11237
11

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

División de Estudios de Posgrado e Investigación
FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Relación entre infección por *Helicobacter pylori* y enfermedades atópicas. Revisión bibliográfica

TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTA

DR FERNANDO ALCANTARA RODRIGUEZ

Para obtener el Diploma de especialista en:

PEDIATRIA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional
NOMBRE: Fernando Alcántara Rodríguez
FECHA: 12/09/02
FIRMA:

Tutor: Dr. Gerardo López Pérez

MEXICO, D F. 2002

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

"Relación entre infección por *Helicobacter pylori* y enfermedades atópicas"

Instituto Nacional de Pediatría
INP
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR PEDRO ANTONIO SANCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO

DR GERARDO LOPEZ PEREZ
TUTOR DE TESIS

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

A MIS PADRES: Que con amor y apoyo permitieron que culminara una de mis más altas metas.

A MI ESPOSA: Por animarme en los momentos de desaliento y por ayudarme a llegar hasta la cima.

A MI HIJO SAMUEL: Por mostrarme lo que en realidad motiva a un Pediatra; El amor a los niños.

A MI TUTOR DE TESIS: Con agradecimiento por su desinteresada colaboración para la realización de éste trabajo.

INDICE

RESUMEN 5

INTRODUCCION 6

OBJETIVO 10

MATERIAL Y METODOS 10

DESCRIPCION DE ESTUDIOS 11

RESULTADOS 11

DISCUSION 12

CONCLUSIONES 13

BIBLIOGRAFIA 17

INDICE DE CUADROS

CUADRO 1 9

CUADRO 2 13

CUADRO 3 16

"Relación entre infección por *Helicobacter pylori* y enfermedades atópicas"

Dr Fernando Alcántara Rodríguez. * Dr Gerardo López Pérez. **

* Residente de tercer año especialidad en pediatría médica Instituto Nacional de Pediatría México D.F
** Alergólogo pediatra adscrito al servicio de alergia Instituto Nacional de Pediatría. México D.F.

RESUMEN

El repunte en la incidencia de enfermedades atópicas en los últimos años se asocia a una mayor prevalencia de infecciones virales y bacterianas. Las infecciones favorecen un proceso inflamatorio crónico que esta relacionado directamente con la sensibilización de células cebadas lo que favorece la atopía Dentro de los agentes bacterianos propuestos como causantes de atopia se encuentra Helicobacter pylori.

OBJETIVO. Conocer la evidencia bibliográfica existente sobre la elación entre Helicobacter pylori y enfermedades atópicas.

MATERIAL Y METODOS. Revisión sistemática cualitativa utilizando las bases de datos de *MEDLINE* y *LILACS* en los últimos 10 años.

RESULTADOS. Se incluyeron 10 estudios clínicos, 5 revisiones y 2 estudios de ciencias básicas.

CONCLUSIONES. No hay evidencia contundente sobre la relación causal directa entre infección por Helicobacter pylori y enfermedades atópicas; Hay evidencia de que puede desempeñar un papel indirecto en la fisiopatología de la atopia. De lo anterior se deduce la necesidad de estudios controlados y aleatorizados a fin de conocer con precisión esta relación ya que el tratamiento de erradicación podría ser una alternativa real en el manejo de este tipo de pacientes

PALABRAS CLAVE: Helicobacter pylori, Alergia, Infección.

ABSTRACT

The turnaround in the incidence of atopic diseases in the last years associates to a bigger prevalence of viral and bacterial infections. The infections favours a chronic inflammatory process that this related one directly with the sensitisation of fed cells what favours atopy. Inside the bacterial agents proposed as causing of atopy are Helicobacter pylori.

OBJECTIVE To know the existent bibliographical evidence on the relationship between Helicobacter pylori and atopic diseases.

MATERIAL AND METHODS. Qualitative systematic review using the databases of MEDLINE and LILACS in the last 10 years.

RESULTS 10 clinical studies, 5 revisions and 2 studies of basic sciences were included.

CONCLUSIONS There is not overwhelming evidence on the direct causal relationship among infection for Helicobacter pylori and atopic diseases; There is evidence that it can play an indirect part in the physiopatology of atopy. Of the above-mentioned, the necessity of controlled and randomised studies is deduced in order to know this relationship accurately since the eradication treatment it could be a real alternative in the handling of this type of patient.

KEYWORDS: Helicobacter pylori, Allergy, Infection.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

En los últimos 10 años se ha producido una virtual explosión del conocimiento acerca de los mecanismos inmunológicos y bioquímicos responsables de los trastornos alérgicos. Está ya bien definido el papel fundamental que juega la fisiopatología de la alergia en padecimientos tales como el asma, la rinitis alérgica, dermatitis atópica y la urticaria; Así como en las reacciones a medicamentos o venenos de insectos Existe también suficiente evidencia que permite abordar estos problemas de manera racional y con riguroso método científico Podemos ahora intuir el papel que estos procesos juegan en diversas enfermedades y en muchos casos demostrar relaciones causales de ésta índole en enfermedades que hasta ahora eran catalogadas como de etiología desconocida

Alergia se define como todo proceso fisiológico adverso causado por una respuesta inmunológica a un antígeno determinado.

DEFINICION DE ATOPIA.

La atopia fue definida por primera vez por Coca y Cooke en 1923 quienes concluyeron que debido a que no habían detectado anticuerpos in Vitro en diversos trastornos alérgicos, se trataba de enfermedades extrañas, donde el individuo o grupos de individuos poseían la capacidad de sensibilizarse a ciertas proteínas presentes en su entorno.

En la actualidad se entiende como una predisposición individual a desarrollar enfermedades alérgicas en respuesta a alergenos presentes en el entorno individual (1)

Actualmente se aceptan como tales la rinitis alérgica, el asma, la urticaria crónica y la dermatitis atópica

La causa de la atopia es una sensibilidad anormal a diversos alergenos mediada por IgE. (2)

FISIOPATOLOGIA DE LA ATOPIA

Las enfermedades atópicas son reacciones alérgicas de tipo 1 en las que La identificación del antígeno estimula la producción de anticuerpos específicos tipo IgE. Dichos anticuerpos recubren la superficie de células cebadas, que al entrar nuevamente en contacto con el antígeno (alergeno) liberan una variedad de potentes mediadores químicos que interactúan con los vasos sanguíneos, músculo liso y glándulas exocrinas, cuyas alteraciones causan patología. Claro ejemplo de ello lo tenemos en el asma (3,4)

SENSIBILIZACION DE CELULAS CEBADAS

Este fenómeno confiere a las células cebadas de especificidad antigénica, es decir, las sensibiliza para el alergeno en cuestión y quedan listas para actuar rápidamente ante una nueva exposición. La membrana citoplasmática de una célula cebada puede llegar a fijar entre 40,000 y 90,000 moléculas de IgE.

RESPUESTA DE LOS LINFOCITOS T A LA SENSIBILIZACION.

A los diferentes fenotipos de la respuesta inmune en los padecimientos alérgicos se les ha clasificado de acuerdo a las características de los linfocitos T cooperadores. (Th)

- Respuesta Th 1; En la que los linfocitos T producen interleucina 2 e interferón gamma, favoreciendo la formación de infiltrado inflamatorio. Se asocia con la inmunidad y la resistencia a la infección.

- Respuesta Th 2; En la que los linfocitos T cooperadores producen Interleucinas 4 y 5, responsables de la producción de IgE y de la proliferación de eosinófilos respectivamente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dichas Interleucinas se han relacionado con la progresión y persistencia de los procesos infecciosos

Normalmente estos dos fenotipos coexisten en sujetos sanos y tienen un cierto equilibrio. El sistema inmune del atópico esta caracterizado por un desequilibrio a favor del fenotipo Th2 determinado por factores genéticos y medioambientales (1,3)

Estudios recientes demuestran la existencia de células dendríticas que expresan CD123 en tejidos de pacientes atópicos. Estas células inducen la diferenciación de linfocitos Th0 en Th2 y por lo tanto favorecen el desarrollo de atopia. (5)

Las células Th2 favorecen a su vez la producción de IL4 que produce una retroalimentación positiva y estimula a los linfocitos B para secretar IgE. La IL5 producida por las células Th2 favorece también la proliferación de eosinófilos y la quimiotaxis a los sitios de inflamación. (6)

La sensibilización a los alergenos ocurre antes de los 2 años de vida y frecuentemente se debe a alergenos presentes en el domicilio, tales como cucarachas y ácaros del polvo, sin embargo; las infecciones virales y bacterianas que producen un proceso inflamatorio sostenido favorecen la sensibilización a los alergenos. (2,4)

EFECTOS DE LA SENSIBILIZACION

La exposición al alergeno causa en pocos segundos alteraciones en el metabolismo del calcio y los fosfolípidos en la membrana celular de las células cebadas sensibilizadas, dando como resultado la secreción por exocitosis de numerosas sustancias farmacológicamente activas.

