



Manifestaciones extragástricas de la respuesta inmunitaria frente a la infección gástrica por *Helicobacter pylori*

Marcel Marcano ¹.
Karolmarlyn Uluknon ².
Catalina Vásquez ³.
Adriana Vidal ⁴.

¹Médico Microbiólogo Cátedra de Microbiología, Escuela de Medicina “José María Vargas”, UCV. marcelmarcano@yahoo.com

²Estudiante III año de Medicina, Escuela de Medicina “José María Vargas”, UCV.

³Estudiante III año de Medicina, Escuela de Medicina “José María Vargas”, UCV.

⁴Estudiante III año de Medicina, Escuela de Medicina “José María Vargas”, UCV.

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 26 de Mayo del 2006 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Planteamos un modelo teórico que intenta explicar el posible mecanismo empleado por *H. pylori* como agente implicado en enfermedades extragástricas, para lo cual tomamos la urticaria crónica idiopática (UCI), uno de los principales motivos de consulta dermatológica. Proponemos

a *H. pylori* como mediador indirecto, que alterara la barrera gastrointestinal a través de la producción de ciertas toxinas (VacA y CagA), al interactuar con el epitelio y propiciar la entrada de alérgenos potenciales? que desencadenan fenómenos alérgicos, mediados por una respuesta inmunitaria tipo TH2 con producción de IgE; de esta manera se provocaría fenómenos de hipersensibilidad inmediata en individuos previamente atópicos, traducidos en la sintomatología de UCI.

PALABRAS CLAVE: *H. pylori*, UCI, alérgeno potencial, IgE.

EXTRAGASTRIC MANIFESTATIONS OF IMMUNE RESPONSE AGAINST *HELICOBACTER PYLORI* GASTRIC INFECTION. DEVELOPMENT OF A THEORICAL MODEL BASED ON A DERMATOLOGICAL DISEASE.

SUMMARY

We propose a theoretical model trying to explain *H. pylori* related mechanism as a cause of chronic idiopathic urticaria (CIU), one of the most often dermatological diseases. Our model put *H. pylori* as an "indirect cause", with its typical gastric and bowel dysfunction that leads the entrance of some substances that we denominated "potential allergens", with a subsequent allergic response IgE mediated and a TH2 immune response.

KEY WORDS: *H. pylori*, CIU, potential allergen, IgE.

INTRODUCCIÓN

En 1982 Warren y Marshall en Australia, identificaron a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) como otra especie perteneciente al género *Campylobacter*. Posteriormente, se realizaron análisis filogenéticos basados en el estudio de secuenciación de rRNA de la subunidad 16S, en los que se observó también la presencia de flagelos, lo que llevó en 1989 a clasificar a este microorganismo en otro género llamado *Helicobacter* ⁽¹⁾.

H. pylori es un bacilo Gram negativo microaerófilo, con forma de espiral, oxidasa, catalasa y ureasa positivo, que presenta en uno de sus polos un penacho de cuatro a seis flagelos envainados que le otorgan motilidad, se destaca la particularidad de que presentan una cubierta proteica (a diferencia del resto de las bacterias). La existencia de una potente enzima ureasa le diferencia de otros bacilos oxidasa y catalasa positivo ^(2, 3). Coloniza la mucosa gástrica e induce una fuerte reacción inflamatoria, desencadenando la liberación de toxinas ⁽⁴⁾. Existen dos grupos fenotípicamente distintos de *H. pylori*: las bacterias de tipo I, que expresan el gen asociado a la citotoxina (CagA) y el gen asociado a la citotoxina vacuolizante (VacA); y las bacterias de tipo II que no expresan estos genes. Por ende las cepas de tipo I resultan ser más patógenas que las del tipo II ⁽³⁾.

H. pylori ha sido reconocido como principal agente causal infeccioso de patologías como gastritis crónica y úlcera péptica y juega un importante rol en la patogénesis del adenocarcinoma gástrico y el linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas ⁽¹⁾. Su relación con la úlcera gastroduodenal y su inclusión por parte de la IARC en 1994 (grupo de estudio del cáncer, perteneciente a la Organización Mundial de la Salud) entre los agentes carcinógenos tipo 1, lo ha convertido en uno de los microorganismos de mayor interés en patología humana ^(5, 6). Los más

de 15.300 trabajos publicados demuestran el interés de la comunidad científica mundial en la infección por esta bacteria.

Recientemente, la infección por *H. pylori* se ha asociado con patologías extragástricas cardiovasculares, respiratorias, neoplásicas, metabólicas ⁽⁷⁻⁹⁾ y principalmente con numerosas enfermedades dermatológicas ^(4, 10). Aunque la mayoría de los estudios realizados para comprobar esta asociación han sido pequeños (debido a que la muestra incluye a pocos individuos) y algunas veces no reportan datos de un grupo control o emplean metodologías que no reflejan fielmente la infección activa, se observa una interesante mejoría en rosácea, urticaria y púrpura de Henoch-Schönlein una vez realizado exitosamente el tratamiento para la erradicación de *H. pylori* ^(8,11-13,20).

ANTECEDENTES

Diversas investigaciones han sido realizadas con el fin de determinar, de forma concluyente, la posible relación existente entre la infección por *H. pylori* y las enfermedades dermatológicas, por ejemplo la urticaria crónica de causa desconocida. A pesar de los esfuerzos realizados en este ámbito, no se ha logrado dilucidar cuál es la asociación, ya que los estudios se contradicen en sus resultados.

Esta relación se ha estudiado desde 1994, cuando por primera vez Kolibasova y colaboradores ⁽¹⁴⁾ evaluaron a 21 pacientes con urticaria crónica (UC) e infección por *H. pylori* y, mediante tratamiento de erradicación del microorganismo, observaron mejoría de los síntomas dermatológicos en el 95% de los casos. Más tarde, en 1996, Bohmeyer y colaboradores ⁽¹⁵⁾ realizaron una evaluación utilizando la endoscopia; los sujetos a los que se les encontró infección por *H. pylori* igualmente reportan mejoría de los síntomas a los pocos días de haber empezado el tratamiento. En el mismo año, Tebbe y colaboradores ⁽¹⁶⁾ realizaron un estudio similar en el que trataron a 17 pacientes afectados de urticaria crónica e infección con *H. pylori*, los resultados fueron la remisión completa de 8 sujetos, remisión parcial en otros 6 y los 3 pacientes que no mejoraron, tenían infección persistente por el microorganismo.

En 1998, en un estudio realizado en Turquía por el grupo de Özkaya ? Bayazit ⁽¹⁷⁾, se observó que de 35 pacientes con urticaria crónica, el 77% cursaba con infección por *H. pylori*, y que después de la terapia de erradicación de la bacteria, el 29,5% de los pacientes presentaban remisión de la urticaria, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa con respecto a los pacientes del grupo control. En ese mismo año, Valsecchi y Pigatto ⁽¹⁸⁾ evaluaron 125 pacientes con urticaria crónica: 78 estaban infectados con *H. pylori*, de ellos 31 pacientes fueron sometidos a terapia de erradicación y 34 se les asignó como primer grupo control. El segundo grupo control estaba integrado por 25 pacientes afectados con urticaria crónica idiopática y cuyos resultados para el diagnóstico de *H. pylori* eran negativos, pero se les administró también tratamiento para la erradicación. Después del seguimiento durante 12 meses, 3 pacientes del grupo con infección, 1 paciente del primer grupo control y 1 paciente del segundo grupo control, presentaban remisión de la urticaria, lo cual parece indicar que no hay mejoría importante en la clínica dermatológica de la urticaria crónica al erradicar *H. pylori*, lo que contravino las hipótesis de causalidad planteadas por otros investigadores.

En Japón, Shiotani y colaboradores ⁽⁴⁾ publicaron en el año 2001 los resultados de un estudio donde describen los efectos de la erradicación de *H. pylori* en enfermedades crónicas dermatológicas (urticaria crónica, prurito cutáneo, eccema numular, prurigo multiforme crónico y psoriasis). Practicaron una evaluación prospectiva en la que, después del tratamiento para la eliminación del microorganismo, observaron la evolución de los pacientes respecto a su enfermedad dermatológica durante al menos un año.

También analizaron, mediante la técnica de Western Blot, la relación entre la respuesta y la existencia de anticuerpos IgE e IgG específicos para antígenos de *H. pylori* (tanto en pacientes con dermatopatías como sanos). Clínicamente observaron mejoría en pacientes con urticaria crónica, donde 73% experimentó curación total o parcial de los síntomas. También se observaron buenos resultados en prurigo multiforme crónico y prurito cutáneo, pero no hubo ningún cambio considerable en aquellos pacientes que padecían eccema numular y psoriasis.

Con respecto al análisis de seroprevalencia de anticuerpos IgE e IgG contra factores de virulencia de *H. pylori*, no se encontró una diferencia significativa entre aquellos individuos sanos y los que padecían una enfermedad dermatológica. Con este estudio se sugiere de nuevo la asociación entre la infección concomitante por *H. pylori* y la presencia de urticaria crónica, expresada por la remisión de ésta con la erradicación de la bacteria. Por el contrario se excluye la posibilidad de relacionar la psoriasis (y en menor grado al eccema numular) con la infección gástrica por este microorganismo.

