 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: 268-274.
129. Peach HG, Bath NE, Farish S. *Helicobacter pylori* infection: an added stressor on iron status of women in the community. Med J Austr 1998; 169: 188-190.
130. Pilotto A, Fabrello R, Franceschi M, Scagnelli M, Soffiati G, Di Mario F et al. *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic elderly subjects living at home or in a nursing home: effects on gastric function and nutritional status. Age Ageing 1996; 25: 245-249.
131. Bardhan PK, Hildenbrand P, Sarker SA, Fuchs G, Mahalanabis D, Beglinger C et al. *Helicobacter pylori* infection in children: Is there an association with anemia? [resumen]. Gastroenterology 1997; 112: A65.
132. Yip R, Limburg PJ, Ahlquist DA, Carpenter HA, O'Neill A, Kruse D et al. Pervasive occult gastrointestinal bleeding in an Alaska native population with prevalent iron deficiency. Role of *Helicobacter pylori* gastritis. JAMA 1997; 277: 1135-1139.
133. Otto BR, Verweij-Van Vught AMJJ, MacLaren DM. Transferrins and heme-compounds as iron sources for pathogenic bacteria. Clin Rev Microbiol 1992; 18: 217-233.
134. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nature (Lond) 1997; 388: 539-547.
135. Dhaenens L, Szczepara F, Husson MO. Identification, characterisation, and immunogenicity of the lactoferrin-binding protein from *Helicobacter pylori*. Infect Immunol 1997; 65: 514-518.
136. Raymond J, Bergeret M, Benhamou PH, Mensah K, Dupont C. A 2-year study of *Helicobacter pylori* in children. J Clin Microbiol 1994; 32: 461-463.
137. Patel P, Mendall MA, Khulusi S, Strachan DP. *Helicobacter pylori* infection in childhood: risk factors and effect on growth. Br Med J 1994; 309: 1119-1123.
138. Perri F, Pastore M, Leandro G, Clemente R, Ghoos Y, Peeters M et al. *Helicobacter pylori* infection and growth delay in older children. Arch Dis Child 1997; 77: 46-49.
139. Oderda G, Palli D, Saieva C, Chiorboli E, Bona G. Short stature and *Helicobacter pylori* infection in Italian children: prospective multicentric hospital based case-control study. Br Med J 1998; 317: 514-515.
140. Malaty HM, Graham DY, Logan ND, Ramchatesingh JE. Anthropometric measurements and H. pylori infection in children [resumen]. Gut 1999; 45 (Supl 3): A88.
141. Murray LJ, McCrum EE, Evans AE, Bamford KE. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection among 4742 randomly selected subjects from Northern Ireland. Int J Epidemiol 1997; 26: 880-887.
142. Eurogast Study Group. Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. Gut 1993; 33: 1672-1676.
143. Rosenstock SJ, Andersen LP, Bonnevie O, Jørgensen T. Serum lipids, body indices, age at menarche, and *Helicobacter pylori* infection in 1,756 Danish women [resumen]. Gut 1999; 39: A62.
144. Jivani SKM, Rayner PHW. Does control influence the growth of diabetic children? Arch Dis Child 1973; 48: 109-115.
145. Murch SH, Lamkin VA, Savage MO, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Serum concentrations of tumour necrosis factor alpha in childhood chronic inflammatory disease. Gut 1991; 32: 913-917.
146. 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.
147. Rothwell NJ. The endocrine significance of cytokines. J Endocrinol 1991; 128: 171-173.
148. Pattison CP, Marshall BJ, Young TW, Vergara GG. Is *Helicobacter pylori* the missing link for sudden infant death syndrome (SIDS)? [resumen]. Gastroenterology 1997; 112: A254.
149. Pattison CP, Vergara GG, Young TW, Smith GP. Prevalence of *Helicobacter pylori* in sudden infant death syndrome (SIDS) [resumen]. Gastroenterology 1998; 114: A900.
150. Pattison CP, Smooth DT, Ashktorab H, Vergara GG, Young TW, Smith GP. Confirmation of *Helicobacter pylori* by polymerase chain reaction (PCR) in sudden infant death syndrome (SIDS) [resumen]. Gastroenterology 1998; 114: A899.
151. Ho GY, Windsor HM, Pattison CP, Vergara GG, Marshall BJ. Are there *Helicobacter pylori* on gastric mucosa in sudden infant death syndrome (SIDS)? [resumen]. Gastroenterology 1998; 114: A996.
152. Pattison CP, Marshall BJ. Proposed link between *Helicobacter pylori* and sudden infant death syndrome. Med Hypotheses 1997; 49: 365-369.
153. Pattison CP, Smooth DT, Ashktorab H, Vergara GG, Young TW, Smith GP. Is *Helicobacter pylori* (HP) transmitted by the respiratory route? Polymerase chain reaction (PCR) confirmation of the tracheal colonization with HP in sudden infant death syndrome (SIDS) [resumen]. Gastroenterology 1998; 114: A899.
154. Sáinz R, Borda F, Domínguez E et al. Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. Rev Esp Enferm Dig 1999; 91: 777-784.
155. Howden CW. No evidence for an association between H. pylori and idiopathic chronic urticaria. Dig Dis Sci 1999; 44: 485-486.