La liberación de dichas sustancias produce una respuesta inmediata que consiste en vaso dilatación, aumento de la permeabilidad vascular, constricción de músculo liso y aumento de la secreción de las glándulas mucosas en el tracto gastrointestinal y respiratorio (respuesta inmediata)

Los factores quimiotácticos para neutrófilos y basófilos; así como los tromboxanos y leucotrienos contribuyen a la permeabilidad vascular y favorecen el infiltrado de células inflamatorias La persistencia de estos cambios lleva a una fase tardía donde hay una hiperreactividad. En ésta etapa cualquier estímulo, aunque sea no inmunológico, puede desencadenar las manifestaciones de atopia. Este sigue siendo un fenómeno muy importante en las manifestaciones crónicas de la enfermedad. Se ha postulado que las infecciones virales y bacterianas favorecen el desarrollo de la fase tardía. (3,7)

Se ha propuesto también que la exposición sostenida a diversos factores ambientales se asocia con un mayor riesgo de desarrollar atopia, tal es el caso de infecciones virales y bacterianas, pólenes, hongos y ablactación temprana (8)

RELACION ENTRE ALERGIA E INFECCION.

En la vida intrauterina el feto expresa un fenotipo Th2 de respuesta inmune. Las infecciones adquiridas en la lactancia promueven el desarrollo de fenotipo Th1 No obstante la infección crónica puede por si misma provocar un desequilibrio a favor de la respuesta Th2(2,4)

El repunte de las enfermedades atópicas se ha asociado a la infección por diversos agentes, entre los que se encuentran el *virus sicitial respiratorio, virus del sarampión, rubéola y parotiditis; virus varicela-zoster, citomegalovirus, virus Hepatitis A* y *Helicobacter pylori* entre otros.

La exposición suficiente a un agente infeccioso puede causar tanto sensibilización como infección. Siempre debe sos-pecharse un componente alérgico en un cuadro infeccioso de gravedad poco usual (9)

Existe también la Teoría de la Higiene, en la que se postula que la exposición temprana a infecciones promueve el desarrollo del fenotipo Th1 y por lo tanto aquellos pacientes con menos exposición a infecciones en la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

lactancia mantienen el fenotipo Th2 fetal y son más propensos a desarrollar atopia (7,10,11)

Estos conceptos son relativos y se han propuesto principalmente en países desarrollados con bajo índice de infección. En el caso de México y otros países en desarrollo existe una prevalencia similar de enfermedades atópicas y una mayor incidencia de infección, lo que se contrapone a estas teorías.

McKeever et al. han propuesto que el uso temprano de antibióticos se asocia con un mayor riesgo de desarrollar atopia, principalmente en aquellos pacientes que han recibido 4 o más cursos de antibióticos en el primer año de vida(12)

CARACTERÍSTICAS DE *HELICOBACTER PYLORI*

Helicobacter pylori es una bacteria Gram negativa, microaerofílica productora de ureasa que habita en la mucosa gástrica. Fue descrita inicial-mente en 1983 y se le denominó como *Campylobacter pyloridis*.

Es una bacteria de forma espiral, flagelada y de crecimiento lento. La enzima ureasa le permite vivir en medios ácidos. La infección por *Helicobacter pylori* produce inflamación activa de la mucosa gástrica debida a factores de colonización, factores genéticos del hospedero y factores ambientales.

La secuencia genética de *Helicobacter pylori* se describió en 1997. Su genoma esta compuesto por un cromosoma circular de 1667867 pares de bases. En la isla Cag-A de dicha secuencia es donde se han identificado los genes que codifican las proteínas que le confieren su virulencia.

La colonización tiene como elementos esenciales la producción de ureasa y la presencia de flagelos.

La ureasa que produce *Helicobacter pylori* le permite contrarrestar el Ph ácido del estómago y favorece la colonización. En un estudio realizado por Leal-Herrera en la ciudad de México se determino la seropositividad para ureasa en pacientes infectados encontrando una respuesta pobre, lo que explicaría la persistencia de la infección. Por lo tanto los autores proponen la vacunación con ureasa como una posibilidad para el control de la infección. (13,14)

La citotoxina vacuolante ha sido propuesta como factor de virulencia ya que afecta los lisosomas de la célula epitelial. Esta citotoxina forma poros en la membrana lisosomal y aumenta tanto la permeabilidad aniónica como la formación de vacuolas. También se ha encontrado un efecto en la membrana paracelular que ocasiona el paso de moléculas pequeñas a través de la mucosa.

Hay evidencia de que las cepas Cag-A son más virulentas, forman mayor numero de colonias en la mucosa gástrica y causan una reacción inflama-toria más intensa. (15)

EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION POR *HELICOBACTER PYLORI*

La infección por *Helicobacter pylori* afecta aproximadamente al 50% de la población mundial y tiene una mayor prevalencia en países de bajos recursos económicos y con amplias desigualdades sociales. (15)

La infección se adquiere en la edad pediátrica y la prevalencia se incrementa con la edad. (13,16,17)

La incidencia, calculada como el número de casos nuevos dividido entre el riesgo de infección en una región geo-gráfica dada es de 0.1 a 1.9. Estos resultados pueden parecer dispares dado que no se conoce con precisión el riesgo de infección ya que la mayor parte de los casos son subclínicos (17)

La prevalencia en niños se encuentra entre 10 y 80% encontrando la mayor prevalencia en la India, Bangladesh, África e Ibero América, como se muestra en el cuadro 1 (13,16,17)

En México se determinó una seroprevalencia de 20% de los niños al año de edad y 50% a los 10 años de edad. La mayor prevalencia se alcanza entre los 25 y 30 años de edad, manteniendo una curva constante hasta el final de la vida.

La incidencia en México es menos conocida, oscilando desde un 0.3% hasta un 13 %

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

No se conoce con precisión la vía de transmisión de esta bacteria, sin embargo, la evidencia hasta la fecha propone como posibles mecanismos de transmisión la vía fecal - oral, la oral – oral, a través del agua y la transmisión directa persona a persona. (13)

Los factores de riesgo identificados para adquirir esta infección están relacionados a factores socioeconómicos y culturales, tales como, el hacinamiento, la desnutrición, nivel bajo de escolaridad, padres infectados, consumo de alimentos crudos, y baños en ríos o consumo de agua no potabilizada

En varios estudios epidemiológicos como los de Altuglu et al , Hornemann y Opekun et al. Se determino la sero-prevalencia en diversas poblaciones encontrando que solo hay una relación estadísticamente significativa con la edad y un bajo nivel socioeconómico, no habiendo relación con grupo étnico, o numero de miembros de la familia. (18,19,20)

Torres et. Al. En México estudiaron la seroprevalencia en niños y adultos mexicanos con similares condiciones socio-económicas, extraídos de una misma población y en quienes se había identificado previamente la infección. Se determinó la presencia de IgG anti ureasa y anti Cag-A encontrando 46 9% de pacientes con anti Cag-A y solo16 2% para ureasa, lo que hace pensar que en nuestra población Cag-A es un potente inmunógeno. (21)

Hornemann et al Encontraron, en un estudio de seroprevalencia en niños alemanes, que los niños menores de 4 años son seronegativos para IgG contra *Helicobacter pylori*. (19)

DIAGNOSTICO DE LA INFECCION POR *HELICOBACTER PYLORI*

Las manifestaciones clínicas de infección por *Helicobacter pylori* en niños son a menudo vagas, reportándose como las más frecuentes dolor abdominal recurrente, dispepsia y manifestaciones de enfermedad ácido péptica de difícil manejo. La mayoría de los pacientes son asintomáticos.

El estándar diagnóstico ideal para la detección de la infección por *Helicobacter pylori* es la biopsia transendoscópica de mucosa gástrica, en la que puede detectarse el microorganismo por microscopia directa o cultivos. Estos procedimientos son invasivos riesgosos y costosos, por lo que solo se aplican a pacientes con síntomas digestivos Son poco prácticos con fines de tamizaje o investigación.