En marzo del año 2000 se reporta un caso controversial de un paciente masculino de 51 años de edad, fumador de 30 cigarrillos por día, al cual al comenzar a presentar síntomas de urticaria crónica se le practicaron pruebas diagnósticas para determinar la presencia de *H. pylori*. Una vez confirmada la infección, se le administró al paciente la terapia de erradicación y los síntomas desaparecieron, pero la urticaria reapareció una semana después. Hasta el año 2001, al paciente se le proveía de medicamentos antihistamínicos para controlar los síntomas ⁽¹⁹⁾. Aquí la presencia de la urticaria recidivante no puede ser directamente asociada a la eliminación del microorganismo (como ha sido sugerido en algunos comentarios), sino más bien a un efecto secundario de la triple terapia de erradicación.

En Venezuela, Marcano MJ (20) ha realizado investigaciones en las que se establece de nuevo una asociación estadística muy significativa entre la infección por *H. pylori* y la aparición de urticaria crónica idiopática, al observar curación clínica dermatológica en 14 pacientes y mejorías importantes en 8 más en quienes se logró erradicación exitosa del microorganismo (diagnóstico de infección y control de erradicación mediante prueba de ureasa en aliento) comparados con 8 pacientes no infectados cuya sintomatología permaneció presente sin cambios. Adicionalmente concluye que hay un grado mayor de mejoría clínica de los síntomas de urticaria cuando se le administra la terapia de erradicación a pacientes de menor edad y también a aquellos cuyos síntomas son moderados.

Es evidente que al principio la mayoría de estas investigaciones resultaron ser bastante optimistas (altas tasas de remisión parcial o total de la urticaria crónica), ya que el método de estudio era susceptible a errores por tener una muestra pequeña y ausencia de un grupo control, además de trabajarse con metodologías que no demuestran en algunos casos la erradicación real del microorganismo (serología, por ejemplo). En nuevos estudios, se omiten dichas fallas

para llegar a un análisis más confiable, al utilizar medios para valorar la presencia activa de la infección, como la prueba de ureasa en aliento (UBT por sus siglas en idioma inglés) en lugar de la serología solamente o combinando técnicas.

En el otro extremo de las investigaciones, se encuentran aquellas que al analizar la posible relación entre *H. pylori* y urticaria crónica idiopática, encuentran que no hay evidencias de esa asociación. Por ejemplo, en un estudio realizado en la Universidad de Turku (Finlandia), Liutu y colaboradores ⁽²¹⁾ prepararon extractos de antígenos de *H. pylori* para encontrar el mejor antígeno a utilizar en sus ensayos. El objetivo de su investigación era confirmar el mecanismo por medio del cual se establece la relación entre la infección y el desarrollo de la enfermedad, por lo tanto era preciso identificar la presencia de anticuerpos IgE específicos para *H. pylori* en suero de pacientes con urticaria crónica. De 25 muestras de suero que fueron analizadas, solamente se encontró anticuerpos IgE específicos en una de ellas, lo cual hace pensar que este anticuerpo relacionado a fenómenos alérgicos e inflamatorios no es predominante en la historia natural de la enfermedad por *H. pylori*.

DEFINICIONES OPERACIONALES DE INTERÉS

A continuación se procederá a definir cada uno de los términos, que deben ser conocidos para la buena comprensión del contenido de esta propuesta.

Antígeno: se trata de cualquier molécula que puede unir específicamente a un anticuerpo ⁽²²⁾.

Patógeno: Cualquier microorganismo con el potencial de causar lesión tisular o enfermedad ⁽²³⁾.

Inmunógeno: se refiere a cualquier molécula antigénica que puede inducir una respuesta inmunitaria específica, de tipo celular y/o humoral ⁽²²⁾.

Autoantígenos: Se trata de antígenos propios capaces de inducir una respuesta inmune ⁽²²⁾.

Anticuerpos: Familia de glicoproteínas bifuncionales que se fijan específicamente a antígenos y también inician una diversidad de fenómenos secundarios, como la activación del complemento, neutralización y preparación de la destrucción del patógeno por los fagocitos. Se conocen colectivamente como inmunoglobulinas (Ig) ⁽²³⁾.

Autoanticuerpo: se trata de anticuerpos específicos contra antígenos propios ⁽²²⁾.

Autoinmunidad: estado del sistema inmunitario adaptativo caracterizado por la respuesta a los antígenos propios que se produce cuando fracasan los mecanismos de tolerancia ⁽²²⁾.

Tolerancia: falta de respuesta inmune a un antígeno propio ⁽²²⁾.

Complemento: Es un sistema complejo de proteínas plasmáticas o titulares, cuya activación se produce en forma de cascada y puede causar inflamación y daño tisular ⁽²³⁾.

Citocinas: son un grupo diverso de proteínas que regulan no solo las respuestas inmunitarias (IL-2, IL-4, IL-10, INF γ , INF α , TGF β) e inflamatorias locales y sistémicas (IL-1, IL-8, IL-6, FNT α), la

hematopoyesis (GM-CSF) y muchos otros procesos biológicos ⁽²³⁾.

Inmunidad Innata: Procesos inespecíficos e intrínsecos al organismo, donde destacan las barreras externas (como epitelios), la fagocitosis, la cascada del complemento (vías alterna y dependiente de lectina) y las células asesinas naturales (NK, por su denominación ?natural killers? en idioma inglés) entre otros. Esta respuesta no se modifica de manera importante con la exposición repetida al patógeno durante la vida de un individuo ⁽²³⁾.

Inmunidad Adquirida: Incluye procesos específicos, dirigidos individualmente contra cada patógeno, con desarrollo de memoria inmune. Entre ellos se destacan la producción de anticuerpos por las células B, la vía clásica del complemento, la respuesta cooperadora de las células T CD4+, la citotoxicidad por células T CD8+ y la mediada por anticuerpos. Esta respuesta aumenta con exposiciones subsecuentes al mismo patógeno ⁽²³⁾.

Inflamación: consiste en la acumulación local de líquido, proteínas del plasma y células blanco de la sangre; se inicia por daño físico, infección o respuesta inmunitaria local ⁽²²⁾.

Inflamación Aguda: Término utilizado para describir episodios tempranos y a menudo transitorios ⁽²²⁾.

Inflamación Crónica: Se produce cuando la infección persiste o durante las respuestas inmunitarias ⁽²²⁾.

Infecciones de la mucosa gástrica por *H. pylori*: La infección por *H. pylori* representa un factor etiológico fundamental en la patogénesis de la gastritis crónica y en la úlcera péptica, ya que el patógeno se adhiere a las células secretoras de moco de la mucosa gástrica. La producción de abundantes cantidades de amoníaco a partir de la urea y por medio de la enzima ureasa de la bacteria, acompañada de una respuesta inflamatoria, produce una lesión de la mucosa. De este modo, la pérdida de recubrimiento protector de moco predispone no sólo a las enfermedades antes mencionadas, sino también a adenocarcinoma gástrico, linfoma gástrico tipo MALT de bajo grado, enfermedad por reflujo gastroesofágico y dispepsia no ulcerosa ^(2, 24).

Enfermedades extradigestivas asociadas a *H. pylori*: Durante los últimos años se ha relacionado la infección por *H. pylori* con diferentes enfermedades extragástricas ^(10, 20, 24), puesto que los mediadores inflamatorios y los anticuerpos originados en la inflamación de la mucosa digestiva, en este caso la gastritis crónica debido a la infección por *H. pylori* pudiera actuar a distancia sobre órganos y tejidos diferentes a los digestivos.

Absorción gastrointestinal: la capacidad con la que el sistema digestivo absorbe los productos finales de la digestión como agua, electrolitos y otras sustancias, varía a lo largo de sus diferentes porciones. Por ello se conoce que en el estómago la absorción es escasa, ya que no dispone de la típica membrana de tipo veloso y además las células epiteliales de su mucosa se adhieren entre sí por uniones estrechas, solo algunas sustancias muy liposolubles como el alcohol y ciertos fármacos, se absorben en pequeñas cantidades. En el intestino delgado la superficie de absorción de la mucosa presenta válvulas conniventes, vellosidades y microvellosidades, estas tienen la capacidad de absorber gran cantidad de alimentos y son determinantes en el aumento

del área absorptiva en esta porción. En contraste con el intestino grueso en el que solo se absorben pequeñas cantidades de agua ⁽²⁵⁾.

Urticaria crónica (UC): es una enfermedad dermatológica caracterizada por la presencia de habones (ronchas) de diversos tamaños edematizados, acompañados de prurito eritema y calor local ⁽²⁰⁾, que pueden cambiar la localización y aparecer y remitir de forma espontánea durante al menos 3 meses ⁽²⁴⁾.

Urticaria crónica idiopática (UCI): este tipo de urticaria es la que presentan aquellos pacientes en los que no se ha logrado demostrar una asociación causal con ningún factor etiológico conocido ^(20, 24, 26).

Alergeno: son antígenos que provocan hipersensibilidad o reacciones alérgicas ⁽²³⁾.

