

I. Dávila González

Servicio de Inmunoalergia.  
Hospital Universitario de  
Salamanca

## Revisión

### Urticaria crónica y *Helicobacter pylori*\*

**H***elicobacter pylori* es un bacilo curvado gramnegativo, microaerofílico, oxidasa, catalasa y ureasa positivo<sup>1</sup>, que presenta, en uno de los polos, un penacho de cuatro a seis flagelos envainados que le otorgan motilidad<sup>2</sup>. La existencia de una potente ureasa le diferencia de otros bacilos oxidasa y catalasa positivos. *H. pylori* es el principal agente etiológico de la úlcera péptica; su erradicación conduce a la curación definitiva de las úlceras gástricas y duodenales en los individuos afectados<sup>3</sup>. Este microorganismo se encuentra también implicado en la patogenicidad de la gastritis no atrófica y multifocal atrófica<sup>4</sup> y en el riesgo de desarrollar cáncer gástrico<sup>5</sup> y linfoma gástrico<sup>6</sup>, por lo que está incluido por la OMS dentro de los carcinógenos tipo I. Existen dos grupos fenotípicamente distintos de *H. pylori*: las bacterias de tipo I, que expresan el gen asociado con la citotoxina (CagA, del inglés *cytotoxin-associated gene*) y el gen asociado con la citotoxina vacuolizante (VacA, del inglés *vacuolating cytotoxin-associated gene*); y las bacterias de tipo II, que no expresan estos genes. Las cepas de tipo I resultan más patógenas que las de tipo II e inducen una respuesta inflamatoria más intensa<sup>7</sup>.

*H. pylori* es un organismo exquisitamente adaptado al entorno de la cavidad gástrica. Su morfología espiral resulta importante para atravesar la capa de moco gástrico y poder llegar a colonizar la mucosa<sup>8</sup>. A su vez, los flagelos permiten a estos microorganismos moverse con mayor facilidad en un medio altamente viscoso como es la mucosa gástrica, con mayor efectividad que otros microorganismos curvados<sup>9</sup>. La producción de ureasa puede proteger a *H. pylori* de los efectos del ácido gástrico, a través de lo que se ha denominado "nube de amonio", que realizaría un efecto tampón y permitiría la supervivencia del microorganismo<sup>10,11</sup>. *H. pylori* coloniza la mucosa gástrica e induce una potente respuesta inflamatoria con liberación de varias sustancias citotóxicas tanto por parte de la bacteria como por parte del huésped.

#### Seroepidemiología<sup>12</sup>

La tasa de seropositividad frente a *H. pylori* varía en la población general en las diferentes partes del mundo y aumenta en relación con la edad. La tasa de seroprevalencia a *H. pylori* se encuentra directamente relacionada con la edad e inversamente relacionada con la clase socioeconómica. En algunos países desarrollados, la prevalencia de anticuerpos séricos frente a *H. pylori* es muy baja en niños pequeños y se eleva desde menos del 20% en personas menores de 30 años hasta situarse entre el 50 y el 60% en los mayores de 60 años. En estos países, el incremento de incidencia anual puede establecerse en el 1%. En ciertas regiones subdesarrolladas, la infección se adquiere tempranamente. El mayor factor de riesgo para contraer la infección parecen ser las condiciones de vida durante la infancia.

#### Diagnóstico de la infección por *H. pylori*

En el diagnóstico de infección por *H. pylori* se utilizan pruebas invasoras

Correspondencia:  
Dr. Ignacio Dávila González  
Norberto Cuesta Dutari 7-13, 1ºB  
37007 Salamanca  
e-mail: idg01sa@nacom.es

\* Ponencia presentada en el XXII Congreso de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, celebrado en Pamplona del 16-19 de septiembre de 2000.

**Tabla I.** Enfermedades extraintestinales que se han asociado con infección por *Helicobacter pylori*\*

Enfermedades cardiovasculares	
	Arterioesclerosis, isquemia miocárdica
	Fenómeno de Raynaud primario
	Cefalea vascular
Enfermedades autoinmunes	
	Síndrome de Sjögren
	Púrpura de Schönlein-Henoch
	Tiroiditis autoinmune
	Arritmias idiopáticas
	Enfermedad de Parkinson
	Neuropatía óptica anterior isquémica no arterial
Enfermedades cutáneas	
	Urticaria idiopática crónica
	Rosácea
	Alopecia areata
Otras enfermedades	
	Anemia ferropénica
	Retraso del crecimiento
	Retraso de la menarquia
	Linfoma MALT extragástrico
	Diabetes mellitus
	Encefalopatía hepática

\* Modificada de Realdi et al<sup>29</sup>

y pruebas no invasoras. Las primeras se basan en el empleo de la endoscopia con obtención de biopsia e incluyen la prueba rápida de la ureasa, el análisis histológico y el cultivo. Los métodos no invasores evitan la realización de la endoscopia e incluyen la serología y la prueba del aliento. Dado que la infección por *H. pylori* se distribuye de modo irregular, el empleo de métodos basados en la biopsia puede, al menos desde un punto de vista teórico, no diagnosticar la infección; este riesgo puede prácticamente evitarse tomando varias muestras, tanto antrales como del cuerpo gástrico<sup>13</sup>. Por otro lado, la endoscopia puede ser necesaria en la evaluación del enfermo. Los métodos no invasores detectan la presencia global de *H. pylori* en la cavidad gástrica, incluso cuando la bacteria se distribuye de modo irregular. Estos métodos son más baratos y suponen menor riesgo e incomodidad para el paciente, por lo que son de elección cuando la información extra que aporta la endoscopia no resulta necesaria.