CUADRO 1 - PREVALENCIA Y PROMEDIO DE SEROCONVERSION Y SEROREVERSION PARA *HELICOBACTER PYLORI*

Autor	N	Prevalencia inicial (%)	Promedio de observación (años)	Conversión, *n* (%)	Reversión, *n* (%)	Prevalencia final (%)
Parsonnet	341	18.5	8.5	11 (4.0)	6 (9.5)	19 9
Kuipers	115	48.7	11.5	7 (12.5)	2 (3.4)	44.4
Veldhuyzen van Zanten	316	38.0	1.6	3 (1.5)	3 (2.5)	38.0
Cullen	123	39.0	21	12 (21 8)	6 (7.0)	34.8
Kumagai	537	86.4	5.3-7 5	5 (6 9)	52 (11.2)	77 7
Valle	102	83.3 :	32	2 (11.8) :	17 (20.0) :	68.6 :
Malaty	212	19.3	12	38 (22 2)	9 (22.0)	33.0
Kosunen	224	43.7	21	9 (4)	8 (4)	44.2

Tomado de Everhart J. Recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylori Gastroenterology clin 2000,29:559-78(17)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Con el fin de hacer más accesibles las pruebas diagnósticas se han desarrollado procedimientos poco invasivos tales como la prueba con urea marcada con C^{13}, en la que tras la ministración vía oral de dicha sustancia se mide la cantidad de CO2 marcado que exhala el paciente. Esta prueba que es rápida y con buen rango de sensibilidad y especificidad. Tiene como inconveniente el ser cara y por lo tanto poco accesible.

Otras pruebas que se han desarrollado y que son más accesibles son las pruebas serológicas. La prueba de ELISA para IgG contra *Helicobacter pylori* tanto en suero como en orina ha mostrado alta sensibilidad y especificidad (93 y 99% respectivamente) Considerando una prevalencia en promedio de 25% podemos calcular para nuestra población un valor predictivo positivo de 92% y un valor predictivo negativo de 98%, lo cual las hace pruebas ideales para detección temprana e investigación epidemiológica Sin embargo, no son útiles en niños menores de 2 años. (14,22,23)

HELICOBACTER PYLORI Y MANIFESTACIONES ATOPICAS

Para explicar el repunte de las enfermedades atópicas se han propuesto varias hipótesis Una de ellas plantea, contraria a la Teoría de la Higiene, que la mayor frecuencia de infecciones adquiridas por inhalación y por ingestión, aumenta el riesgo de desarrollar atopia. (24)

Dentro de los agentes patógenos adquiridos por vía digestiva que se han relacionado con atopia se encuentran *el virus de la hepatitis A* y *Helicobacter pylori*. (2,4)

La patogenia de la infección por *Helicobacter pylori* se asocia a una intensa infiltración leucocitaria en la submucosa gástrica mediada por citosinas pro inflamatorias. Este mecanismo patogénico es común a otras enfermedades, por lo que la seroprevalencia para *Helicobacter pylori* se ha investigado en diversos padecimientos, entre ellos, las enfermedades atópicas. (25)

No se conoce del todo la patogenia, sin embargo, se ha demostrado que existe una respuesta de linfocitos T cooperadores diferente en los pacientes infectados que en los no infectados.

Se ha visto que en los pacientes que expresan respuesta Th 2 hay una mayor progresión del proceso inflamatorio, lo que hace sospechar que la supresión de Th 1 y el incremento de Th2 son las responsables de la inmunopatogénesis de esta infección (26)

Este fenómeno es el mismo observado en la fisiopatología de la atopia, por lo que es factible que la infección por *Helicobacter pylori* favorezca la sensibilización.

Chimela et al En un estudio controlado para determinar la respuesta humoral a la infección por *Helicobacter pylori* mediante extractos proteicos de la bacteria encontraron que en los niños reaccionan con proteínas entre las bandas de 14kDa y 26kDa, mismas que se encuentran dentro del tamaño promedio de los alergenos conocidos capaces de desencadenar atopia (27)

Existen varios reportes que señalan remisión de los síntomas de atopia tras la un tratamiento para erradicación de *Helicobacter pylori* lo que hace pensar que puede existir una relación entre la infección por este microorganismo y las enfermedades atópicas. (28,29)

OBJETIVO

Conocer la evidencia bibliográfica existente sobre la relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y enfermedades atópicas.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó una revisión bibliográfica sistematizada cualitativa desde diez años a la fecha mediante las bases de datos electrónicas MEDLINE y LILACS utilizando la siguiente estrategia de búsqueda:

1) Allergy, atopy, Hipersensivity; Como términos MeSH o palabras incluidas en el texto.
2) Helicobacter pylori como término MeSH o palabra incluida en el texto
3) Tipo de artículo limitado a estudio controlado, estudio clínico y revisión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Con el fin de hacer más accesibles las pruebas diagnósticas se han desarrollado procedimientos poco invasivos tales como la prueba con urea marcada con C^{13}, en la que tras la ministración vía oral de dicha sustancia se mide la cantidad de CO2 marcado que exhala el paciente. Esta prueba que es rápida y con buen rango de sensibilidad y especificidad. Tiene como inconveniente el ser cara y por lo tanto poco accesible.

Otras pruebas que se han desarrollado y que son más accesibles son las pruebas serológicas. La prueba de ELISA para IgG contra *Helicobacter pylori* tanto en suero como en orina ha mostrado alta sensibilidad y especificidad (93 y 99% respectivamente) Considerando una prevalencia en promedio de 25% podemos calcular para nuestra población un valor predictivo positivo de 92% y un valor predictivo negativo de 98%, lo cual las hace pruebas ideales para detección temprana e investigación epidemiológica Sin embargo, no son útiles en niños menores de 2 años. (14,22,23)

HELICOBACTER PYLORI Y MANIFESTACIONES ATOPICAS

Para explicar el repunte de las enfermedades atópicas se han propuesto varias hipótesis Una de ellas plantea, contraria a la Teoría de la Higiene, que la mayor frecuencia de infecciones adquiridas por inhalación y por ingestión, aumenta el riesgo de desarrollar atopia. (24)

Dentro de los agentes patógenos adquiridos por vía digestiva que se han relacionado con atopia se encuentran *el virus de la hepatitis A* y *Helicobacter pylori*. (2,4)

La patogenia de la infección por *Helicobacter pylori* se asocia a una intensa infiltración leucocitaria en la submucosa gástrica mediada por citosinas pro inflamatorias. Este mecanismo patogénico es común a otras enfermedades, por lo que la seroprevalencia para *Helicobacter pylori* se ha investigado en diversos padecimientos, entre ellos, las enfermedades atópicas. (25)

No se conoce del todo la patogenia, sin embargo, se ha demostrado que existe una respuesta de linfocitos T cooperadores diferente en los pacientes infectados que en los no infectados.

Se ha visto que en los pacientes que expresan respuesta Th 2 hay una mayor progresión del proceso inflamatorio, lo que hace sospechar que la supresión de Th 1 y el incremento de Th2 son las responsables de la inmunopatogénesis de esta infección (26)

Este fenómeno es el mismo observado en la fisiopatología de la atopia, por lo que es factible que la infección por *Helicobacter pylori* favorezca la sensibilización.

Chimela et al En un estudio controlado para determinar la respuesta humoral a la infección por *Helicobacter pylori* mediante extractos proteicos de la bacteria encontraron que en los niños reaccionan con proteínas entre las bandas de 14kDa y 26kDa, mismas que se encuentran dentro del tamaño promedio de los alergenos conocidos capaces de desencadenar atopia (27)

Existen varios reportes que señalan remisión de los síntomas de atopia tras la un tratamiento para erradicación de *Helicobacter pylori* lo que hace pensar que puede existir una relación entre la infección por este microorganismo y las enfermedades atópicas. (28,29)

OBJETIVO

Conocer la evidencia bibliográfica existente sobre la relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y enfermedades atópicas.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó una revisión bibliográfica sistematizada cualitativa desde diez años a la fecha mediante las bases de datos electrónicas MEDLINE y LILACS utilizando la siguiente estrategia de búsqueda:

1) Allergy, atopy, Hipersensivity; Como términos MeSH o palabras incluidas en el texto.
2) Helicobacter pylori como término MeSH o palabra incluida en el texto
3) Tipo de artículo limitado a estudio controlado, estudio clínico y revisión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Con el fin de hacer más accesibles las pruebas diagnósticas se han desarrollado procedimientos poco invasivos tales como la prueba con urea marcada con C^{13}, en la que tras la ministración vía oral de dicha sustancia se mide la cantidad de CO2 marcado que exhala el paciente. Esta prueba que es rápida y con buen rango de sensibilidad y especificidad. Tiene como inconveniente el ser cara y por lo tanto poco accesible.