¿Alergeno potencial?: son sustancias que normalmente no causarían efectos patológicos, pero que en circunstancias especiales pueden inducir respuestas de hipersensibilidad con aumento de los niveles de IgE; un ejemplo representativo son los alimentos que se consumen a diario (maíz, bebidas gaseosas de cola, entre otros) ⁽²⁰⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *H. pylori* posee una prevalencia a nivel mundial que fluctúa entre 30% hasta 90%, lo cual depende principalmente del nivel socioeconómico ^(10, 27); en países en vías de desarrollo, que presentan déficit en los servicios sanitarios, la infección se adquiere principalmente en la infancia, con mayor frecuencia en la edad preescolar. En los países desarrollados dicha infección se manifiesta en la quinta o sexta década de la vida ^(20, 28).

Su vía de transmisión todavía no es bien conocida y no parece existir un reservorio de la infección fuera del estómago humano. Aunque se ha comprobado la presencia de especies de *Helicobacter* en animales, así como también es posible que se transmita por vía fecal-oral o instrumentos contaminados (endoscopios y sondas gástricas) ⁽²⁴⁾. Se cree que las fuentes de agua pueden ser importantes en la epidemiología de la infección, al igual que el estrecho contacto intrafamiliar y los insectos domésticos ^(29, 30).

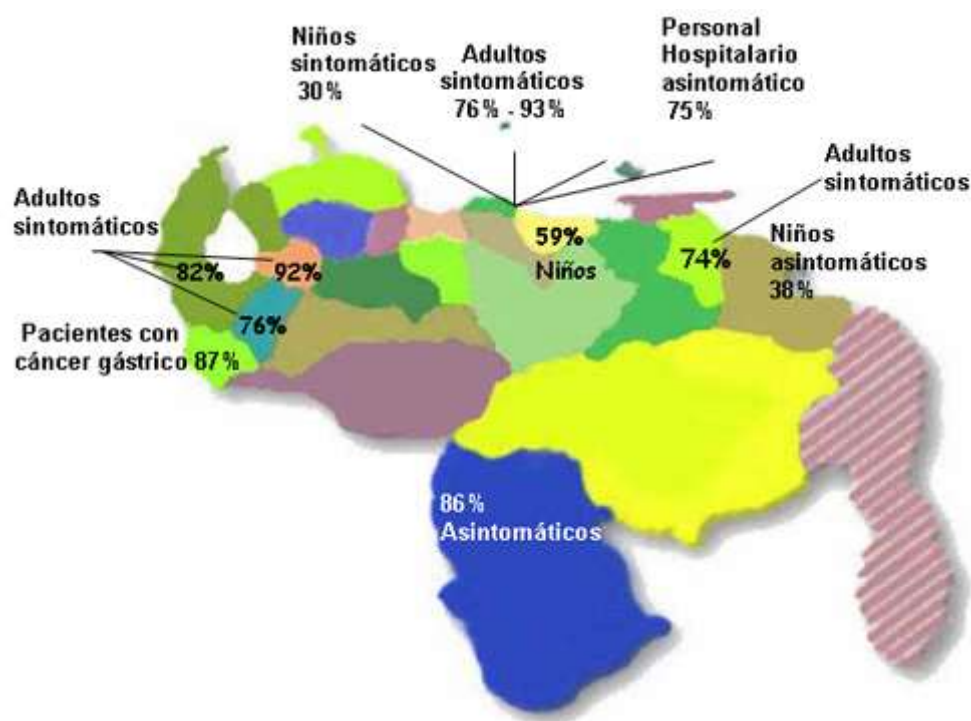
En Venezuela se tienen datos acerca de la seroprevalencia de la infección por *H. pylori* relacionadas con patologías de la mucosa gastrointestinal, pero en cuanto a su relación con patologías extradi digestivas de tipo dermatológico y específicamente en cuanto a urticaria crónica idiopática UCI, no se encuentran datos publicados en la literatura. Tan sólo existe un estudio realizado en la ciudad de Caracas ⁽²⁰⁾, cuyos resultados demuestran la relación entre esta enfermedad y la infección por dicha bacteria, pues se observó una contundente mejoría y hasta curación total de las manifestaciones clínicas urticariformes al erradicar el microorganismo en aquellos pacientes infectados.

En un estudio a nivel nacional realizado por el grupo venezolano para el estudio de *H. pylori* ⁽³¹⁾, se intentó establecer la seroprevalencia de la infección por esta bacteria en la población y su

asociación con trastornos gastroduodenales, a través de la evaluación la presencia del gen CagA mediante la reacción en cadena de la polimerasa, se obtuvieron los siguientes aportes:

- En la población infantil: el porcentaje de niños con valores de anticuerpos IgG específicos anti-*H. pylori* varía de 30 a 60%.
- En adultos sintomáticos la seroprevalencia varía entre un 68 a 93%, según el área geográfica estudiada.
- En pacientes con gastritis antral difusa asociada con metaplasia tipo II se observó una disminución de anticuerpos IgG anti-*H. pylori*.
- En pacientes del área metropolitana un 46% de la cepas de *H. pylori*, presentaron el gen CagA. (Gráfico 1).

Gráfico 1. Seroprevalencia de la Infección por *Helicobacter pylori*



Modificado de (31) Cavazza ME, Correnti M, Urrestarazu MI, Vivas JV, Perrone M, Serrano N, *et al.* *Helicobacter pylori* infection in Venezuela. Clin Microbiol Infect 2001;(1):331.

En el otro lado de la balanza tenemos que la UCI es una patología cutánea muy frecuente, que afecta entre el 15% y el 20% de la población en algún momento de su vida, presentándose más comúnmente en mujeres (57%) (27).

ESPECTRO CLÍNICO

Como se explicó anteriormente, *H. pylori* está claramente relacionado como productor y/o contribuyente en las siguientes patologías:

Infección por *H. pylori* y patologías de la mucosa gástrica

Gastritis Crónica

Es un proceso inflamatorio crónico de la mucosa del estómago, muy frecuente en el ser humano, en el que se evidencian erosiones de las células superficiales de la mucosa, formaciones nodulares y a veces hemorragia de la pared gástrica, además de una transformación progresiva de la mucosa a tejido fibroso (cicatricial o inflamatorio crónico). La enfermedad está acompañada por un descenso en la velocidad del vaciado gástrico (experimentado por el paciente como digestiones lentas o pesadas) y de pérdida de peso.

Las causas más frecuentes de la gastritis son el abuso del alcohol, el tabaco y las bebidas excitantes (café, té, refrescos de cola), una secreción excesiva de ácido clorhídrico en el jugo gástrico y varias infecciones entre las que se encuentran la sífilis, la tuberculosis y algunas infecciones fúngicas ^(32, 33). Se ha demostrado recientemente que la bacteria *H. pylori* está presente en la mucosa gástrica y duodenal hasta en el 80% de los pacientes con gastritis y ha sido identificado como su principal productor ^(10, 34).

Úlcera Péptica

Las úlceras pépticas o gastroduodenales son úlceras del estómago (gástrica) o del intestino delgado (duodeno). Además del dolor producido por la úlcera, ésta puede dar lugar a complicaciones como la hemorragia por erosión de un vaso sanguíneo importante, perforación de la pared del estómago o intestino, con el resultado de peritonitis y obstrucción del tracto gastrointestinal por espasmo o inflamación en la zona de la úlcera ^(32, 35, 36).

La causa directa de las úlceras pépticas es la destrucción de la mucosa gástrica o intestinal por el ácido clorhídrico, que suele estar presente en los jugos digestivos del estómago. Se cree que la infección por *Helicobacter pylori* tiene un papel importante en la aparición de úlceras en estómago o duodeno. La lesión de la mucosa gástrica y la alteración de la misma por fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos, son también factores responsables en la formación de la úlcera ^(32, 36).

H. pylori debilita el revestimiento mucoso que protege el estómago y el duodeno, lo cual permite que el ácido afecte la superficie sensible que se halla por debajo de dicho revestimiento. Por efecto tanto del ácido como de las bacterias, esa superficie delicada se irrita y se forma una úlcera. La infección por *H. pylori* está presente en el 95% de los pacientes con úlcera duodenal y en 83% con úlcera gástrica ⁽³⁶⁾.

Adenocarcinoma gástrico

Los factores de riesgo del cáncer gástrico son: antecedentes familiares de esta enfermedad, infección por *H. pylori*, grupo sanguíneo tipo A, antecedentes de anemia perniciosa, antecedentes de gastritis crónica; es decir, nos referimos a una entidad nosológica de génesis multifactorial ^(36, 37).

H. pylori es considerado un factor de riesgo en el desarrollo del cáncer de estómago, pues se encuentra presente entre el 70 y 94% de los pacientes con adenocarcinoma gástrico ⁽³⁶⁾.

Infección por *H. pylori* y patologías extragástricas

*Enfermedades Cardiovasculares

Cardiopatía Isquémica

Durante largo tiempo, partículas virales y bacterias han sido indicio de la formación de placas de ateroma. Virus como Herpes simple tipo I y II, así como bacterias como *Chlamydia pneumoniae* y *H. pylori*, podrían estar relacionadas con fenómenos ateroescleróticos. Esto ha sido demostrado a través de estudios en los que se presentan elevadas concentraciones de ciertas citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, TNF α) y donde los estudios inmunohistoquímicos y de biología molecular han demostrado presencia de fragmentos antigénicos de estos microorganismos en la intima arterial, además de la presencia de elevados niveles circulantes de anticuerpos específicos contra estos patógenos ^(5, 7).

