

## Entendiendo la relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y enfermedades alérgicas en niños y adultos

Daniela Majerson G.<sup>(1)</sup>, Eduardo Talesnik G.<sup>(2)</sup> y Paul Harris D.<sup>(3)</sup>

### UNDERSTANDING THE RELATIONSHIP BETWEEN *Helicobacter pylori* INFECTION AND ALLERGIES IN CHILDREN AND ADULTS

*Helicobacter pylori's infection affects more than 50% of the world's population, inducing a histologic chronic gastritis, which can develop to a duodenal and gastric ulceration, as well as gastric cancer. Recent literature suggests a possible relationship between H. pylori and allergic diseases, which have also shown an increase in their incidence these last years. Considering that both diseases, H. pylori and allergies, have polarized and opposite immune responses, we wanted to examine the important aspects of this infection and it's immune response (Th1), which is ineffective in eradicating H. pylori, and is a characteristic element in the histologic chronic gastritis. We also wanted to review the immune response linked to skin, food and respiratory allergies (Th2) so we can understand the interaction between allergic diseases and H. pylori. Many of the studies conclude that the eradication of H. pylori would benefit the remission of chronic urticaria, asthma and food allergies among others. However, other studies mention the hygiene hypothesis where the eradication of microorganisms such as H. pylori, Toxoplasma gondii and hepatitis A virus could increase the incidence of allergic diseases due to a polarized response towards Th2. The lack of control groups and blind studies make difficult to establish a final conclusion.*

**Key words:** *Helicobacter pylori, allergy, T helper immune response.*

#### Infección por *Helicobacter pylori*

La bacteria *Helicobacter pylori* infecta por lo menos al 50% de la población mundial, aún cuando la mayoría de las veces las personas infectadas permanecen asintomáticas<sup>1,2</sup>. En niños, la infección por *H. pylori* está asociada a gastritis histológica, úlcera duodenal y en menor proporción a úlcera gástrica. En adultos,

esta infección también ha sido relacionada con cáncer gástrico y linfoma tipo MALT (Tejido Linfoide Asociado a Mucosas). Se postula que la gastritis crónica de larga duración podría conducir a la atrofia de la mucosa gástrica, una alteración histológica que se puede asociar a la aparición de cáncer gástrico. En el caso del linfoma tipo MALT, éste está asociado a la aparición de folículos linfoides en el

<sup>(1)</sup> Estudiante de Medicina, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>(2)</sup> Departamento de Pediatría, Sección de Inmunología-Reumatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>(3)</sup> Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Trabajo parcialmente apoyado por Fondecyt 1030401 y NIH DK-54495

Recibido: 14-12-2005

Aceptado con correcciones: 15-3-2006

contexto de una gastritis crónica. Si bien ambas condiciones (folículos linfoides y gastritis crónica) son frecuentes en niños, tanto el adenocarcinoma gástrico como el MALT son excepcionales en pediatría, ya que se requiere, entre otros factores, de exposición por tiempo prolongado a la bacteria para su desarrollo<sup>2,3</sup>. Los factores de riesgo para contraer la bacteria son múltiples, destacando aquellos asociados a condiciones socio-económicas desfavorables. Se cree que la ruta de transmisión es gástrica-oral, oral-oral y fecal-oral. En Chile, un estudio poblacional llevado a cabo en 1991 demostró que a los 5 años de edad, el 50% de las personas pertenecientes a grupos socioeconómicos bajos y 18% de las personas del grupo de niveles socioeconómicos más altos estaban infectadas. Entre los 25 y 35 años, la prevalencia de *H. pylori* fue de 70% en el nivel socioeconómico bajo y medio, y 40% en el más alto<sup>4</sup>. La primera encuesta nacional de salud de Chile (<http://epi.minsal.cl>), aplicada a una muestra representativa de la población > de 17 años, permitió explorar la epidemiología de *H. pylori* y determinar cifras de prevalencia de 73%<sup>5</sup>.