Otras pruebas que se han desarrollado y que son más accesibles son las pruebas serológicas. La prueba de ELISA para IgG contra *Helicobacter pylori* tanto en suero como en orina ha mostrado alta sensibilidad y especificidad (93 y 99% respectivamente) Considerando una prevalencia en promedio de 25% podemos calcular para nuestra población un valor predictivo positivo de 92% y un valor predictivo negativo de 98%, lo cual las hace pruebas ideales para detección temprana e investigación epidemiológica Sin embargo, no son útiles en niños menores de 2 años. (14,22,23)

HELICOBACTER PYLORI Y MANIFESTACIONES ATOPICAS

Para explicar el repunte de las enfermedades atópicas se han propuesto varias hipótesis Una de ellas plantea, contraria a la Teoría de la Higiene, que la mayor frecuencia de infecciones adquiridas por inhalación y por ingestión, aumenta el riesgo de desarrollar atopia. (24)

Dentro de los agentes patógenos adquiridos por vía digestiva que se han relacionado con atopia se encuentran *el virus de la hepatitis A* y *Helicobacter pylori*. (2,4)

La patogenia de la infección por *Helicobacter pylori* se asocia a una intensa infiltración leucocitaria en la submucosa gástrica mediada por citosinas pro inflamatorias. Este mecanismo patogénico es común a otras enfermedades, por lo que la seroprevalencia para *Helicobacter pylori* se ha investigado en diversos padecimientos, entre ellos, las enfermedades atópicas. (25)

No se conoce del todo la patogenia, sin embargo, se ha demostrado que existe una respuesta de linfocitos T cooperadores diferente en los pacientes infectados que en los no infectados.

Se ha visto que en los pacientes que expresan respuesta Th 2 hay una mayor progresión del proceso inflamatorio, lo que hace sospechar que la supresión de Th 1 y el incremento de Th2 son las responsables de la inmunopatogénesis de esta infección (26)

Este fenómeno es el mismo observado en la fisiopatología de la atopia, por lo que es factible que la infección por *Helicobacter pylori* favorezca la sensibilización.

Chimela et al En un estudio controlado para determinar la respuesta humoral a la infección por *Helicobacter pylori* mediante extractos proteicos de la bacteria encontraron que en los niños reaccionan con proteínas entre las bandas de 14kDa y 26kDa, mismas que se encuentran dentro del tamaño promedio de los alergenos conocidos capaces de desencadenar atopia (27)

Existen varios reportes que señalan remisión de los síntomas de atopia tras la un tratamiento para erradicación de *Helicobacter pylori* lo que hace pensar que puede existir una relación entre la infección por este microorganismo y las enfermedades atópicas. (28,29)

OBJETIVO

Conocer la evidencia bibliográfica existente sobre la relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y enfermedades atópicas.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó una revisión bibliográfica sistematizada cualitativa desde diez años a la fecha mediante las bases de datos electrónicas MEDLINE y LILACS utilizando la siguiente estrategia de búsqueda:

1) Allergy, atopy, Hipersensivity; Como términos MeSH o palabras incluidas en el texto.
2) Helicobacter pylori como término MeSH o palabra incluida en el texto
3) Tipo de artículo limitado a estudio controlado, estudio clínico y revisión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

De los estudios encontrados se seleccionaron los estudios controlados y las revisiones bibliográficas los cuales fueron analizados de manera cualitativa en cuanto a su metodología y los resultados obtenidos realizando una descripción de los hallazgos sobre la relación entre infección por Helicobacter pylori y enfermedades atópicas.

DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS

Los detalles de los estudios se encuentran en el cuadro 2. Los estudios incluidos fueron 10 estudios clínicos, 5 revisiones bibliográficas y 2 estudios de ciencias básicas todos ellos en relación con el tema seleccionado. Los artículos no incluidos se detallan en el cuadro 3.

RESULTADOS

Mohammadi et al. En un estudio controlado aleatorizado y utilizando como modelo la infección murina por *Helicobacter felis*, demostraron que existen partículas de *Helicobacter* capaces de estimular la proliferación de linfocitos, con predominio de la respuesta Th 1. Sin embargo, las ratas no infectadas pero previamente inmunizadas y expuestas nuevamente a *Helicobacter felis* desarrollaron una respuesta Th2 evidenciada por la elevación de interleucina 4. (30)

Hidvagi et al. Realizaron un estudio doble ciego estimulando el crecimiento de linfocitos con fitohemaglutinina en presencia de *Helicobacter pylori* inactivado por calor. En este estudio se encontró una mayor respuesta proliferativa en linfocitos de pacientes con urticaria crónica, apoyando la hipótesis de que la reactividad de linfocitos en pacientes con urticaria crónica se ve aumentada en presencia de *Helicobacter pylori*. (31)

Liutu et al. Realizaron un estudio similar donde prepararon antígeno flagelar de *Helicobacter pylori* mediante desnaturalización por calor y lo hicieron reaccionar con suero de pacientes con urticaria. Encontraron bandas fijadoras de IgE en el epítope flagelar, sin embargo, el RAST para detectar IgE específica contra *Helicobacter pylori* en los pacientes fue positivo solo en 1 de 25 casos, por lo que la relación entre urticaria y *Helicobacter pylori* no es clara. (32)

Corrado et al. Han propuesto a la fracción Cag-A de *Helicobacter pylori* como un importante factor de virulencia que, además, es capaz de promover la secreción de IgE. En su estudio controlado aleatorizado pudo encontrar datos que orientan a que *Helicobacter pylori* podría ser causante de alergia alimentaria y dermatitis atópica, pero no esclarece del todo la participación de éste en enfermedades atópicas. (33)

De igual manera en el estudio de Figura et al. Se encontró mayor nivel de IgE en pacientes con alergia alimentaria y anticuerpos anti Cag-A; así como mayor prevalencia de los mismos en pacientes alérgicos (62.5%) que en los controles (28%) (34)

Se han realizado también algunos estudios controlados donde se sugiere que *Helicobacter pylori* puede ser el agente causal de algunas enfermedades atópicas. (35,36,37,38)

Crabtree et al. Investigaron en un estudio controlado la seroprevalencia para *Helicobacter pylori* en pacientes con dermatitis herpetiforme y enfermedad celiaca, encontrando que no hay diferencia estadística significativa en la prevalencia entre casos y controles. Salvo una localidad aislada donde encontró mayor prevalencia en los casos, (41.9%) que en los controles (18%) y lo atribuyó a las diferencias geográficas de prevalencia para esta infección. (35)

Teebe et al. Realizaron un estudio en pacientes con urticaria crónica, en quienes se determino seropositividad contra *Helicobacter pylori*, descartando previamente cualquier proceso infeccioso o inflamatorio agregado. A los pacientes se les ministro tratamiento de erradicación y se evaluó la respuesta; Encontran-do remisión total de los síntomas en 47% y remisión parcial en 35%, lo cual apoya la participación de *Helicobacter pylori* en el desarrollo de atopia pero no esclarece la inmunopatogenia. (38)

Un estudio similar realizado por Shiotani et al. Mostró un 23% de remisión completa y un 50% de remisión parcial de los síntomas en pacientes con manifestaciones

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

De los estudios encontrados se seleccionaron los estudios controlados y las revisiones bibliográficas los cuales fueron analizados de manera cualitativa en cuanto a su metodología y los resultados obtenidos realizando una descripción de los hallazgos sobre la relación entre infección por Helicobacter pylori y enfermedades atópicas.

DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS

Los detalles de los estudios se encuentran en el cuadro 2. Los estudios incluidos fueron 10 estudios clínicos, 5 revisiones bibliográficas y 2 estudios de ciencias básicas todos ellos en relación con el tema seleccionado. Los artículos no incluidos se detallan en el cuadro 3.