En cuanto a la participación de *H. pylori* en el aumento de riesgo a padecer una enfermedad cardiovascular, se ha demostrado un aumento del título serológico de anticuerpos (IgG) contra el microorganismo en cuestión, en pacientes con una patología isquémica cardíaca. Tal asociación, implica algunos mecanismos asociados a la infección por esta bacteria como: incremento en los niveles de fibrinógeno, deterioro de contornos lipídicos lo cual podría promover a la ateroesclerosis, aumento de proteína C reactiva ^(7, 8), reducción de los niveles de antioxidantes y producción de mediadores de inflamación como IL-1, IL-8, IL-6, TNF.

Otros mecanismos producidos como consecuencia de gastritis y alteración de pH inducida por infección por *H. pylori* provocarían una disminución de folatos, lo que menguaría la actividad de la metionina sintetasa, lo cual ocasiona aumento en los niveles de homocisteína en sangre lo que promueve la ateroesclerosis ⁽⁷⁾.

*Enfermedades Dermatológicas

Urticaria crónica idiopática

Es una enfermedad dermatológica caracterizada por la aparición recidivante de habones (elevaciones cutáneas: máculas edematosas y pruriginosas), que aparecen en la piel durante al menos 3 meses, sin que se pueda identificar el alérgeno que, a través de la desgranulación de los mastocitos, es el responsable de la aparición de los síntomas, que pueden surgir de un modo localizado o bien afectar parte de la superficie corporal ^(7, 24). Para fines prácticos, se maneja el concepto de la UCI como un diagnóstico de exclusión al finalizar el plan de estudio del paciente con urticaria crónica y no encontrar alteraciones atribuibles a un factor causal específico.

Se piensa que ciertos inmunocomplejos circulantes pueden ser los desencadenantes de la urticaria crónica idiopática y en este sentido algunos investigadores han considerado la posibilidad de que *H. pylori* pudiera ser el origen de estos complejos inmunológicos ^(7, 24). En el desarrollo de nuestro modelo abordaremos una nueva aproximación a la génesis de la UCI asociada a la infección por *H. pylori*.

Acné-Rosácea

Es una enfermedad dermatológica inflamatoria, crónica y de etiología desconocida aunque existe una serie de factores relacionados con la misma, que se caracteriza por la presencia de pápulas, pústulas, eritema y telangiectasias de localización fundamentalmente facial ^(7, 24, 38). Se

ha relacionado con la presencia de hipoclorhidria gástrica, gastritis y trastornos a través de la mucosa intestinal del yeyuno. Se ha visto que tiene un curso estacionario ⁽³⁸⁾.

Los primeros estudios epidemiológicos que buscaron la posible asociación entre *H. pylori* y rosácea, encontraron altas cifras de prevalencia de infección por esta bacteria (>80%) en pacientes con esta afección dermatológica y que al realizar la erradicación de la bacteria se observa una remisión del 80% para la variante inflamatoria, mientras para la eritematosa se observa una mejoría de aproximadamente el 20% de los pacientes ^(10, 24), lo cual establece las bases para el estudio de dicha asociación, al menos en la variante inflamatoria.

Púrpura de Henoch-Schönlein

Se caracteriza por lesiones eritematosas o de color violáceo que no desaparecen al ser comprimidas, clasificadas en palpables y no palpables. También se presenta abdominalgia, hemorragia digestiva, artralgias y afectación renal y nerviosa; la mayor parte de las lesiones se encuentran en las extremidades inferiores y glúteos. La inmunofluorescencia directa muestra depósitos de IgA en las paredes de los vasos sanguíneos dérmicos. Tiene mayor incidencia en niños y adolescentes y diversos estudios han relacionado una mejoría en esta afección con la erradicación de *H. pylori* ^(24, 39).

***Enfermedades respiratorias**

Asma bronquial

En cuanto a la asociación de esta patología con la infección por *H. pylori* se presenta en la literatura un caso aislado ⁽⁴⁰⁾ de una paciente con asma bronquial de 12 años de evolución y úlcera duodenal, quien fue positiva a la prueba de aliento para la detección de la infección activa por *H. pylori*. Por ello se aplicó la triple terapia de erradicación para esta bacteria y se observó una respuesta clínica favorable después la terapia.

Lo anterior abre la posibilidad de considerar la realización del descarte de infección por *H. pylori* a pacientes con asma sin evidencia etiológica y con deficiente respuesta a tratamientos habituales. Anecdóticos son los reportes de personal de enfermería de horario nocturno con asma bronquial resistente a terapia convencional que experimentaban mejoría considerable de los síntomas respiratorios al consumir medicamentos inhibidores de la bomba de protones gástrica para aliviar molestias en la esfera gastrointestinal.

Bronquiectasias

Dilataciones anormales y permanentes de los bronquios que se asocia con alteraciones destructivas e inflamatorias. Los componentes estructurales normales de la pared (cartílago músculo y tejido elástico) se destruyen y pueden reemplazarse con tejido fibroso. Los pacientes con esta afección presentan esputos perennes, muy fétidos; las vías inflamatorias dilatadas con frecuencia contienen cúmulos de material purulento espeso. La génesis de esta patología puede tener muchas causas, pero en un 60% de los casos ha sido relacionada con la infección por *H. pylori*, el cual ha sido identificado en aspirados traqueobronquiales de pacientes con ventilación mecánica ^(8, 41).

Se han observado similitudes en la patogénesis de úlceras pépticas y bronquiectasias con un intenso infiltrado de neutrófilos y linfocitos T en las vías aéreas y en la mucosa gástrica. El

incremento de la seroprevalencia para *H. pylori* aparece correlacionada con una elevación de los niveles de IgG contra antígenos de esta bacteria en esputos de pacientes con bronquiectasias. También es posible la broncoaspiración de microorganismo por la prevalencia de reflujo gastroesofágico en pacientes con bronquiectasias ⁽⁸⁾.

CONSIDERACIONES TEÓRICAS SOBRE LA RELACIÓN ENTRE *H. PYLORI* Y UCI

Aproximación inicial

La urticaria crónica (UC) es una patología muy cutánea frecuente, puesto que se presenta en un 50% de las consultas dermatológicas ^(20, 26), pero la UCI se puede evidenciar hasta en un 50% de los casos de UC. Las lesiones producidas por esta enfermedad, aunque no son mortales, pueden llegar a afectar de manera considerable el desenvolvimiento social del individuo que la padece, hasta el punto de poder llegar a generar incapacidad laboral.

Corresponde a una entidad tremendamente heterogénea, que se ha relacionado con una gran cantidad de posibles factores etiológicos; sin embargo, aún no se ha llegado a establecer en la actualidad de manera concreta, el agente causal de dicha patología. Se han formulado diversas hipótesis a través de la utilización empírica de múltiples tratamientos ^(20, 42) (Gráfico 2).

Gráfico 2. Generalidades de la UCI

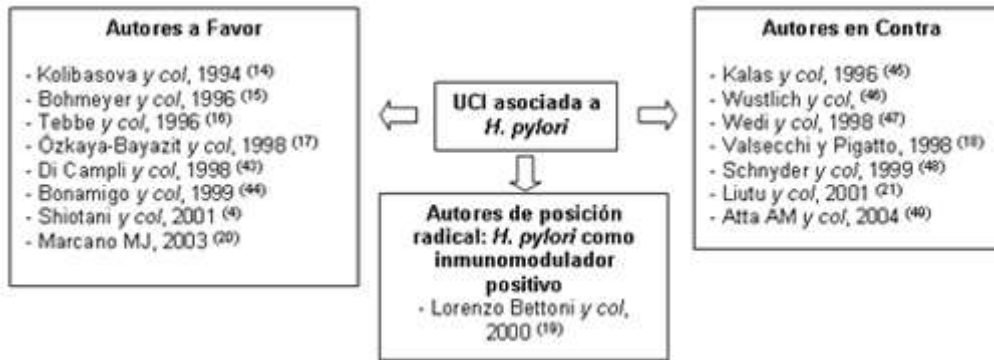


En cuanto a la participación de *H. pylori* en la UCI, existen diversos trabajos que aportan una amplia gama de opiniones en las que se puede encontrar autores que asocian la erradicación del microorganismo con una mejoría total o parcial de la sintomatología de dicha afección ^(4,14-20, 43, 44), así como también existen aquellos que consideran que no existe relación alguna ^(18, 21, 45-49) y por último están las posiciones extremas en las que se propone que la erradicación de *H. pylori* desencadena la aparición de UCI ⁽¹⁹⁾ (Gráfico 3).