Debido a que la realización de una gastroscopia es un aspecto reservado al gastroenterólogo, únicamente se analizarán los métodos no invasores empleados en el diagnóstico de infección por *H. pylori*.

### Serología

La infección por *H. pylori* induce una respuesta de anticuerpos tanto locales como sistémicos. Típicamente se produce un incremento transitorio de la IgM seguido de un aumento de la IgA y de la IgG, que se mantiene durante toda la infección. Estos anticuerpos pueden detectarse mediante enzoinmunoanálisis (ELISA) o mediante aglutinación en látex. Generalmente se emplea suero y se detecta IgG específica. La determinación de IgA puede emplearse como una técnica de segunda línea si una prueba bien validada y sensible para IgG es negativa. Los métodos de ELISA comerciales para IgG tienen una sensibilidad del 90-95% y una especificidad del 80 y el 90%<sup>14</sup>. Recientemente se han desarrollado también pruebas serológicas rápidas, basadas en un ELISA en fase sólida<sup>15</sup> o en la aglutinación en látex<sup>16</sup>, con una sensibilidad del 80 y el 85% y una especificidad entre el 75 y el 80%<sup>17</sup>.

### Determinación de urea en el aliento

Las pruebas del aliento con <sup>13</sup>C ó <sup>14</sup>C tienen una sensibilidad y una especificidad superiores al 95%<sup>18</sup>. A diferencia de la serología, que no distingue entre infección pasada y reciente, la prueba de urea en el aliento es una medida de infección presente o actual por *H. pylori*, lo que la convierte en particularmente útil para confirmar la erradicación del microorganismo en un periodo de tiempo de 4-6 semanas tras completar el tratamiento. Sin embargo, su elevado coste no aconseja su empleo como prueba de despistaje en lugar de la serología. Por otra parte, existe el riesgo radiactivo de emplear <sup>14</sup>C, por lo que no se recomienda su empleo en niños y en mujeres embarazadas; por ello, se está empleando más la prueba del aliento con <sup>13</sup>C<sup>17</sup>.

### *H. pylori* e inflamación

*H. pylori* es un microorganismo altamente adaptado al ambiente gástrico, de tal modo que los seres humanos y los primates no humanos son las únicas especies que adquieren la infección de modo natural<sup>19</sup>. Sin embargo, siempre produce inflamación de la mucosa gástrica, aunque habitualmente sea de grado leve o moderado. No obstante, un alto porcentaje de las personas infectadas se encuentra asintomático, mientras que el número de individuos infectados que desarrollan síntomas es sólo del 10%<sup>20</sup>.

*H. pylori* podría ser considerado como el primero de un nuevo tipo de patógenos, que se han denominado "patógenos lentos"<sup>21</sup>, con las siguientes características: produce

**Tabla II.** Estudios que evalúan la influencia de la erradicación de *Helicobacter pylori* en la urticaria crónica

Autor(es) año	Nº de casos	Tratamiento de erradicación (días)	Porcentaje de mejoría/ curación	Grupo control (Porcentaje de mejoría / curación) (%)
Kolibasova et al <sup>31</sup> , 1994	21	B/M/Ab (28)	95	NO
Tebbe et al <sup>33</sup> , 1996	17	Diversos	82,35	Sí (0)
Kalas et al <sup>34</sup> , 1996	17	A/B/M (14)	ND	NO
Bohmeyer et al <sup>32</sup> , 1996	8	A/O	100	NO
Özkaya-Bayazit et al <sup>36</sup> , 1998	35	A/C/O (7)	29,5	Sí (25)
Wedi et al <sup>37</sup> , 1998	26	A/C/O (7)	91	Sí (50)
Di Campli et al <sup>38</sup> , 1998	18	A/C/L (7)	72,22	Sí (0)
Vasecchi y Pigatto <sup>40</sup> , 1998	31	C/M/O	9,67	Sí (3,33)
Schnyder et al <sup>41</sup> , 1999	12	A/L	8,3	Sí (41)
Bonamigo et al <sup>44</sup> , 1999	12	A/M/O	10/12	NO
Wustlich et al <sup>35</sup> , 1999	30	A/O (14)	26,7	NO

A: Amoxicilina; Ab: antibióticos; B: bismuto; C: claritromicina; L: lansoprazol;