RESULTADOS

Mohammadi et al. En un estudio controlado aleatorizado y utilizando como modelo la infección murina por *Helicobacter felis*, demostraron que existen partículas de *Helicobacter* capaces de estimular la proliferación de linfocitos, con predominio de la respuesta Th 1. Sin embargo, las ratas no infectadas pero previamente inmunizadas y expuestas nuevamente a *Helicobacter felis* desarrollaron una respuesta Th2 evidenciada por la elevación de interleucina 4. (30)

Hidvagi et al. Realizaron un estudio doble ciego estimulando el crecimiento de linfocitos con fitohemaglutinina en presencia de *Helicobacter pylori* inactivado por calor. En este estudio se encontró una mayor respuesta proliferativa en linfocitos de pacientes con urticaria crónica, apoyando la hipótesis de que la reactividad de linfocitos en pacientes con urticaria crónica se ve aumentada en presencia de *Helicobacter pylori*. (31)

Liutu et al. Realizaron un estudio similar donde prepararon antígeno flagelar de *Helicobacter pylori* mediante desnaturalización por calor y lo hicieron reaccionar con suero de pacientes con urticaria. Encontraron bandas fijadoras de IgE en el epítope flagelar, sin embargo, el RAST para detectar IgE específica contra *Helicobacter pylori* en los pacientes fue positivo solo en 1 de 25 casos, por lo que la relación entre urticaria y *Helicobacter pylori* no es clara. (32)

Corrado et al. Han propuesto a la fracción Cag-A de *Helicobacter pylori* como un importante factor de virulencia que, además, es capaz de promover la secreción de IgE. En su estudio controlado aleatorizado pudo encontrar datos que orientan a que *Helicobacter pylori* podría ser causante de alergia alimentaria y dermatitis atópica, pero no esclarece del todo la participación de éste en enfermedades atópicas. (33)

De igual manera en el estudio de Figura et al. Se encontró mayor nivel de IgE en pacientes con alergia alimentaria y anticuerpos anti Cag-A; así como mayor prevalencia de los mismos en pacientes alérgicos (62.5%) que en los controles (28%) (34)

Se han realizado también algunos estudios controlados donde se sugiere que *Helicobacter pylori* puede ser el agente causal de algunas enfermedades atópicas. (35,36,37,38)

Crabtree et al. Investigaron en un estudio controlado la seroprevalencia para *Helicobacter pylori* en pacientes con dermatitis herpetiforme y enfermedad celiaca, encontrando que no hay diferencia estadística significativa en la prevalencia entre casos y controles. Salvo una localidad aislada donde encontró mayor prevalencia en los casos, (41.9%) que en los controles (18%) y lo atribuyó a las diferencias geográficas de prevalencia para esta infección. (35)

Teebe et al. Realizaron un estudio en pacientes con urticaria crónica, en quienes se determino seropositividad contra *Helicobacter pylori*, descartando previamente cualquier proceso infeccioso o inflamatorio agregado. A los pacientes se les ministro tratamiento de erradicación y se evaluó la respuesta; Encontran-do remisión total de los síntomas en 47% y remisión parcial en 35%, lo cual apoya la participación de *Helicobacter pylori* en el desarrollo de atopia pero no esclarece la inmunopatogenia. (38)

Un estudio similar realizado por Shiotani et al. Mostró un 23% de remisión completa y un 50% de remisión parcial de los síntomas en pacientes con manifestaciones

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

De los estudios encontrados se seleccionaron los estudios controlados y las revisiones bibliográficas los cuales fueron analizados de manera cualitativa en cuanto a su metodología y los resultados obtenidos realizando una descripción de los hallazgos sobre la relación entre infección por Helicobacter pylori y enfermedades atópicas.

DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS

Los detalles de los estudios se encuentran en el cuadro 2. Los estudios incluidos fueron 10 estudios clínicos, 5 revisiones bibliográficas y 2 estudios de ciencias básicas todos ellos en relación con el tema seleccionado. Los artículos no incluidos se detallan en el cuadro 3.

RESULTADOS

Mohammadi et al. En un estudio controlado aleatorizado y utilizando como modelo la infección murina por *Helicobacter felis*, demostraron que existen partículas de *Helicobacter* capaces de estimular la proliferación de linfocitos, con predominio de la respuesta Th 1. Sin embargo, las ratas no infectadas pero previamente inmunizadas y expuestas nuevamente a *Helicobacter felis* desarrollaron una respuesta Th2 evidenciada por la elevación de interleucina 4. (30)

Hidvagi et al. Realizaron un estudio doble ciego estimulando el crecimiento de linfocitos con fitohemaglutinina en presencia de *Helicobacter pylori* inactivado por calor. En este estudio se encontró una mayor respuesta proliferativa en linfocitos de pacientes con urticaria crónica, apoyando la hipótesis de que la reactividad de linfocitos en pacientes con urticaria crónica se ve aumentada en presencia de *Helicobacter pylori*. (31)

Liutu et al. Realizaron un estudio similar donde prepararon antígeno flagelar de *Helicobacter pylori* mediante desnaturalización por calor y lo hicieron reaccionar con suero de pacientes con urticaria. Encontraron bandas fijadoras de IgE en el epítope flagelar, sin embargo, el RAST para detectar IgE específica contra *Helicobacter pylori* en los pacientes fue positivo solo en 1 de 25 casos, por lo que la relación entre urticaria y *Helicobacter pylori* no es clara. (32)

Corrado et al. Han propuesto a la fracción Cag-A de *Helicobacter pylori* como un importante factor de virulencia que, además, es capaz de promover la secreción de IgE. En su estudio controlado aleatorizado pudo encontrar datos que orientan a que *Helicobacter pylori* podría ser causante de alergia alimentaria y dermatitis atópica, pero no esclarece del todo la participación de éste en enfermedades atópicas. (33)

De igual manera en el estudio de Figura et al. Se encontró mayor nivel de IgE en pacientes con alergia alimentaria y anticuerpos anti Cag-A; así como mayor prevalencia de los mismos en pacientes alérgicos (62.5%) que en los controles (28%) (34)

Se han realizado también algunos estudios controlados donde se sugiere que *Helicobacter pylori* puede ser el agente causal de algunas enfermedades atópicas. (35,36,37,38)

Crabtree et al. Investigaron en un estudio controlado la seroprevalencia para *Helicobacter pylori* en pacientes con dermatitis herpetiforme y enfermedad celiaca, encontrando que no hay diferencia estadística significativa en la prevalencia entre casos y controles. Salvo una localidad aislada donde encontró mayor prevalencia en los casos, (41.9%) que en los controles (18%) y lo atribuyó a las diferencias geográficas de prevalencia para esta infección. (35)

Teebe et al. Realizaron un estudio en pacientes con urticaria crónica, en quienes se determino seropositividad contra *Helicobacter pylori*, descartando previamente cualquier proceso infeccioso o inflamatorio agregado. A los pacientes se les ministro tratamiento de erradicación y se evaluó la respuesta; Encontran-do remisión total de los síntomas en 47% y remisión parcial en 35%, lo cual apoya la participación de *Helicobacter pylori* en el desarrollo de atopia pero no esclarece la inmunopatogenia. (38)

Un estudio similar realizado por Shiotani et al. Mostró un 23% de remisión completa y un 50% de remisión parcial de los síntomas en pacientes con manifestaciones

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cutáneas de atopia tras un tratamiento de erradicación para *Helicobacter pylori* (37)

En contraparte algunos estudios muestran que los argumentos a favor de la participación de *Helicobacter pylori* en las enfermedades atópicas, son ambiguos. Los estudios realizados han tenido dificultades metodológicas por lo que hasta el momento no hay evidencia fidedigna que relacione a *Helicobacter pylori* directamente con las enfermedades atópicas. (7,39,40,41,42,43)

Tsang et al. Realizaron un estudio de seroprevalencia para anticuerpos contra *Helicobacter pylori* en pacientes asmáticos sin encontrar diferencia con respecto a la población general. (44)

Greaves recientemente ha revisado la evidencia existente en relación con *Helicobacter pylori* como causa de urticaria crónica; Encontrando que la evidencia se inclina en contra del papel directo de *Helicobacter pylori* en la etiología de este padecimiento. La frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con urticaria difiere de estudio a estudio, sospechando que esto se debe a las diferencias regionales en la prevalencia de la infección. Propone que puede existir una relación indirecta por mimetismo molecular que favorecería la formación de IgE y auto anticuerpos (45)

DISCUSION

Hasta este momento existen resultados que se oponen para relacionar la infección por *Helicobacter pylori* con la patogenia de las enfermedades atópicas. En los estudios publicados solo se ha vinculado a *Helicobacter pylori* con manifestaciones cutáneas de atopia, específicamente con la urticaria crónica. Sin embargo, cabe hacer las siguientes consideraciones.