Hasta el momento tan solo se puede hablar de indicios de asociación entre la infección por *H. pylori* y la existencia de UCI. Son necesarios más estudios basados en la detección de infección activa, como la prueba no invasiva de aliento con urea marcada con C14, debido a que con ella se

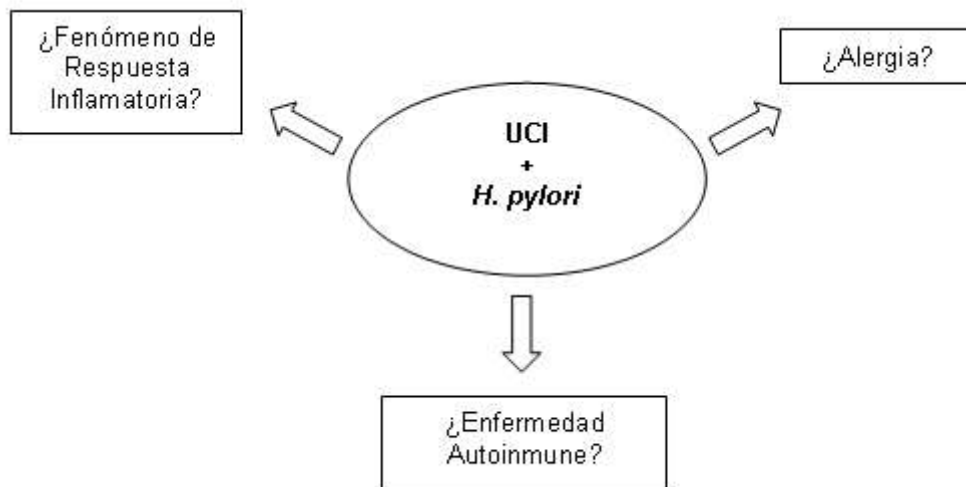
tiene mayor posibilidad de establecer infección activa. Lo contrario sucede con la serología en busca de IgG e IgE anti - *H. pylori*, cuya utilización posterior a la terapia de erradicación no arroja resultados que demuestren una diferencia significativa entre aquellos pacientes con infección activa y aquellos a los cuales ya se les ha eliminado la infección, debido a que la disminución de los títulos de anticuerpos es lenta y se debe verificar a partir de los 4 - 6 meses luego de una exitosa eliminación de la bacteria (3, 20).

Gráfico 3. Conclusiones de los autores sobre la asociación entre infección por *H. pylori* y UCI



Se han realizado diferentes investigaciones para tratar de explicar la génesis de la UCI, las cuales siguen tres líneas principales relacionadas con fenómenos autoinmunitarios, alérgicos e inflamatorios (Gráfico 4).

Gráfico 4. Vías de génesis propuesta para la UCI



UCI como enfermedad autoinmune

Se plantea la existencia de autoanticuerpos contra la cadena α del receptor de alta afinidad para IgE (IgG anti Fc ϵ RI). Estos son producidos como respuesta inmunológica ante la infección por *H. pylori*, que actúan como factor desencadenante de la producción de este autoanticuerpo, el cual permite la activación de células granulocíticas como mastocitos, basófilos y eosinófilos, lo que provoca su desgranulación y con ello la liberación de histamina. Este mecanismo es particularmente importante en pacientes previamente atópicos, dado que en ellos el receptor

FceRI está altamente expresado en dichas células granulocíticas sensibilizadas, lo cual ocasiona la aparición de la sintomatología crónica de la urticaria ^(22, 23).

UCI como reacción alérgica

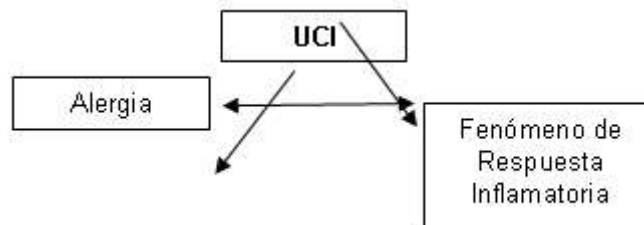
La penetración de cualquier alérgeno causa una reacción alérgica cutánea debido a la activación de mastocitos en la piel, con la consecuente liberación de histamina, lo cual lleva a un aumento de la permeabilidad vascular y extravasación de fluidos, así como también provoca la vasodilatación de vasos sanguíneos subcutáneos circundantes. La lesión cutánea resultante se denomina reacción habonosa o simplemente habón y se acompaña de eritema y prurito ^(22, 26).

La UC parece ser producida por alérgenos ingeridos que llegan a la piel por vía hematológica, lo que provoca un infiltrado celular que desencadena una respuesta inflamatoria ^(22, 26). Cuando la ingesta alimentaria no se relaciona directamente y no se logra probar una causalidad alérgica, se avanza un paso más hacia la denominación ?idiopática?. El papel de *H. pylori* puede ser como ?facilitador? indirecto del paso de alérgenos alimentarios a los diversos ámbitos de la economía con su consecuente respuesta inmunológica.

UCI como consecuencia de una respuesta inflamatoria

Se puede decir que la estimulación inmunológica desencadenada por la infección crónica debida a *H. pylori*, se caracteriza por ser una respuesta tipo TH2 con producción de anticuerpos como IgE, los cuales estimulan la activación y acumulación de mastocitos y eosinófilos en los focos donde se encuentre un alérgeno, los cuales pueden ocasionar una **respuesta inflamatoria inmediata**, seguida de la liberación de histamina y prostaglandinas que aumentan la permeabilidad vascular y contracción del músculo liso de la pared arteriolar ^(22, 50) (Gráfico 5).

Gráfico 5. Interconexión entre las vías de génesis de la UCI (I)



De persistir el antígeno se estimularían las células TH2 específicas para el alérgeno y de esta manera se promueve una **respuesta inflamatoria tardía**, producida por la síntesis y liberación de leucocitos inflamatorios, eosinófilos y linfocitos TH2. Lo anterior llevaría a predecir la formación de una respuesta inflamatoria localizada y de tipo crónico ⁽²²⁾.

MECANISMOS DE *H. PYLORI* PARA CAUSAR UCI

Ya conocidos los posibles orígenes de la UCI, se describirán a continuación, los mecanismos empleados por el *H. pylori* para producir esta patología, entre ellos se discute su actuación como intermediario en respuestas contra alérgenos potenciales, contra alérgenos propiamente dichos, o a través de la inducción de la formación de inmunocomplejos que puedan activar reacciones cruzadas.

***H. pylori* como intermediario en repuestas inmunológicas ante álergenos potenciales?**

Desde el punto de vista patogénico se ha postulado que la infección por *H. pylori* sería responsable de un aumento en la permeabilidad celular gástrica, posiblemente a través de un mecanismo que está mediado por una potente toxina (VacA) que altera morfológica y funcionalmente dicho epitelio. Además este microorganismo es capaz de elaborar enzimas como lipasas y proteasas que propicien la desintegración del moco gástrico y la pérdida de la hidrofobicidad de la mucosa, lo que disminuye la capacidad de las células de la mucosa para secretar moco, potenciando el efecto del *H. pylori* sobre esta importante barrera ^(20, 22, 51). CagA funcionaría de manera similar como marcador de patogenicidad y de interés para la respuesta terapéutica y pronóstico de la enfermedad.

Todo estos mecanismos de patogenicidad que presenta el *H. pylori* provocarían que la persona infectada estuviese expuesta a una mayor cantidad de alérgenos alimentarios y que los mismos al ser absorbidos, se unan a IgE y de esta forma ser transportados por vía hematológica hasta el tejido conjuntivo de la capa más profunda de la piel, para producir la activación de los mastocitos que aquí se encuentran y a la consiguiente dermatopatía ^(22, 51).

***H. pylori* como inductor de la formación de inmunocomplejos**

La IgG anti-*H. pylori*, formada durante la respuesta inmunitaria, puede diseminarse por vía hematológica y llegar a tejido celular subcutáneo, estas inmunoglobulinas también pueden unirse de manera específica y no covalente a antígenos cutáneos propios y desencadenar así una reacción cruzada. Para la formación de Inmunocomplejos, los autoantígenos deben ser polivalentes y tanto su concentración como la de los títulos de anticuerpos se deben corresponder, esto se denomina zona de equivalencia *in vivo* ⁽²³⁾.

El reconocimiento por parte de los mastocitos y otros leucocitos de los Inmunocomplejos (mediante la unión de la porción Fc del anticuerpo a los receptores en las células granulocíticas), desencadena una respuesta inflamatoria local con la activación de mastocitos y eosinófilos (que liberan histamina). Eso aumenta la permeabilidad vascular y la infiltración de células polimorfonucleares y fluidos desde la sangre, lo que ocasiona el consiguiente daño tisular que se manifiesta por la formación de habones ^(22, 23).

H. pylori* como alérgeno *per se

Como se ha mencionado en los apartados precedentes, una respuesta inmunológica desencadenada ante un alérgeno es de tipo TH2 mediada por IgE y citocinas como IL-4, IL-5, IL-10 ^(22, 23).