M. metronidazol; O: omeprazol.

una infección que, en ausencia de tratamiento, se prolonga por décadas en la mayoría de las personas colonizadas; existe invariablemente una infección activa constante, y se encuentra exquisitamente adaptado al ser humano. *H. pylori* origina una infección local que no tiene extensión en el ámbito sistémico, lo que sugiere que si bien los mecanismos generales de defensa resultan protectores, los mecanismos locales no lo son tanto. La mucosa gástrica con infección crónica por *H. pylori* se caracteriza, desde el punto de vista histológico, por daño tisular y por un incremento en el número de macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos y linfocitos<sup>4</sup>. Durante la infección por *H. pylori* se produce una acumulación de fagocitos en la mucosa gástrica por dos mecanismos: el reclutamiento de neutrófilos por la producción de interleucina (IL)-8 por parte de las células epiteliales gástricas y la liberación por parte de *H. pylori* de sustancias con actividad quimiotáctica<sup>22,23</sup>, capaces de atraer fagocitos. Estas células ingieren al microorganismo y, al igual que con otros patógenos, lo destruyen mediante mecanismos dependientes e independientes de oxígeno. La liberación de radicales libres por los neutrófilos puede desempeñar un papel en la génesis de la inflamación crónica y en la aparición de la úlcera péptica<sup>24</sup>. El amonio producido por *H. pylori* puede incrementar la destrucción celular asociada con la liberación de radicales libres<sup>25</sup>.

*H. pylori* produce una vigorosa respuesta de anticuerpos, tanto en el suero como en el jugo gástrico. Tam-

bién se ha detectado proliferación de células T tanto en el ámbito local como en el sistémico en respuesta a antígenos de *H. pylori*. En las gastritis inducidas por *H. pylori* se ha observado un incremento de las células CD4<sup>+</sup>, que en su mayor parte son Th1<sup>26</sup>. En experimentos realizados en ratones sólo se ha conseguido inducir una débil respuesta Th2 tras la inmunización frente a *H. pylori* y el tratamiento con anticuerpos anti-interferón-(IFN)- $\gamma$ <sup>27</sup>. Existe, por otro lado, una creciente acumulación de evidencias que apoyan que la respuesta Th1 se relaciona con el desarrollo de la enfermedad por *H. pylori*<sup>26,28</sup>: la concentración de IL-12 se correlaciona positivamente con el número de células mononucleares infiltrantes en las biopsias de pacientes afectados de gastritis crónica y el tratamiento con IL-12 incrementa la gravedad de la gastritis asociada con *H. pylori*. No se conoce bien cuál es el balance de células Th1 y Th2 en la infección por este microorganismo.

## URTICARIA E INFECCIÓN POR *H. PYLORI*

Se ha sugerido un posible papel patogénico de la infección por *H. pylori* en varias enfermedades extraintestinales<sup>29</sup>, tanto vasculares como autoinmunes, cutáneas o de otro tipo (tabla I). Debido a la existencia de una cierta relación entre urticaria crónica e infección<sup>30</sup>, varios autores han evaluado la posibilidad de que la infección por *H. pylori* pueda ser relevante en la urticaria crónica. A continuación se comentarán, por orden cronológico, los distintos estudios que exploran una posible asociación entre urticaria crónica e infección por *H. pylori* (tabla 2).

En el primero de los estudios, Kolibasova et al<sup>31</sup>, en 1994, evalúan 21 pacientes con urticaria crónica e infección por *H. pylori* y, mediante tratamiento de erradicación de la bacteria, observan remisión de la urticaria en el 95% de los casos. Posteriormente, Bohmeyer et al<sup>32</sup>, en 1996, realizan una evaluación mediante endoscopia en 10 sujetos con urticaria crónica y encuentran en 8 de ellos la presencia de *H. pylori* en la mucosa gástrica; refieren que las lesiones cutáneas desaparecen a los pocos días del tratamiento con amoxicilina y omeprazol. Tebbe et al<sup>33</sup>, también en 1996, estudian 17 pacientes afectados de urticaria crónica e infección por *H. pylori* y observan remisión completa en 8 de ellos, remisión parcial en otros 6 y no mejoran 3 pacientes que, precisamente, fueron aquellos en los que persistió la infección por *H. pylori*; estos autores no observaron mejoría en 8 pacientes con urticaria crónica que no presentaban infección por *H. pylori*. Sin embargo,

en ese mismo año, Kalas et al<sup>34</sup> publican un estudio en el que tratan 17 pacientes con "urticaria crónica gastrointestinal" e infección por *H. pylori*, sin encontrar que el tratamiento modificase el curso de la enfermedad, aunque encuentran cierta mejoría que atribuyen a la evolución de la urticaria.

Wustlich et al<sup>35</sup> estudian 30 pacientes con urticaria crónica e infección por *H. pylori* a los que realizan un tratamiento de erradicación con amoxicilina y omeprazol, comprobando el éxito del tratamiento mediante una prueba del aliento (el porcentaje de erradicación es del 80%). Tras un seguimiento de seis meses, observan mejoría o remisión de la urticaria en 8 pacientes, lo que supone el 26,7%. Sin embargo, no utilizan grupo control y refieren los datos a una tasa publicada de remisión espontánea de la urticaria del 6%.