La infección por *Helicobacter pylori* produce inflamación sostenida de la mucosa gástrica, favorecida en algunos casos por la respuesta Th2. Este fenómeno favorece el paso de moléculas pequeñas al torrente sanguíneo y por lo tanto puede favorecer la sensibilización con manifestaciones sistémicas.

Se ha observado mayor gravedad de los síntomas gastrointestinales y mayor tiempo de persistencia de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes que expresan fenotipo Th2, por lo que es factible pensar que se trata de un fenómeno asociado al síndrome atópico y no una relación causal directa.

Se ha observado que en pacientes con enfermedades atópicas tales como la urticaria crónica, la respuesta leucocitaria está amentada en presencia de antígenos contra *Helicobacter pylori*, lo que hace pensar que puede ser un factor asociado en la sensibilización.

En algunos estudios se han encontrado porciones de *Helicobacter pylori* que fijan IgE además de haber demostrado su capacidad para inducir una respuesta inmunológica mediada por IgE lo que desencadenaría un proceso de sensibilización.

Se ha logrado determinar que algunas de las proteínas capaces de desencadenar respuesta inmune son de un tamaño molecular similar al que presentan otros alergenos conocidos.

La infección por *Helicobacter pylori* parece adquirirse en etapas tempranas de la vida y según la evidencia, por cepas más virulentas. Este fenómeno puede estar relacionado directamente con la sensibilización que suele desarrollarse en dicha etapa.

En distintos estudios se ha observado el efecto benéfico de la erradicación de *Helicobacter pylori* sobre las manifestaciones de síndrome atópico.

Por todo lo anterior cabe la sospecha de que *Helicobacter pylori* pueda tener un papel importante en la inmuno-patogenia de la atopia, si no bien de forma directa, tal vez de forma indirecta, favoreciendo el paso de moléculas a través de la mucosa del tracto digestivo, favoreciendo la expresión del fenotipo Th2 o permitiendo la secreción de IgE; facilitando por lo tanto la sensibilización.

Otra posibilidad es que exista mimetismo molecular entre fracciones de *Helicobacter pylori* y otros alergenos, lo que provocaría sensibilización.

De lo anterior se deduce que aun se requiere de una vasta investigación en el campo de la inmunopatogenia de la infección

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cutáneas de atopia tras un tratamiento de erradicación para *Helicobacter pylori* (37)

En contraparte algunos estudios muestran que los argumentos a favor de la participación de *Helicobacter pylori* en las enfermedades atópicas, son ambiguos. Los estudios realizados han tenido dificultades metodológicas por lo que hasta el momento no hay evidencia fidedigna que relacione a *Helicobacter pylori* directamente con las enfermedades atópicas. (7,39,40,41,42,43)

Tsang et al. Realizaron un estudio de seroprevalencia para anticuerpos contra *Helicobacter pylori* en pacientes asmáticos sin encontrar diferencia con respecto a la población general. (44)

Greaves recientemente ha revisado la evidencia existente en relación con *Helicobacter pylori* como causa de urticaria crónica; Encontrando que la evidencia se inclina en contra del papel directo de *Helicobacter pylori* en la etiología de este padecimiento. La frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con urticaria difiere de estudio a estudio, sospechando que esto se debe a las diferencias regionales en la prevalencia de la infección. Propone que puede existir una relación indirecta por mimetismo molecular que favorecería la formación de IgE y auto anticuerpos (45)

DISCUSION

Hasta este momento existen resultados que se oponen para relacionar la infección por *Helicobacter pylori* con la patogenia de las enfermedades atópicas. En los estudios publicados solo se ha vinculado a *Helicobacter pylori* con manifestaciones cutáneas de atopia, específicamente con la urticaria crónica. Sin embargo, cabe hacer las siguientes consideraciones.

La infección por *Helicobacter pylori* produce inflamación sostenida de la mucosa gástrica, favorecida en algunos casos por la respuesta Th2. Este fenómeno favorece el paso de moléculas pequeñas al torrente sanguíneo y por lo tanto puede favorecer la sensibilización con manifestaciones sistémicas.

Se ha observado mayor gravedad de los síntomas gastrointestinales y mayor tiempo de persistencia de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes que expresan fenotipo Th2, por lo que es factible pensar que se trata de un fenómeno asociado al síndrome atópico y no una relación causal directa.

Se ha observado que en pacientes con enfermedades atópicas tales como la urticaria crónica, la respuesta leucocitaria está amentada en presencia de antígenos contra *Helicobacter pylori*, lo que hace pensar que puede ser un factor asociado en la sensibilización.

En algunos estudios se han encontrado porciones de *Helicobacter pylori* que fijan IgE además de haber demostrado su capacidad para inducir una respuesta inmunológica mediada por IgE lo que desencadenaría un proceso de sensibilización.

Se ha logrado determinar que algunas de las proteínas capaces de desencadenar respuesta inmune son de un tamaño molecular similar al que presentan otros alergenos conocidos.

La infección por *Helicobacter pylori* parece adquirirse en etapas tempranas de la vida y según la evidencia, por cepas más virulentas. Este fenómeno puede estar relacionado directamente con la sensibilización que suele desarrollarse en dicha etapa.

En distintos estudios se ha observado el efecto benéfico de la erradicación de *Helicobacter pylori* sobre las manifestaciones de síndrome atópico.

Por todo lo anterior cabe la sospecha de que *Helicobacter pylori* pueda tener un papel importante en la inmuno-patogenia de la atopia, si no bien de forma directa, tal vez de forma indirecta, favoreciendo el paso de moléculas a través de la mucosa del tracto digestivo, favoreciendo la expresión del fenotipo Th2 o permitiendo la secreción de IgE; facilitando por lo tanto la sensibilización.

Otra posibilidad es que exista mimetismo molecular entre fracciones de *Helicobacter pylori* y otros alergenos, lo que provocaría sensibilización.

De lo anterior se deduce que aun se requiere de una vasta investigación en el campo de la inmunopatogenia de la infección

por *Helicobacter pylori*, en especial la realización de experimentos aleatorizados y controlados, donde se pueda determinar el papel que juega esta bacteria en la patogenia de las diversas enfermedades atópicas.

Esto es importante ya que el tratamiento de erradicación podría ser una alternativa real y viable para el control de estos padecimientos.

CONCLUSIONES

Aunque la frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* no es diferente en la población con enfermedades atópicas en relación con el resto de la población, esto no excluye por sí solo el papel etiológico de *Helicobacter pylori* en esta afección. La respuesta terapéutica ante la erradicación debe llamar la atención. Por lo tanto la investigación con grupos controlados y con un largo seguimiento es crucial

También los estudios al momento demuestran que puede haber una participación indirecta de la infección por *Helicobacter pylori* en la fisiopatología de las enfermedades atópicas.

Proponemos para este efecto un estudio controlado aleatorizado tomando como sujetos de estudio los pacientes cautivos de la consulta de alergia en el Instituto Nacional de Pediatría, determinando la seroprevalencia de la infección, la severidad de los síntomas con relación a la presencia o no de anticuerpos contra *Helicobacter pylori*; Determinar en los casos positivos la prevalencia de las cepas Cag-A positivo en relación con la severidad de los síntomas y por último un estudio doble ciego con un esquema de erradicación a fin de determinar si existe algún beneficio de dicha terapia para el control de los síntomas en las enfermedades atópicas

CUADRO 2. Relación de los estudios incluidos en la revisión.

Autor	Tipo de estudio	métodos	participantes	colusiones	Observaciones
Boni et al. 2000	Revisión	No especificados	Estudios controlados de pacientes Con afecciones cutáneas donde se determino prevalencia de infección por Helicobacter pylori	No hay evidencia que apoye la relación	No menciona las características delos estudios excluidos.
Border et al. 2000	Estudio clínico	Estudio pros-pectivo controlado aleatorizado	97 casos y 208 controles seguimiento de 30 años	La presencia de infección por Helicobacter pylori no influye en el desarrollo de atopia.	No se investigo la presencia de cepas Cag-A.
Crabtree et al 1992	Estudio clínico	Estudio transversal controlado donde se determino seroprevalencia para	58 casos y 250 controles sin importar edad ni sexo y de la misma area geográfica	No hay diferencia de seroprevalencia entre casos y controles	No se determino Cag-A.

FALLA DE ORIGEN

por *Helicobacter pylori*, en especial la realización de experimentos aleatorizados y controlados, donde se pueda determinar el papel que juega esta bacteria en la patogenia de las diversas enfermedades atópicas.

Esto es importante ya que el tratamiento de erradicación podría ser una alternativa real y viable para el control de estos padecimientos.