### ***Elementos inmunopatogénicos de la infección por H. pylori***

La respuesta inmune mediada por las heterogéneas células T helper (Th) CD4+ se polariza a células Th1 o Th2. Las células Th1 se caracterizan por la producción preferente de Interleuquina (IL)-2, interferon (IFN)- $\gamma$ , factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ . En tanto que es propio de las células Th2 la producción de IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 en ausencia de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . Existen evidencias que las células Th1 y Th2 derivan de la misma célula Th bajo la influencia de factores genéticos y ambientales<sup>6-8</sup> y modulado por diversos factores: ligazón del receptor de células T, moléculas coestimuladoras, número de células post-activación, y factores de transcripción (STAT4, T-bet, GATA-3 y STA6). La predominancia de un tipo de citoquina en el microambiente de la célula Th estimula ya sea la respuesta Th1 o Th2, así la presencia de IL-12 favorece la respuesta Th1 en tanto IL-4 induce una respuesta Th2<sup>7,9</sup>. Adicionalmente, las citoquinas

activadoras de cada respuesta tienden a inhibir a la opuesta: IL-4 inhibe la respuesta Th1, mientras que IFN- $\gamma$  inhibe la respuesta Th2<sup>10</sup>. En los últimos años se ha descrito una familia heterogénea de células denominadas Treg capaces de inhibir la respuesta inmune efectora. Citoquinas reconocidas como inhibitorias son: Transforming growth factor (TGF)- $\beta$  e IL-10<sup>11</sup>.

Múltiples estudios en modelos animales y algunos pocos estudios en humanos sugieren que la respuesta a una infección por *H. pylori* establecida es de tipo Th1. Esta respuesta aparentemente inefectiva para eliminar la infección, resultaría en un estado de inflamación crónica (gastritis) de baja magnitud, pero persistente, donde IL-10 y TGF- $\beta$ , que son citoquinas anti-inflamatorias y regulatorias, no inhibirían eficientemente la respuesta inflamatoria<sup>8</sup>.

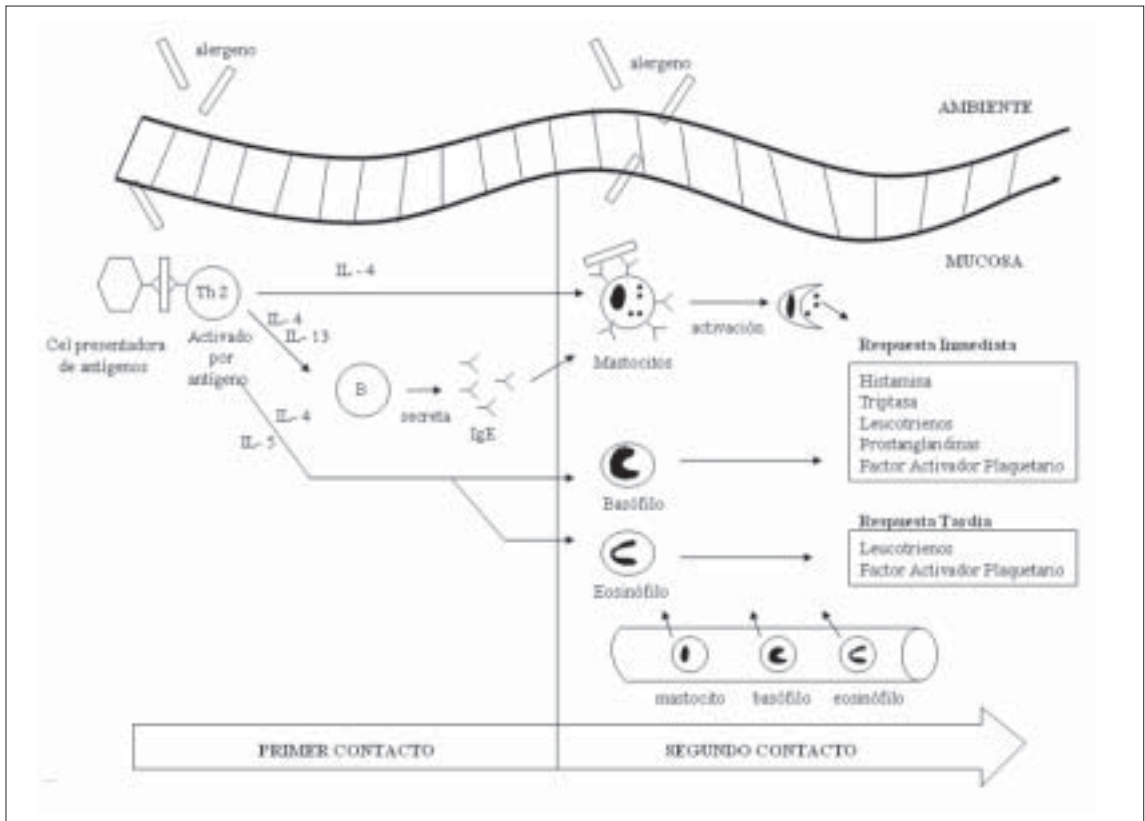
### **Aspectos generales de las alergias**