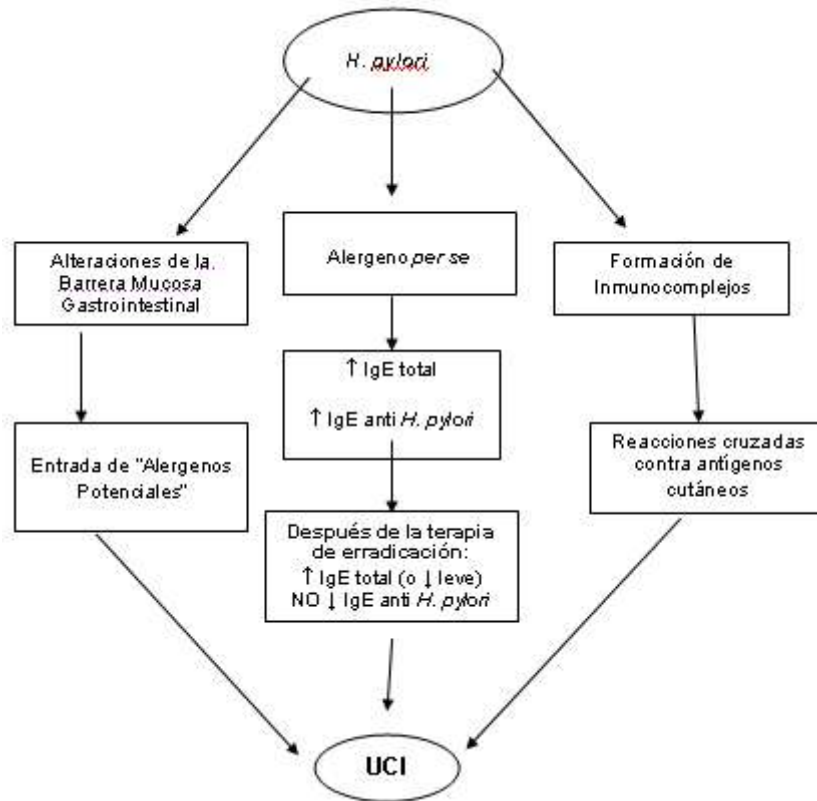
Si se plantea el rol de *H. pylori* como un alérgeno *per se*, sería lógico pensar que en pruebas serológicas para determinar IgE total e IgE específica anti-*H. pylori*, practicadas a pacientes con UCI y positivos para la infección por la bacteria, se encontrarían títulos elevados de ambas inmunoglobulinas. Al someter a dichos pacientes a una triple terapia de erradicación de este microorganismo, posiblemente se observaría una disminución de ambos niveles, correlacionando esto con una mejoría clínica importante de la sintomatología de UCI ⁽²⁰⁾.

Contrario a lo antes expuesto, un estudio realizado en nuestro país demuestra que la respuesta inmunitaria ante la infección por *H. pylori* en pacientes con UCI, no parece ser mediado solamente por IgE, ya que los niveles de IgE total no mostraron variaciones estadísticamente

significativas luego de la intervención terapéutica, ni al ser relacionados con la favorable evolución clínica.

Llama la atención que aumentaron en la mayoría de pacientes en los que disminuyeron los niveles de IgE anti-*H. pylori*, lo cual expresa su génesis multifactorial y un posible papel contributorio menor de *H. pylori* en la patogenia de la urticaria crónica en algunos de estos pacientes, donde la bacteria no sería parte de una relación causa-efecto clásica ⁽²⁰⁾ (Gráfico 6). Según muchos estudiosos, la UCI es de génesis alérgica multifactorial, lo que permitiría explicar la variación no significativa en la IgE total.

Gráfico 6. Interconexión entre las vías de génesis de la UCI (II)



MODELO TEÓRICO DE *H. PYLORI* COMO INDUCTOR DE LA RESPUESTA INMUNITARIA EN LA UCI

Como se ha mencionado hasta ahora, existen muchas hipótesis patogénicas que han tratado de explicar la acción lesiva a distancia del *H. pylori* sobre la piel, pero para efectos de este trabajo se ha considerado tomar como modelo principal el mecanismo basado en la alteración de la barrera gastrointestinal causada por este patógeno, con la consiguiente penetración de alergenitos alimentarios, lo cual ha sido ya propuesto en varias investigaciones ⁽²⁰⁾. No por ello se menosprecian los aportes que pueden realizar otras concepciones antes descritas, ya que es

menester recordar la multifactorialidad de la patogénesis de la UCI, más aún al considerar la importancia del componente alérgico en los orígenes de la misma.

El modelo a proponer plantea lo siguiente: *H. pylori* se adhiere a las células secretoras de moco de la mucosa gástrica, a través de ligandos y receptores específicos (adhesinas), unos potentes flagelos le permiten desplazarse con facilidad en esta capa y hacer contacto con las células epiteliales. Este proceso se puede catalogar como activo? puesto que esta mediado por adhesinas específicas, que permiten la fijación de la bacteria e impiden que la misma sea arrastrada por el peristaltismo, la actividad ciliar y el recambio epitelial ^(3, 28), allí ocurren las primeras etapas de la infección (adherencia, colonización y multiplicación).

Luego del establecimiento del patógeno en la mucosa gástrica, aumenta la contigüidad con la célula epitelial, lo cual le permite transferir alguna de sus citotoxinas y enzimas que no sólo le ayudan en su resistencia al medio externo, sino que llevan a cabo la alteración fisiológica de la mucosa gastrointestinal.

Tal es el caso de la proteína CagA, cuya acción es potenciar la capacidad citotóxica e incrementa el riesgo de que la infección esté asociada a formas agresivas de enfermedad, aunque es necesario hacer notar que a pesar de esto la respuesta terapéutica es muy buena si se emplea una adecuada terapia de erradicación ^(3, 28).

La otra proteína de importancia es VacA, por los daños vacuolizantes que causa a nivel celular; además de otras proteínas con actividad quimiotáctica específica sobre neutrófilos (proteína quimiotáctica de neutrófilos) y con actividad estimulante proinflamatoria ^(28, 50).

A partir de que un individuo es infectado por *H. pylori*, éste puede persistir en el estómago por décadas e impulsar la respuesta del sistema inmune que produce una reacción principalmente inflamatoria. La incapacidad de esta respuesta del huésped para lograr la erradicación de la bacteria no previene la instalación de una respuesta inflamatoria como parte de la reacción del huésped hacia el daño de parte o todo el tejido por algún agente externo ⁽⁵⁰⁻⁵²⁾.

El primer mecanismo de defensa, tras el contacto de *H. pylori* con células epiteliales, está representado por la inmunidad innata, a través de la cual se induce la secreción de IL-8 por parte de estas células, esta citocina es un potente agente quimiotáctico que estimula la desgranulación de granulocitos y causa daño en la capa mucosa ^(1, 50, 52).

En la mucosa gástrica la respuesta inmune adaptativa frente a la infección por *H. pylori* es la inmunidad celular específica para el antígeno. Ésta es mediada por linfocitos TH1 cuya diferenciación se debe a la presencia de IL-12 (en la mucosa infectada se observan altos niveles de RNAm para INF γ e IL-12, que evidencian este hecho, además no hay IL-4 que es supresora de dicha diferenciación) ^(1, 23, 50, 52).

Los linfocitos TH1 producen varias citocinas como INF γ , que incrementa la expresión de las moléculas CMH clase II en los sitios de inflamación y TNF α , que tiene actividad proinflamatoria y es mediador del daño tisular e inflamación de la mucosa gástrica. Cuando estas células son estimuladas por antígenos o mitógenos liberan también IL-2, pero esta no parece estar

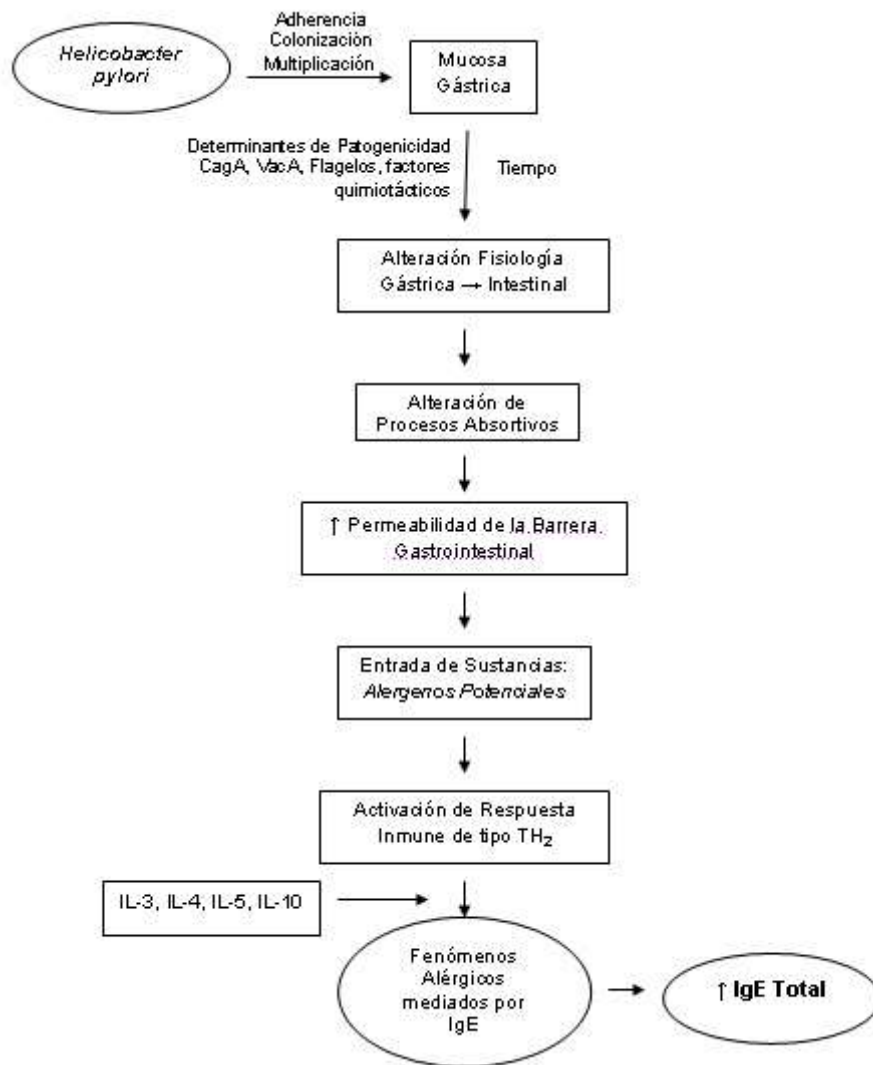
vinculada a la reacción, ya que se han encontrado niveles casi nulos de esta citocina en la mucosa gástrica infectada por *H. pylori* (1, 23,50, 52).