CONCLUSIONES

Aunque la frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* no es diferente en la población con enfermedades atópicas en relación con el resto de la población, esto no excluye por sí solo el papel etiológico de *Helicobacter pylori* en esta afección. La respuesta terapéutica ante la erradicación debe llamar la atención. Por lo tanto la investigación con grupos controlados y con un largo seguimiento es crucial

También los estudios al momento demuestran que puede haber una participación indirecta de la infección por *Helicobacter pylori* en la fisiopatología de las enfermedades atópicas.

Proponemos para este efecto un estudio controlado aleatorizado tomando como sujetos de estudio los pacientes cautivos de la consulta de alergia en el Instituto Nacional de Pediatría, determinando la seroprevalencia de la infección, la severidad de los síntomas con relación a la presencia o no de anticuerpos contra *Helicobacter pylori*; Determinar en los casos positivos la prevalencia de las cepas Cag-A positivo en relación con la severidad de los síntomas y por último un estudio doble ciego con un esquema de erradicación a fin de determinar si existe algún beneficio de dicha terapia para el control de los síntomas en las enfermedades atópicas

CUADRO 2. Relación de los estudios incluidos en la revisión.

Autor	Tipo de estudio	métodos	participantes	colusiones	Observaciones
Boni et al. 2000	Revisión	No especificados	Estudios controlados de pacientes Con afecciones cutáneas donde se determino prevalencia de infección por Helicobacter pylori	No hay evidencia que apoye la relación	No menciona las características delos estudios excluidos.
Border et al. 2000	Estudio clínico	Estudio pros-pectivo controlado aleatorizado	97 casos y 208 controles seguimiento de 30 años	La presencia de infección por Helicobacter pylori no influye en el desarrollo de atopia.	No se investigo la presencia de cepas Cag-A.
Crabtree et al 1992	Estudio clínico	Estudio transversal controlado donde se determino seroprevalencia para	58 casos y 250 controles sin importar edad ni sexo y de la misma area geográfica	No hay diferencia de seroprevalencia entre casos y controles	No se determino Cag-A.

FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

		Helicobacter pylori			
Corrado et al. 2000	Estudio clínico	Estudio transversal no controlado Se determino IgG contra alergenos alimentarios y anti Cag-A.	30 niños con dermatitis atópica, 30 con alergia alimentaria y 30 con asma	LgG aumentada en pacientes con dermatitis atópica y alergia alimentaria que expresaron Cag-A.	Muestra reducida y sin grupo control.
DeKoster et al. 2000	Revisión	No especificado	Estudios indexados en medline hasta 1999	Los estudios controlados son de poca calidad y la mejor evidencia no apoya la participación de Helicobacter pylori en el desarrollo de atopia	
Figura et al. 1999	Estudio clínico	Estudio transversal controlado donde se determinó seropositividad para Cag-A y RAST para antígenos alimentarios	38 pacientes con alergia alimentaria y 53 controles.	La prevalencia de infección es similar en casos (42%) que en controles (48 3) Sin embargo, Cag-a es más frecuente en casos (62.5%) que en controles (28%) La IgE fue mas alta en pacientes Cag -A positivos (P 0.002) De esto se infiere que la infección por Helicobacter pylori Cag-A positivo incrementa el riesgo de desarrollar atopia.	Muestra reducida
Greaves 2001	Revisión	No especificado	Estudios controlados y reportes clínicos hasta el año 2000	La evidencia se opone a un papel directo de Helicobacter pylori en la etiología de enfermedades atópicas, sin embargo, no se excluye un papel	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

				indirecto favoreciendo la producción de auto anticuerpos por mimetismo molecular.	
Hidvagi et al 2001	Estudio de ciencias básicas	Estudio controlado Se estimulo el crecimiento de linfocitos periféricos de pacientes con urticaria en presencia de antígenos de Helicobacter pylori.	Muestras de 24 pacientes, 13 positivos para helicobacter pylori y 11 negativos estimulados con fitohemaglutinina	Hay una hiperreactividad linfocítica inducida por Helicobacter pylori en pacientes con urticaria	Muestra reducida
Hook-Nikanne et al 2000	Estudio clínico	Se identifico a pacientes con urticaria y se determinó seroprevalencia para helicobacter pylori, se dio tratamiento de erradicación y se midieron los resultados.	Solo 25% de pacientes fueron positivos. Tras el tratamiento de erradicación solo 21% de estos pacientes positivos tuvieron remisión de los síntomas	La prevalencia de infección es baja en pacientes con urticaria y el porcentaje de remisión tras la erradicación no difiere entre pacientes infectados y no infectados.	Sin grupo control
Liutu et al 2001	Estudio clínico	Se determino IgE contra Helicobacter pylori en pacientes con urticaria	107 pacientes con urticaria	57% de los pacientes fueron positivos. 64% de los pacientes positivos tuvieron niveles elevados de IgE	No hay controles
Matricardi et al 2000	Estudio clínico	Estudio retrospectivo de casos y controles. Se determino serología para helicobacter pylori, Toxoplasma gondi, Sarampión, Parotiditis, rubéola, varicela	240 pacientes atópicos y 240 controles todos ellos masculinos entre 17 y 24 años de edad	Hay menor seroprevalencia Para Helicobacter pylori y Toxoplasma en pacientes atópicos que en los controles Se concluye que la alergia respiratoria es menos frecuente en personas expuestas a	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

		citomegalovirus y VHS tipo I así como mediciones de IgE, pruebas cutáneas.		infección.	
Mohammadi et al. 1996	Estudio de ciencias básicas	Estudio controlado aleatorizado utilizando como modelo la infección murina por Helicobacter felis. Se analizó la respuesta inflamatoria predominante.	Grupo 1 Ratas inmunizadas y expuestas a helicobacter felis. Grupo 2 Ratas no inmunizadas e infectadas.	La infección primaria promueve la respuesta Th1 en ratas no inmunizadas. En ratas inmunizadas promueve hipersensibilidad tardía y respuesta Th2.	Modelo animal
Shiotani et al 2001	Estudio clínico	Estudio prospectivo donde se identificaron pacientes con enfermedades cutáneas e infección por Helicobacter pylori y se administró tratamiento de erradicación evaluando la respuesta.	88 pacientes con infección por helicobacter pylori y manifestaciones cutáneas de atopia.	23% tuvo remisión completa tras la erradicación t 50% remisión parcial. En los pacientes que tuvieron remisión se detecto IgE contra Helicobacter pylori.	Muestra reducida No hay controles.
Tebbe et al. 1996	Estudio clínico	Se detecto seropositividad en pacientes con urticaria crónica a los cuales se dio tratamiento de erradicación	27 pacientes de entre 10 y 60 años de edad. Solo 17 fueron positivos.	Se observo un porcentaje de remisión completa 47%, remisión parcial 36% sin cambios 11% y 6% empeoraron. Lo que apoya la participación de Helicobacter pylori en el desarrollo de atopia.	No se utilizaron controles y la muestra es reducida.
Tsang et al 1994	Estudio clínico	Estudio de casos y controles en los que se detecta	90 pacientes femeninos de edad media y 97	La seroprevalencia para Helicobacter pylori no difiere	Muestra reducida. Solo se busco IgG y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

		seroprevalencia para helicobacter pylori a pacientes asmáticos y pacientes sanos.	controles femeninos sanos de edad similar	de la observada en sujetos sanos (P0 005)	no se determino anti Cag-A
Tsang et al 1999	Revisión	No especificado	Estudios clínicos y reportes de casos	Infiere que puede existir una relación entre la infección por Helicobacter pylori y enfermedades atópicas.	No se mencionan criterios de selección de los estudios
Weidi et al 1999	Revisión	Se utilizo búsqueda en bases electrónicas de datos (Medline)	Literatura medica existente hasta 1999 sobre relación entre Helicobacter pylori y enfermedades dermatológicas	La evidencia existente no es concluyente ya que hay pocos estudios controlados Se requiere de estudios controlados, aleatorizados y doble ciego para tratar de demostrar dicha relación.	

CUADRO 3. Artículos excluidos del estudio.	
Murakami et al. 1996	Se trata solo de un reporte de caso clínico
Varga et al. 1992	Reportan el caso de un paciente que sufre una reacción anafiláctica al inocularse accidentalmente antígenos RAST para Helicobacter pylori.