En 1998, Özkaya-Bayazit et al<sup>36</sup> realizan un estudio en Turquía sobre 35 pacientes y encuentran una prevalencia de infección por *H. pylori* confirmada por endoscopia del 77%. Tras el tratamiento de erradicación, observan remisión de la urticaria en 5 pacientes (29,5%), sin encontrar diferencia con respecto a los pacientes del grupo control. También en ese año, Wedi et al<sup>37</sup> evalúan 100 pacientes con urticaria crónica y observan serología positiva frente a *H. pylori* en 47% de ellos. Encuentran que el tratamiento de erradicación produjo curación o mejoría en el 91% de los casos frente al 50% de los casos del grupo de pacientes con serología positiva a *H. pylori* que no recibieron tratamiento de erradicación. Por su parte, Di Campli et al<sup>38</sup>, también en 1998, emplean un tratamiento de erradicación en 18 pacientes con urticaria crónica e infección por *H. pylori* y obtienen curación o mejoría en el 100% de los 16 pacientes en los que se logró erradicar la bacteria, sin conseguir mejoría en los 2 pacientes en los que el tratamiento de erradicación resultó ineficaz ni tampoco en ninguno de 19 pacientes afectados de urticaria crónica sin infección por *H. pylori* a los que se siguió por un periodo de tres meses. Esta publicación ha sido criticada recientemente<sup>39</sup>. En un interesante estudio realizado en 1998, Valsecchi y Pigatto<sup>40</sup> evalúan 125 pacientes con urticaria crónica y encuentran infección por *H. pylori* en 78 pacientes (62%), sin diferencia entre varones y mujeres. A 31 de ellos les administró tratamiento de erradicación con triple terapia y a 34 se les incluyó como grupo control. También emplearon como grupo control a 25 pacientes diagnosticados de urticaria crónica con serología y prueba del aliento negativo frente a *H. pylori*; a estos pacientes les administraron también triple terapia. A los 12 meses de

seguimiento, 3 pacientes del grupo con infección por *H. pylori* que recibieron tratamiento, un paciente del grupo con infección por *H. pylori* que no recibió tratamiento y un paciente del grupo sin infección por *H. pylori* que recibió tratamiento con triple terapia, presentaban remisión de la urticaria.

Ya en 1999, Schnyder et al<sup>41</sup> analizan 11 pacientes con urticaria crónica e infección por *H. pylori* a los que tratan mediante un protocolo de erradicación a doble ciego controlado con placebo y cruzado sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la evolución de la urticaria crónica entre ambos grupos de pacientes. También en ese año, Bonamigo et al<sup>42</sup> estudian 12 pacientes con urticaria crónica e infección por *H. pylori* y observan remisión de la urticaria en 6 de ellos y mejoría en cuatro. Por último, Wustlich et al<sup>35</sup> evalúan 30 pacientes con urticaria crónica e infección por *H. pylori* y encuentran mejoría o desaparición de la sintomatología en el 26,7% de los pacientes; aunque no utilizan grupo control, comparan su porcentaje con los de la bibliografía y concluyen que los datos serían estadísticamente significativos para una duración de la urticaria mayor de 6 meses y no lo serían para una duración inferior.

En definitiva, los primeros estudios que se realizaron resultaron notablemente optimistas, con tasas elevadas de curación o mejoría de la urticaria, aunque, en general, se trataba de estudios poco numerosos y carentes de grupo control. Estudios posteriores, con mayor número de pacientes y, algunos de ellos, con grupo control o realizados a doble ciego controlado con placebo, han ido perfilando el asunto; progresivamente se ha reducido el optimismo inicial, hasta el punto de que algunos autores han concluido que, aunque la prevalencia de la infección por *H. pylori* es alta en los pacientes afectados de urticaria crónica, el tratamiento de erradicación no parece influir en la evolución de la enfermedad<sup>40</sup>. A este respecto es preciso decir que tampoco queda claro si la prevalencia de infección por *H. pylori* es superior en los pacientes que en la población general. En este sentido, la mayoría de los estudios, lógicamente, han partido de una población de pacientes diagnosticados de urticaria crónica a los que se les ha evaluado la existencia de una infección por *H. pylori*, lo que ha permitido establecer porcentajes de positividad. Así, se han encontrado porcentajes dispares de positividad para este microorganismo en los pacientes afectados de urticaria crónica; los resultados se expresan en la tabla III. Tal y como se puede apreciar, en muchos de los casos, dadas las elevadas tasas de prevalencia de *H. pylori* en la población general, los porcentajes de positividad en los pacientes

no son superiores a los de aquella<sup>34-37,41,43</sup>; no obstante, existen estudios en los que los porcentajes de seropositividad se han revelado más elevados o no se especifican<sup>31-33,38,40,44</sup>. En uno de los estudios, unos autores alemanes<sup>37</sup> comparan el porcentaje de positividad para *H. pylori* a distintas edades y, encuentran, en los pacientes más jóvenes, un mayor porcentaje de positividad en los sujetos con urticaria crónica que en la población general, aunque, curiosamente, la población de referencia era una población sueca. Si este dato se confirmase y dado que la prevalencia de positividad por *H. pylori* se incrementa con la edad, tal vez sería en los pacientes jóvenes afectados de urticaria crónica en los que fuera más interesante evaluar la presencia de *H. pylori*.