Lo anterior induce alteraciones de los procesos absortivos, traducidos en el aumento de la permeabilidad de la barrera gastrointestinal, celular y vascular. De esta manera se permite la entrada de sustancias que no causaban estimulación inmunológica importante por encontrarse limitado su acceso, aunque son conocidos como alergizantes (álrgenos potenciales?) y que ahora actúan como álrgenos reales? (20).

A partir de allí se desencadenan respuestas inmunitarias de tipo TH2 en las que predominan fenómenos alérgicos mediados por IgE, estimulados por el aumento de citocinas como IL4 e IL-10, que incitan la proliferación de monocitos y la activación de los mismos conjuntamente con los macrófagos, así como también de las células B para la producción de IgG e IgE. Además está implicada en la inmunorregulación de la producción de citocinas proinflamatorias tales como IL-1 β y TNFa La IL-5, que de igual forma interviene en esta respuesta es producida por TH2 y activa eosinófilos. De esta manera se desarrollan reacciones de hipersensibilidad inmediata tipo I, en los cuales se elevan aún más los títulos de IgE en el suero de pacientes previamente atópicos (1, 22, 23).

De acuerdo al carácter multifactorial al cual puede deberse el aumento de IgE total, que es observado a través de la no variación del mismo luego de intervención terapéutica (situación que también es observada para niveles de IgE anti-*H. pylori*), se deduce que el papel del *H. pylori* corresponde al de un intermediario para que alérgenos alimentarios (que fisiológicamente no inducen respuestas inmunitarias), puedan activar respuestas alérgicas debido a una mayor penetración al organismo, más aún en el paciente previamente atópico, provocando la respuesta característica de la UCI (20) (Gráfico 7).

Gráfico 7. Modelo teórico propuesto para la génesis de la UCI asociada a la infección gástrica por *H. pylori*



DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Discusión

Debido a las evidencias de que *H. pylori* habita en la mucosa gástrica (mientras desencadena procesos inflamatorios aún en pacientes asintomáticos, que alteran la estructura y procesos fisiológicos absortivos de la barrera gastrointestinal), se considera que el modelo propuesto en este trabajo plantea de una forma lógica la posible vinculación entre la infección por *H. pylori* y la aparición de la sintomatología urticariforme.

Los favorables resultados obtenidos por la investigación realizada por Marcano MJ ⁽²⁰⁾ han permitido inferir que los pacientes que presenten síntomas de UCI -luego de consumir determinados alimentos denominados íalergenos potenciales? (como derivados del maíz, colorantes y aditivos)- y que paralelamente cursen con infección por *H. pylori*, al ser sometidos a una terapia de erradicación muestran una mejoría significativa en términos dermatológicos. Y aunque estos consuman nuevamente los mismos alimentos, no se manifestará la sintomatología que se presentaba antes de ser sometidos a dicho tratamiento, con esto se confirma el rol de mediador ?indirecto? del *H. pylori* en esta respuesta ante alergenios alimentarios. Lo que definitivamente se traduce en un aumento de la calidad de vida de estos pacientes.

Este trabajo busca brindar un conjunto de herramientas que le sirvan a los demás estudiantes en su futura práctica clínica, puesto que presenta de una forma detallada la descripción de los mecanismos a través de los cuales posiblemente un agente patógeno causante de una importante cantidad de trastornos gastrointestinales en la población mundial, se podría vincular con una afección cutánea con manifestaciones generalizadas como la UCI. Esta enfermedad constituye uno de los principales motivos de consulta de Medicina general y del especialista en dermatología, por lo cual pasa a ocupar un lugar prioritario en el saber de los próximos profesionales de la salud.

Por ejemplo, en la situación en la que un dermatólogo tuviese que realizar un diagnóstico a un paciente que manifieste una sintomatología de UCI (con los datos proporcionados por este trabajo), el médico debería en primer lugar corroborar la naturaleza idiopática cierta de la patología cutánea y pasar de ser real el diagnóstico inicial a descartar la relación entre una infección activa por *H. pylori* y UCI mediante la prueba de aliento con urea marcada con C^{14} (UBT, Urea Breath Test) u otras metodologías aisladas y/o combinadas de acuerdo a cada paciente en particular. De resultar positiva servirá como indicio de causa y por tanto un medio para indicar la terapia de erradicación que incluya al menos dos antimicrobianos con efecto conocido sobre el microorganismo y un inhibidor de la bomba de protones.

Si se toma en cuenta el modelo establecido como el mecanismo utilizado por *H. pylori* para contribuir a esta dermopatía, el paciente del ejemplo anterior debería experimentar una mejoría clínica de sus síntomas.

Conclusiones

La forma en que el *H. pylori* es capaz de producir o perpetuar la UCI continúa siendo hoy en día una gran incógnita. Pero gracias a los nuevos conocimientos en lo que respecta a las reacciones inmunitarias desencadenadas por este patógeno a nivel de la mucosa del aparato gastrointestinal; a los factores citotóxicos y las enzimas secretadas por el mismo para aumentar su resistencia y a los mecanismos mediante los cuales se manifiestan los síntomas de este tipo de urticaria, se han podido establecer diferentes hipótesis acerca de la relación entre la infección gástrica por *H. pylori* y la UCI.

La UCI responde a una génesis y mantenimiento multifactorial en pacientes infectados por *H. pylori* previamente atópicos y con altos niveles de IgE total. Luego de ser sometidos a terapia y analizar los resultados de este tratamiento, se concluye que *H. pylori* es un factor más a considerar, quizás como ?iniciador? (trigger) o como facilitador del mantenimiento de las condiciones para que se produzca una respuesta inflamatoria que conlleve a las manifestaciones clínicas de la UCI.

Luego de una minuciosa revisión de varios estudios publicados, este trabajo apoya la idea de que *H. pylori* actúa como promotor y mediador de una respuesta alérgica en pacientes previamente sensibilizados, a través de la alteración en la barrera gastrointestinal, posiblemente mediante la incrementación de la permeabilidad vascular a los alérgenos alimentarios, de forma directa o por mecanismos de inmunomodulación que afectan la estructura fisiológica de la pared vascular.

Planteamos incluir la determinación de infección activa por *H. pylori* en el plan de estudio y trabajo del paciente con síndromes dermatológicos como la UCI, considerando este el escalafón

culminante de muchos procesos de descarte de probable causalidad.

El diseñar protocolos de investigación en modelos experimentales para corroborar las teorías expuestas sería el paso lógico siguiente en la verificación de la viabilidad de este planteamiento teórico.