TESIS CON
FALLA DE ORIG

BIBLIOGRAFIA

1. Magnan A, Boniface S, Mely L, Romanet S, Mamessier E, Vervloet D. Cytokines, from atopy to asthma: the Th2 dogma revisited. Cell Mol Biol 2001; 47: 679-87
2. Nimmagadda SR, Evans R. allergy: Etiology and epidemiology. Pediatr Rev 1999; 20: JII-5
3. Middleton E jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunging JW, Busse WW. Allergy, Principles and practice. Fifth ed. St Louis Mo. Mosby Co; 1998. p. 833-7
4. Platts-Mills TA, Rakes G, Heyman PW. The relevance of allergen exposure for development of asthma in childhood. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: (2 pt 2): 503-8
5. Uchida Y, Kurasawa K, Nakajima H, Nakagawa N, Tanabe E, Sueishi M. Increase of dendritic cells of type 2 (DC2) by altered response to IL-4 in atopic patients. J Allergy Clin Immunol 2001;108: 1005-11
6. Brodie DH. Molecular and cellular mechanisms of allergic disease. J Allergy Clin Immunol 2001; 108 (2 suppl): S65-71
7. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, et al. Exposure to food borne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: Epidemiological study. BMJ 2000; 320: 412-7
8. Sampson HA, Eggleston PA. Alergia. En: Oski FA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB editores. Pediatría principios y práctica. Ed Panamericana Buenos aires Argentina 1993. p. 204-10.
9. Cicioglu R, Cicioglu B. Hipersensivity (allergy) and infection. Mikrobiyol Bul 191; 25: 108-17
10. Tantisira KG, Weiss ST. Childhood infections and asthma: at de crossroads of the hygiene and Barker hypotheses. Respir Res 2001; 2: 324-7.
11. VonMotius E. Infection: Friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence. Eur Respir J 2001; 18: 872-81
12. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M et al. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the west Midlands General Practice Research Database. J Allergy Clin Immunol 2002 109: 43-50.
13. Leal-Herrera Y, Torres J, Pérez-Pérez G, Gómez A, Monath T, Tapia-Conyer R. Serologic IgG response to Urease in Helicobacter pylori-infected persons from Mexico. Am J Trop Med Hyg 1999; 60: 587-92.
14. Ogata SK, Kawakami E, Patricio FR, Pedrozo MZ, Santos AM. Evaluation of invasive and non-invasive methods for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in symptomatic children and adolescents. Sao Paulo Med J 2001; 119: 67-71
15. Madrazo-De la Garza J, González B. Helicobacter pylori en niños. Bol Med Hosp Inf Mex 2001; 58: 656-62

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

16. Blecker U, Lanciers S, Hauser B, Vandenplas Y. Helicobacter pylori seropositivity in Belgium. Acta Gastroenterol Bel 1995; 58: 31-4.

17. Everhart J. Recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylori. Gastroenterology clinics 2000 29: 559-78

18. Altuglu I, Sayiner AA, Ozacar T, Egemen a, Bilgic A. Seroprevalence of Helicobacter pylori in a pediatric population. Turk J Pediatr 2001; 43: 125-7

19. Hornemann F, Nillus M, Malfertheiner P, Bartman P. Seroprevalence of Helicobacter pylori in German infants and children. Helicobacter 1997; 2: 176-9

20. Opekun A, Gilger M, Denyes S, Nirken M, Philip S, Osato M. Helicobacter pylori in children of Texas. J pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31: 405-10.

21. Torres J, Camorlinga-Ponce M, Pérez-Pérez G, Muñoz L, Muñoz O. Specific serum immunoglobulin G response to Urease and Cag-A antigens of Helicobacter pylori in infected children and adults in a country with high prevalence of infection. Clin Diagn Lab Immunol 2002 9: 97-100.

22. Braden B, Caspari WF. Detection of Helicobacter pylori infection: when to perform which test? Ann Med 2001; 33: 91-7

23. Kato S, Tachikawa T, Ozawa K, Konno M, Okuda M, Fujizawa T, et al. Urine-Based Enzyme-linked Immunosorbent Assay for the detection of Helicobacter pylori infection in children. Pediatrics 2001; 107: 87-92.

24. Greaves M. Chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 664-72.

25. Tsang K, Lam S. Helicobacter pylori and extra digestive diseases. J Gastroenterol Hepatol 1999; 14: 844-50.

26. Fan XG, Yakoob J, Fan XI, Keeling P. Enhanced T-helper 2 limphocite responses: Immune mechanism of Helicobacter pylori infection. Ir J Med Sci 1996; 165: 37-9

27. Chimela M, Lawnik M, Czkwianiac E, Rechcinski T, Planeta-Malecka I, Rudnicka W. Systemic humoral response to Helicobacter pylori in children and adults. Arch Immunol Ther Exp 1998; 46: 161-7

28. Murakami K, Fujioka T, Nishizono A, Nagai J, Tokieda M, Kodama R, et al. Atopic dermatitis successfully treated by eradication of Helicobacter pylori. Gastroenterol 1996; 31(suppl 9): 77-82.

29. Varga L, Locsei Z, Dobronte Z, Lakatos F, Brozik M, Meretey K. Helicobacter pylori allergy. Orv Hetil 1992; 133: 359-61

30. Mohammadi M, Czinn S, Redline R, Nedrud J. Helicobacter-specific cell mediated immune responses display a predominant Th1 phenotype and promote Delayed-type Hipersensivity response in the stomach of mice. J Immunol 1996; 156: 4729-38.

31. Hidvagi B, González-Cabello R, Temesvari E, Szentmihalyi A, Nagy E, Fekete B, et al. The effect of heat-inactivated Helicobacter pylori on the blastogenic response on peripheral blood mononuclear cells of patient with chronic urticaria. Int Arch Allergy Immunol 2001; 126: 167-72.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

32 Liutu M, Kalimo K, Uksila J, Savolainen J. Extraction of IgE-binding components of Helicobacter pylori by immunobloth analysis in chronic urticaria patients. Int Arch Allergy Immunol 2001; 126: 231-7.

33 Corrado G, Luzzi I, Pacchiarotti C, Lucarelli S, Frediani T, Cavaliere M, et al. Helicobacter pylori seropositivity in children with atopic dermatitis as sole manifestation of food allergy. Ped allergy Immunol 2000; 11: 101-5

34 Figura N, Perrone A, Gennari C, Orlandini G, Giannance R, Ienzi C, et al. Cag-A positive Helicobacter pylori infection may increase the risk of food allergy development. J Physiol Pharmacol 1999; 50: 827-31

35 Crabtree JE, O'Mahony S, Wyatt J, Heatley RV, Vestey JP, Howdle PD, et al. Helicobacter pylori serology in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis. J Clin Pathol 1992; 45: 597-600

36 Liutu M, Kalimo K, Uksila J, Kalimo H. Etiologic aspects of chronic urticaria. Int J Dermatol 1998; 37: 515-9.

37 Shiotani A, Okada K, Yanaoka K, Itoh H, Nishioka S, Sakurane M, et al. Beneficial effect of Helicobacter pylori eradication in dermatologic diseases. Helicobacter 2001; 6: 60-5

38 Tebbe B, Geilen CC, Schultzke JD, Bojarski C, Radenhausen M, Orfanos C. Helicobacter pylori infection and chronic urticaria. J Am Acad Derm 1996; 34: 685-7

39 Boni R, Burg G, Wirth HP. Helicobacter pylori and skin disease-a (still) intact myth? Schweiz Med Wochenschr 2000; 130: 1305-8.

40 Bordner C, Anderson WJ, Reid TS, Gooden DJ. Childhood exposure to infection and risk of adult onset wheeze and atopy. Thorax 2000; 55: 383-7

41 De Koster E, De Bruyne I, Langlet P, Deltenre M. Evidence based medicine and extradigestive manifestations of Helicobacter pylori. Acta Gastroenterol Belg 2000; 63: 388-92

42 Hook-Nikanne J, Varjonen E, Harvima RJ, Kosunen TU. Is Helicobacter pylori infection associated with chronic urticaria? Acta Derm Venereol 2000; 80: 425-6

43 Weidl B, Kapp A. Helicobacter pylori infection and skin diseases. J Physiol Pharmacol 1999; 50: 753-76

44 Tsang KW, Lam WK, Chan KN, Hu W, Wu A, Kwok K, et al. Helicobacter pylori sero-prevalence in asthma. Respir Med 1994; 94: 756-9

45 Greaves M. Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) and Helicobacter pylori – Not directly causative. But could there be a link? ACI International 2001; 13: 23-26