### Mecanismos

En cuanto a los posibles mecanismos implicados en la relación entre infección por *H. pylori* y urticaria crónica, se han realizado diversas especulaciones. Una posible explicación podría ser que la estimulación inmunológica derivada de una infección crónica podría causar, a través de la liberación de mediadores, un incremento inespecífico de la sensibilidad de los vasos cutáneos a agentes que incrementasen la permeabilidad vascular<sup>45</sup>. Sobre esta base podrían actuar determinados agentes. De hecho, se ha observado un incremento de la producción de interleucina IL-8, factor de activación plaquetaria (PAF), y leucotrienos B<sub>4</sub> y C<sub>4</sub> en la mucosa gástrica de los pacientes infectados por *H. pylori*<sup>46,47</sup>, mediadores que poseen claros efectos sobre la piel. Otra posibilidad sería que los pacientes con urticaria desarrollasen IgE específica frente a *H. pylori*, lo que supondría una atractiva explicación patogénica que requiere confirmación<sup>29</sup>. En este sentido, Liutu et al<sup>43</sup> encuentran un mayor porcentaje de elevación de la IgE total en los pacientes con urticaria crónica e infección por *H. pylori* que en los pacientes con urticaria crónica sin infección por *H. pylori*. También se ha observado IgE sérica frente a *H. pylori* e IgE unida a basófilos incrementada en las personas con infección<sup>26</sup>. Se ha comunicado también un incremento de los recuentos de basófilos en sangre en los sujetos con dispepsia y positividad para *H. pylori*<sup>48</sup>. Aceti et al<sup>49</sup> encuentran, mediante técnica de ELISA, IgE específica frente a *H. pylori* en el 69% de los pacientes con infección y liberación de histamina con componentes de la superficie de *H. pylori* en el 84% de los mismos. Sin embargo, Figura et al<sup>50</sup> también intentaron detectar IgE específica frente a *H. pylori* mediante técnica de *Western-blott* sin conseguirlo. Por su parte, Queiroz et al<sup>51</sup> encuentran que los pacientes con infección por *H. pylori*

presentan concentraciones menores de histamina en la mucosa gástrica que los sujetos sin infección, lo que podría indicar una liberación de histamina incrementada. Sin embargo, otros autores<sup>52</sup> no sólo no observan un incremento de la liberación de histamina de los basófilos incubados por *H. pylori*, sino que encuentran que las preparaciones de la bacteria ejercen un efecto inhibitor sobre los mastocitos de rata y los basófilos humanos.

El efecto de los eosinófilos en la infección por *H. pylori* no ha sido bien estudiado. Se sabe que la infiltración y la degranulación de eosinófilos se relacionan con la gastritis producida por esta bacteria; podría ser que estos eosinófilos liberasen proteínas tóxicas que podrían participar en los cambios inflamatorios<sup>53</sup>.

### INFECCIÓN POR H. PYLORI Y ANGIOEDEMA

Se ha descrito también angioedema relacionado con la infección por *H. pylori*, si bien se trata de casos aislados. Farkas et al<sup>54</sup> describen el caso de una paciente con un déficit adquirido del inhibidor de C1 (C1INH) e infección por *H. pylori* en la que el tratamiento de erradicación consiguió una resolución de los síntomas y la normalización de los valores del complemento. En cuanto al posible mecanismo, los autores sugieren una activación excesiva del complemento por un factor no identificado que podría contribuir a un déficit de C1INH por consumo del mismo. Por su parte, en un reciente artículo, Rais et al<sup>55</sup> describen el caso de un varón diagnosticado de déficit hereditario de C1INH, que había presentado múltiples episodios de angioedema, que no se controlaba a pesar de un tratamiento con dosis máximas de danazol, en el que encuentran una gastritis crónica activa por *H. pylori*; tras el tratamiento de erradicación del microorganismo, se consiguió el control de la enfermedad y la normalización de las concentraciones de C4, hasta el punto de poder reducir las dosis de danazol. Respecto al mecanismo, los autores sugieren que lo más probable sería una activación de la vía clásica del complemento por inmunocomplejos antígeno-anticuerpo.

### INFECCIÓN POR H. PYLORI Y PÚRPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH

La púrpura de Schönlein-Henoch es una vasculitis que afecta fundamentalmente la piel, el tubo digestivo, las articulaciones, los riñones y el sistema nervioso y que aparece típicamente tras enfermedades infecciosas, en espe-

cial infecciones estreptocócicas de las vías respiratorias superiores<sup>56</sup>. Reinauer et al<sup>57</sup> notifican por primera vez una asociación entre *H. pylori* y la púrpura de Schönlein-Henoch. Describen el caso de una paciente con púrpura de Schönlein-Henoch e infección por *H. pylori*, cuya sintomatología desaparece tras el tratamiento de erradicación. Varios meses después sufrió una recaída y se comprobó una reinfección por *H. pylori*; la enfermedad desapareció nuevamente tras un tratamiento de erradicación. Recientemente se han descrito nuevos casos: Cecchi y Torrelli<sup>58</sup>; Machet et al<sup>59</sup> y Mozrzymas et al<sup>60</sup> describen sendos casos de púrpura de Schönlein-Henoch con infección asociada por *H. pylori* en los que la sintomatología desaparece tras un tratamiento de erradicación. En España, Herranz et al<sup>61</sup> han descrito un caso de vasculitis leucocitoclástica asociada a infección por *H. pylori*, en el que también desapareció la sintomatología tras el tratamiento de erradicación.