REFERENCIAS

1. Rad R. Bakterielle Virulenzfaktoren und genetische Faktoren des Menschen bei der Entstehung von schweren histologischen Veränderungen der Magenmukosa während der *Helicobacter pylori* Infektion [Tesis Doctoral] Technische Universität München; 2004. Disponible en: <http://tumblr.biblio.tumuenchen.de/publ/diss/me/2004/rad.html>.
2. Jawetz, Melnick, Adelberg. Microbiología Médica. 17 ed. México. Manual Moderno; 2002.
3. Dávila I. Urticaria crónica y *Helicobacter pylori*. Alergol Inmunol Clin 2000;15:366-73.
4. Shiotani A, Okada K, Yanaoka K, Itoh H, Nishioka S, Matsunaka. Beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication in dermatologic diseases. *Helicobacter* 2001;6(1):60-5.
5. García D, Prieto N. *Helicobacter pylori* Reseña Histórica. España: Hospital Universitario de la Princesa, Servicio de Microbiología. Disponible en: <http://helicobacterspain.com/clinica/extradig.htm>
6. International Agency for Cancer Research. Shistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human. IARC: Lyon, 1994:61.
7. Hergueta P, Rojo JM, Gancedo P, Herrerías JM. Infección por *Helicobacter pylori* y patología extradigestiva. Anales del Sistema Sanitario de Navarra 1998;21(2). Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/suple5/suple8a.html>.
8. Tsang KW, Lam SK. Extragastroduodenal conditions associated with *Helicobacter pylori* infection. HKMJ 1999; 5:169-74.
9. Martin de Argila C, Boixeda D, Canton R, Gisbert JP, Fuertes A. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in coronary heart disease. *Lancet* 1995;346:310.
10. Marcano L MJ, Urrestarazu MI, Serrano N. *Helicobacter pylori* en Dermatología. Breve revisión de la literatura. *Derm Venz* 2003;41(2):3-7.
11. Machet L, Vaillant L, Machet MC, Buchler M, Lorette G. Schönlein-Henoch purpura associated with gastric *Helicobacter pylori* infection (letter). *Dermatology* 1997;194:86.
12. Reinauer S, Megahed M, Goerz G, Ruzicka T, Borchard F, Suasabto F, et al. Schönlein-Henoch purpura associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:876-9.
13. Utas S, Ozbakir O, Turasan A, Utas C. *Helicobacter pylori* eradication treatment reduces the severity of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:433-5.
14. Kolibasova K, Cervenkova D, Hegyi E, Lengyelova J, Toth J. *Helicobacter pylori*-ein möglicher ätiologischer factor der chronischen urtikaria. *Dermatosen* 1994;42:235-6.
15. Bohmeyer J, Heller A, Hartig C, Wetemberger-Treumann N, Huchzermeyer H, Otte HG, et al. Asociacion of chronic urticaria with *Helicobacter pylori*-induced antrum gastritis. *Hautarzt* 1996;47:106-8
16. Tebbe B, Geilen CC, Schulzke JD, Bojarski C, Radenhausen M, Orfanos CE. *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996;14(4):685-6.
17. Ozkaya-Bayazit E, Demir K, Ozguroglu E, Kaymakoglu S, Ozarmagan G. *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1998;134(9):1165-6.

18. Valsecchi R, Pigatto P. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. Acta Derm Venereol 1998;78:440-42
19. Bettoni L, Lodi F, Tosoni C, Cattaneo R. Chronic urticaria induced by eradication therapy of *Helicobacter pylori*. Allergol Clin Immunol 2002;7(4):269).
20. Marcano MJ. Asociación entre infección por *Helicobacter pylori* y urticaria crónica idiopática [Trabajo especial de investigación que se presenta para optar al título de Especialista en Microbiología Médica] Caracas: Universidad Central de Venezuela; Abril 2003.
21. Liutu M, Kalimo K, Uksila J, Savolainen J. Extraction of IgE-Binding Components of *Helicobacter pylori* by Immunoblotting Analysis in Chronic Urticaria Patients, Int Arch Allergy Immunol 2001;126:213-217.
22. Janeway C, Travers P, Walport M, Capra D. Inmunobiología, el sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad. Barcelona España: Masson; 2000.
23. Abbas A, Andrew H, Jordan S. Inmunología Celular y Molecular. 4 ed. Madrid: McGrawHill; 2002.
24. Martín de Argila C. *Helicobacter pylori* y Enfermedades Extradigestivas. Disponible en: <http://www.semicro.es/Actualidad/SEM31.15pdf>
25. Guyton A, Hall J. Tratado de Fisiología Médica. 10 ed. México: McGrawHill; 2001.
26. Ferreras, Rozman. Medicina Interna. Lahoz C, Gómez M. Capítulo 378: Reacciones Alérgicas Mediadas por anticuerpos IgE. 14 ed España: Harcourt; 2000. Vol II. p.3166-7.
27. Pueyo AM, Huarte MP, Jiménez C. Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori*. Anales del Sistema Sanitario de Navarra 1998; 21(2). Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/biblio5/bsuple2.html>.
28. Ferreras ? Rozman. Medicina Interna. En: Sáinz Samitier R, Mearin Manrique F, Pique Badía JM, Saperas Franch E, Lanás Arveolay A. Capítulo 21. Enfermedades del estómago y del duodeno. 14 ed España: Harcourt; 2000. Vol I. p. 145-52.
29. Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. Lancet 2000; 355:358-62.
30. Gröbel P, Huang I, Masubuchi N, Stutzenberger FJ, Cave DR. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in houseflies (*Musca domestica*) on three continents. Lancet 1998; 352:788.
31. Cavazza ME, Correnti M, Urrestarazu MI, Vivas JV, Perrone M, Serrano N, et al. *Helicobacter pylori* infection in Venezuela. Clin Microbiol Infect 2001;(1):331.
32. Stone C. Medline Plus Enciclopedia Médica: Gastritis Crónica. Division of Gastroenterology, Washington University: St. Louis School of Medicine, St. Louis, MO. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000232.htm>.
33. Braumwald E, Fauci A, Hauser S, Jamenson L, Kasper D, Longo D. Harrison Principios de Medicina Interna. En: Del Valle J. Capítulo 285, Úlcera péptica y trastornos relacionados. Gastritis Crónica. 15 ed México: Mc Graw Hill. Vol II. p. 1926-45.
34. López M. Sección Clínica: Gastritis. *Helicobacter pylori* retos para el siglo XXI. Disponible en: <http://www.helicobacterspain.com/clinica/gastritM.htm>
35. Braumwald E, Fauci A, Hauser S, Jamenson L, Kasper D, Longo D. Harrison Principios de Medicina Interna. En: Del Valle J. Capítulo 285, Úlcera péptica y trastornos relacionados. 15 ed México: Mc Graw Hill. Vol II. p. 1926-45.
36. López M. Sección Clínica: Úlcera. *Helicobacter pylori* retos para el siglo XXI. Disponible en: <http://http://www.helicobater/spain.com/clinical/ulceraM.htm>.

37. Braumwald E, Fauci A, Hauser S, Jamenson L, Kasper D, Longo D. Harrison Principios de Medicina Interna. En: Mayer R. Capítulo 90, Trastornos relacionados. Cáncer del Aparato Digestivo. 15 ed México: Mc Graw Hill. Vol I. p. 685-87.
38. Braumwald E, Fauci A, Hauser S, Jamenson L, Kasper D, Longo D. Harrison Principios de Medicina Interna. En: Swerlick R, Lawley T. Capítulo 56, Eccema, Psoriasis, Infecciones Cutáneas, Acné y otros trastornos cutáneos frecuentes. 15 ed México: Mc Graw Hill. Vol I. p. 373..
39. Braumwald E, Fauci A, Hauser S, Jamenson L, Kasper D, Longo D. Harrison Principios de Medicina Interna. En: Fauci, A. Capítulo 317, Síndromes de las vasculitis. 15 ed México: Mc Graw Hill. Vol II. p. 2297-98.
40. De Paz Arranz S, Rodríguez Mosquera M, Santaolalla Montoya M, Fernández Parra B, Herrera Mozo I, y col. Asma Bronquial asociado a infección por *Helicobacter pylori*. Alergol Inmunol Clin 200;15[Extraordinario Núm. 3]: 1-50.
41. Braumwald E, Fauci A, Hauser S, Jamenson L, Kasper D, Longo D. Harrison Principios de Medicina Interna. En: Weinberger S. Capítulo 256, Bronquiectasias. 15 ed México: Mc Graw Hill. Vol II. p. 1740-43.
42. Pájaro García J. Enfermedad Extradigestiva por *Helicobacter pylori*. Hospital Universitario de la Princesa, Servicio de Microbiología. Disponible en: <http://www.caded.org/helicobacterpylori>.
43. Di Campli C, Gasbarri 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: 1226-29.
44. Bonamigo RR, Leite CS, Bakos L. Association of *Helicobacter pylori* and chronic idiopathic urticaria. Rev. Assoc. Med. Bras. 1999; 45:9-14.
45. Kalas D, Pronai L, Ferenczi K, Palos G, Daroczy J. Connection between *Helicobacter pylori* infection and chronic gastrointestinal urticaria. Orv Hetil 1996; 137: 1969-72.
46. Wustlich S, Brehler R, Luger TA, Pohle T, Domschke W, Foester E. *Helicobacter pylori* as a possible bacterial focus of chronic urticaria. Dermatology 1999; 198:130-32.
47. Wedi B, Wagner S, Werfel T, Manns MP, Kapp A. Prevalence of *Helicobacter pylori*-associated gastritis in chronic urticaria. Int Arch Allergy Immunol 1998; 116:288-94.
48. 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.
49. Atta AM, Rodrigues MZA, Sousa CP, Medeiros Junior M, Sousa-Atta MLB. Autoantibody Production in Chronic Idiopathic urticaria is no associated with *Helicobacter pylori* infection. Braz J Med Biol Res 37 (1) 2004.
50. Arenillas S, Godoy A, Einisman H, García D, Harris P. Regulación de la Respuesta Inmune frente a la Infección por *Helicobacter pylori*. Rev. Chil. Pediatr. 2002; 73 (2): 108-115.
51. Ferreras, Rozman. Medicina Interna. Dominguez Muñoz JE. Capítulo 30. 14 ed España: Harcourt; 2000. Vol II. p.274-5.
52. Piñol Jiménez F, Panigua Esteves M. Citocinas Gastritis Crónica y *H. pylori*. Rev Cubana Hematol 2000; 16(3):184-89.