## INFECCIÓN POR *H. PYLORI* Y ALERGIA ALIMENTARIA

No existen prácticamente trabajos que exploren esta posibilidad. Únicamente Figura et al<sup>50,62</sup>, compararon 38 pacientes con IgE específica a alimentos con 53 controles sin alergia alimentaria. A todos ellos les detectaron anticuerpos frente a *H. pylori* y frente al antígeno CagA. No encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de pacientes con alergia alimentaria y serología positiva frente a *H. pylori* (42,1%) y el porcentaje de controles con serología positiva frente a *H. pylori* (47,1%). Sin embargo, detectaron un porcentaje mayor estadísticamente significativo de seropositividad frente al antígeno CagA en los sujetos con hipersensibilidad alimentaria (62,5%) que en los controles (28%). También encontraron una diferencia estadísticamente significativa en los valores de IgE específica frente a los alimentos más comunes (tomate, leche, cacahuete y huevo) en los pacientes con serología positiva frente a CagA que en los pacientes negativos para este antígeno (3,28 kU/L frente a 1,99 kU/L). Por su parte, cagA es un marcador de patogenicidad; los sujetos infectados por cepas cagA<sup>+</sup> presentan unos recuentos de basófilos en sangre periférica superiores a los de los individuos infectados por organismos cagA(-)<sup>63</sup>.

Varios posibles mecanismos podrían estar implicados en la relación entre *H. pylori* y alergia alimentaria. Sustancias derivadas de *H. pylori*, como la toxina vacuolizante, o de las células inflamatorias que infiltran la mucosa gástri-

**Tabla III.** Porcentaje de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con urticaria crónica.

Autor(es), año	N.º de Casos	Porcentaje de positividad para <i>H. pylori</i> (%)	País
Wustlich et al <sup>35</sup> , 1999	188	15,95%*	Alemania
Valsecchi y Pigatto <sup>49</sup> , 1998	125	62%	Italia
Liuty et al <sup>43</sup> , 1998	107	39,25%*	Finlandia
Schnyder et al <sup>41</sup> , 1999	50	24%*	Suiza
Di Campi et al <sup>38</sup> , 1998	42	54,76%	Italia
Kalas et al <sup>34</sup> , 1996	40	43%*	Hungría
Özkaya-Bayazit et al <sup>36</sup> , 1998	37	77%*	Turquía
Kolibasova et al <sup>31</sup> , 1994	30	70%	Eslovaquia
Wedi et al <sup>37</sup> , 1998	26	47%*	Alemania
Tebbe et al <sup>33</sup> , 1996	25	68%	Alemania
Bonamigo et al <sup>44</sup> , 1999	18	66,7%	Brasil
Bohmeyer et al <sup>32</sup> , 1996	10	80%	Alemania

\* El porcentaje no difiere del de la población general del país.

ca podrían incrementar el paso de macromoléculas a través del daño que pueden inducir en las células epiteliales de la mucosa gástrica. Este daño resulta más intenso en las cepas CagA<sup>+</sup>. El paso de macromoléculas podría también ocurrir a través de las uniones de las células mucosas que, en el caso de las cepas más virulentas de *H. pylori*, se encuentran más lesionadas y tienen una mayor infiltración bacteriana; además, se ha demostrado que *H. pylori* produce rotura de la función de barrera epitelial<sup>64</sup>. Por último, las macromoléculas podrían atravesar la barrera gástrica mediante una vía intracelular: las capas CagA(+) de *H. pylori* son capaces de incrementar la permeabilidad de las células epiteliales colonizadas en cultivo con el consiguiente paso de macromoléculas intactas a través de una monocapa celular<sup>65</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nedrud J, Czinn SJ. *Helicobacter pylori*. Curr Opin Gastroenterol 1997; 13:71-78.
- Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22:5-19.
- Sainz R, Borda F, Dominguez E, Gisbert JP y Grupo Conferencia Española de Consenso. Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. Rev Esp Enferm Dig 1999; 91:777-784.
- Correa P. Anatomía patológica de la infección por *Helicobacter pylori*. En: López-Brea M, ed. *Helicobacter pylori*: retos para el siglo XXI. Microbiología, clínica y tratamiento. Barcelona: Prous Science SA. 1999;213-218.

5. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330:1267-1271.
6. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325:1127-1131.
7. Xiang Z, Censini S, Bayeli PF, Telford JL, Figura N, Rappuoli R, et al. Analysis of expression of CagA and VacA virulence factors in 43 strains of Helicobacter pylori reveals that clinical isolates can be divided into two major types and that CagA is not necessary for expression of the vacuolating cytotoxin. *Infect Immun* 1995; 63:94-98.
8. Hazell SL, Lee A, Brady L, Hennessy W. Campylobacter pyloridis and gastritis: association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis* 1986; 153:658-663.
9. Eaton KA, Morgan DR, Krakowka S. Motility as a factor in the colonisation of gnotobiotic piglets by Helicobacter pylori. *J Med Microbiol* 1992; 37:123-127.
10. el Nujumi AM, Rowe PA, Dahill S, Dorrian CA, Neithercut WD, McColl KE. Role of ammonia in the pathogenesis of the gastritis, hypergastrinaemia, and hyperpepsinogenaemia I caused by Helicobacter pylori infection. *Gut* 1992; 33:1612-1616.
11. el Nujumi AM, Dorrian CA, Chittajallu RS, Neithercut WD, McColl KE. Effect of inhibition of Helicobacter pylori urease activity by acetohydroxamic acid on serum gastrin in duodenal ulcer subjects. *Gut* 1991; 32:866-870.
12. Thomas J. Epidemiología de la infección por Helicobacter pylori. En: Helicobacter pylori: retos para el siglo XXI. Microbiología, clínica y tratamiento. Barcelona: Prous Science SA, 1999;135-156.
13. van Zwet AA, Thijs JC, Roosendaal R, Kuipers EJ, Pena S, de Graaff J. Practical diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:501-507.
14. Feldman RA, Deeks JJ, Evans SJ. Multi-laboratory comparison of eight commercially available Helicobacter pylori serology kits. Helicobacter pylori Serology Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14:428-433.
15. Graham DY, Evans DJ, Jr, Peacock J, Baker JT, Schrier WH. Comparison of rapid serological tests (FlexSure HP and QuickVue) with conventional ELISA for detection of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:942-948.
16. Lozniewski A, De Korwin JD, Conroy MC, Plenat F, Weber M. Evaluation of Pyloriset Dry, a new rapid agglutination test for Helicobacter pylori antibody detection. *J Clin Microbiol* 1996; 34:1773-1775.
17. Glupczynski Y. Diagnóstico microbiológico de la infección por Helicobacter pylori. En: López-Brea M, ed. Helicobacter pylori: retos para el siglo XXI. Microbiología, clínica y tratamiento. Barcelona: Prous Science SA, 1999;41-54.
18. Klein PD, Malaty HM, Martin RF, Graham KS, Genta RM, Graham DY. Noninvasive detection of Helicobacter pylori infection in clinical practice: the 13C urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:690-694.
19. Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Epidemiol Rev* 1991; 13:42-59.
20. Pérez-Pérez GI. "Helicobacter buenos y malos". En: López-Brea M, ed. Helicobacter pylori: retos para el siglo XXI. Microbiología, clínica y tratamiento. Barcelona: Prous Science SA, 1999; 31-40.
21. Blaser MJ. Ecology of Helicobacter pylori in the human stomach. *J Clin Invest* 1997; 100:759-762.
22. Mai UE, Perez-Perez GI, Allen JB, Wahl SM, Blaser MJ, Smith PD. Surface proteins from Helicobacter pylori exhibit chemotactic activity for human leukocytes and are present in gastric mucosa. *J Exp Med* 1992; 175:517-525.
23. Nielsen H, Andersen LP. Chemotactic activity of Helicobacter pylori sonicate for human polymorphonuclear leucocytes and monocytes. *Gut* 1992; 33:738-742.
24. Salim AS. The relationship between Helicobacter pylori and oxygen-derived free radicals in the mechanism of duodenal ulceration. *Intern Med* 1993; 32:359-364.
25. Suzuki M, Miura S, Suematsu M, Fukumura D, Kurose I, Suzuki H, et al. Helicobacter pylori-associated ammonia production enhances neutrophil-dependent gastric mucosal cell injury. *Am J Physiol* 1992; 263:G719-25.
26. Andersen LP, Norgaard A, Bennedsen M. Respuesta inmunitaria celular y humoral frente a Helicobacter pylori. En: López-Brea M, ed. Helicobacter pylori: retos para el siglo XXI. Microbiología, clínica y tratamiento. Barcelona: Prous Science SA, 1999;157-176.
27. Czinn SJ, Nedrud JG. Immunopathology of Helicobacter pylori infection and disease. *Springer Semin Immunopathol* 1997; 18:495-513.
28. Mohammadi M, Czinn S, Redline R, Nedrud J. Helicobacter-specific cell-mediated immune responses display a predominant Th1 phenotype and promote a delayed-type hypersensitivity response in the stomachs of mice. *J Immunol* 1996; 156:4729-4738.
29. Realdi G, Dore MP, Fastame L. Extradigestive manifestations of Helicobacter pylori infection: fact and fiction. *Dig Dis Sci* 1999; 44:229-236.
30. Finn AE. Urticaria and angioedema. En: Kaliner MA, ed. Current review of allergic diseases. Filadelfia: Current Medicine, Inc. 1999;145-156.
31. Kolibasova K, Cervenkova D, Hegyi E, Lengyelova J, Toth J. Helicobacter pylori: ein möglicher ätiologischer Faktor del chronischen Urticaria. *Dermatosen* 1994; 42:235-236.
32. Bohmeyer J, Heller A, Hartig C, Wetenberger-Treumann M, Huchzermeyer H, Otte HG, et al. Association of chronic urticaria with Helicobacter pylori-induced antrum gastritis. *Hautarzt* 1996; 47:106-108.
33. Tebbe B, Geilen CC, Schulzke JD, Bojarski C, Radenhausen M, Orfanos CE. Helicobacter pylori infection and chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:685-686.
34. Kalas D, Pronai L, Ferenczi K, Palos G, Daroczy J. Connection between Helicobacter pylori infection and chronic gastrointestinal urticaria. *Orv Hetil* 1996; 137:1969-1972.
35. Wustlich S, Brehler R, Luger TA, Pohle T, Domschke W, Foerster E. Helicobacter pylori as a possible bacterial focus of chronic urticaria. *Dermatology* 1999; 198:130-132.
36. Ozkaya-Bayazit E, Demir K, Ozguroglu E, Kaymakoglu S, Ozarmagan G. Helicobacter pylori eradication in patients with chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1998; 134:1165-1166.
37. Wedi B, Wagner S, Werfel T, Manns MP, Kapp A. Prevalence of Helicobacter pylori-associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116:288-294.
38. Di Campli C, Gasbarrini A, Nucera E, Franceschi F, Ojetti V, Sanz Torre E, et al. Beneficial effects of Helicobacter pylori eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* 1998; 43:1226-1229.

39. Howden CW. No evidence for an association between *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* 1999; 44:485-486.
40. Valsecchi R, Pigatto P. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Acta Derm Venereol* 1998; 78:440-442.
41. 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.
42. Lozano Gutiérrez F, Rivera Civico JM, Grilo Reina A, Benítez Domínguez JA. Vasculitis y *Helicobacter pylori*. *Med Clin (Barc)* 1999; 113:359.
43. Liutu M, Kalimo K, Uksila J, Kalimo H. Etiologic aspects of chronic urticaria. *Int J Dermatol* 1998; 37:515-519.
44. Bonamigo RR, Leite CS, Bakos L. Association of *Helicobacter pylori* and chronic idiopathic urticaria. *Rev Assoc Med Bras* 1999; 45:9-14.
45. Rebora A, Drago F, Parodi A. May *Helicobacter pylori* be important for dermatologists? *Dermatology* 1995; 191:6-8.
46. Ahmed A, Holton J, Vaira D, Smith SK, Hoult JR. Eicosanoid synthesis and *Helicobacter pylori* associated gastritis: increase in leukotriene C<sub>4</sub> generation associated with *H. pylori* colonization. *Prostaglandins* 1992; 44:75-86.
47. Pasechnikov V, Mashentseva E, Sohler M. Mucosal interleukin-8, platelet-activating factor, endothelin-1, leucotriene B<sub>4</sub> and leucotriene C<sub>4</sub> production in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1996; 39:A40 Abstract.
48. Karttunen TJ, Niemela S, Kerola T. Blood leukocyte differential in *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 1996; 41:1332-1336.
49. Aceti A, Celestino D, Caferro M, Casale V, Citarda F, Conti EM, et al. Basophil-bound and serum immunoglobulin E directed against *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis. *Gastroenterology* 1991; 101:131-137.
50. Figura N, Perrone A, Gennari C, Orlandini G, Bianciardi L, Giannace R, et al. Food allergy and *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31:186-191.
51. Queiroz DM, Mendes EN, Rocha GA, Moura SB, Resende LM, Cunha-Melo JR, et al. Histamine content of the oxyntic mucosa from duodenal ulcer patients: effect of *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1228-1232.
52. Lutton DA, Bamford DA, O'Loughlin B, Ennis M. Modulatory action of *Helicobacter pylori* on histamine release from mast cells and basophils in vitro. *J Med Microbiol* 1995; 42:393.
53. McGovern TW, Talley NJ, Kephart GM, Carpenter HA, Gleich GJ. Eosinophil infiltration and degranulation in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci* 1991; 36:435-440.
54. Farkas H, Gyeney L, Majthenyi P, Fust G, Varga L. Angioedema due to acquired C1-esterase inhibitor deficiency in a patient with *Helicobacter pylori* infection. *Z Gastroenterol* 1999; 37:513-518.
55. Rais M, Unzeitig J, Grant JA. Refractory exacerbations of hereditary angioedema with associated *Helicobacter pylori* infection. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:713-714.
56. Heng MC. Henoch-Schonlein purpura. *Br J Dermatol* 1985; 112:235-240.
57. Reinauer S, Megahed M, Goerz G, Ruzicka T, Borchard F, Susanto F, et al. Schonlein-Henoch purpura associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:876-879.
58. Cecchi R, Torelli E. Schonlein-Henoch purpura in association with duodenal ulcer and gastric *Helicobacter pylori* infection. *J Dermatol* 1998; 25:482-484.
59. Machet L, Vaillant L, Machet MC, Buchler M, Lorette G. Schonlein-Henoch purpura associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. *Dermatology* 1997; 194:86.
60. Mozrzymas R, d'Amore ES, Montini G, Guariso G. Schonlein-Henoch vasculitis and chronic *Helicobacter pylori* associated gastritis and duodenal ulcer: a case report. *Pediatr Med Chir* 1997; 19:467-468.
61. Herranz P, Capilla C, Lazaro TE, Casado M. Vasculitis leucocitoclástica asociada a infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Clin Esp* 1998; 198:779.
62. Figura N, Perrone A, Gennari C, Orlandini G, Giannace R, Lenzi C, et al. CagA-positive *Helicobacter pylori* infection may increase the risk of food allergy development. *J Physiol Pharmacol* 1999; 50:827-831.
63. Graham DY, Osato MS, Olson CA, Zhang J, Figura N. Effect of *H. pylori* infection and CagA status on leukocyte counts and liver function tests: extra-gastric manifestations of *H. pylori* infection. *Helicobacter* 1998; 3:174-178.
64. Segal ED, Lange C, Covacci A, Tompkins LS, Falkow S. Induction of host signal transduction pathways by *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:7595-7599.
65. Matysiak-Budnik T, Hashimoto K, Heyman M, Desjeux JF, Alain S, Mégraud F. *H. pylori* changes the permeability of epithelial barrier to macromolecules. *Gut* 1996; 36:A61 (Resumen).