***Mecanismos patogénicos.*** El desarrollo de enfermedades alérgicas tales como asma bronquial, rinitis alérgica, alergia alimentaria y algunas formas de anafilaxis se caracterizan por la formación de IgE en respuesta a alérgenos procedentes del ambiente y su interacción con múltiples células, con un predominio de la respuesta inmune del tipo Th2<sup>6</sup>. Los alérgenos penetran por la piel, por la mucosa respiratoria o gastrointestinal y activan a células presentadoras de antígenos, las que estimulan a linfocitos Th2 a secretar citoquinas como IL-4, IL-5 e IL-13. Se estimula entonces la producción de IgE de tipo específica que se unen a receptores de alta afinidad de mastocitos y basófilos. Al exponerse nuevamente el paciente al mismo alérgeno, la producción de IgE es rápida y con mayor afinidad por el alérgeno y se produce la clásica reacción de hipersensibilidad inmediata, con la liberación de múltiples mediadores y respuestas fisiopatológicas conocidas. La respuesta tardía 2-4 horas después de la exposición se caracteriza por la acumulación de células inflamatorias; eosinófilos, neutrófilos y células Th2. Es importante la presencia de eosinófilos en enfermedades alérgicas, los cuales son reclutados hacia el lugar de inflamación a través de señales me-

diadas por IL-5, IL-3 y GM-CSF (factor estimulador de colonias para granulocitos y macrófagos) (Figura 1)<sup>6</sup>.

**Teoría de la higiene y aumento de la incidencia de alergias.** Este fenómeno, observado de preferencia en occidente, ha sido atribuido a la privación del sistema inmune por antígenos microbianos que estimulan una respuesta tipo Th1, con lo cual se produce un desbalance a favor de una respuesta Th2, la denominada teoría de la higiene. Algunos factores involucrados incluyen la menor exposición a microorganismos, el menor número de hermanos, la limpieza del ambiente y el uso frecuente de antibióticos. Un estudio enfocado en infecciones gastrointestinales, sugiere que existe menor frecuencia de asma en el grupo

de pacientes con infecciones tales como *H. pylori*, *Toxoplasma gondii* y virus A de la hepatitis<sup>6</sup>. De hecho, se postula que las infecciones mencionadas se asocian a mayor producción de IL-12 e IFN- $\gamma$ , que no sólo promueve un desbalance a favor de una respuesta tipo Th1, sino que también suprime la respuesta Th2<sup>9,12</sup>. Otra explicación, sin embargo, ha planteado que otras células, originadas en el timo estarían involucradas en el aumento de la prevalencia de alergias: los linfocitos T reguladores (Treg). Esta familia de células es capaz de suprimir la respuesta inmune efectora. La exposición reducida a agentes microbianos estaría disminuyendo la actividad de las Treg y por ende la supresión de las respuestas de tipo Th1, sin embargo, los mecanismos de esta nueva hipótesis aún son controversiales<sup>12</sup>.



**Figura 1.** Mecanismos de alergia. En el primer contacto los alérgenos penetran la barrera epitelial y mediante la activación de células presentadoras de antígeno y linfocitos Th2 se produce secreción de citoquinas que resulta en la producción de IgE. En el segundo contacto se activan mastocitos, basófilos y eosinófilos produciendo una respuesta inmediata y otra tardía. IL, interleuquina; IgE, inmunoglobulina E; Th2, linfocito T helper tipo 2; B, linfocito B.

Dentro de esta misma línea, otro estudio realizado por Jarvis y cols examinó la asociación entre las infecciones por virus A de la Hepatitis y *H. pylori*, con la presencia de síntomas de asma, rinitis alérgica y presencia de IgE total y específica a 5 alérgenos comunes (polvo, gato, pasto, *Cladosporium* y abedul) en individuos sanos. No se encontró asociación entre la infección previa por virus hepatitis A o *H. pylori* con asma o rinitis alérgica, ni tampoco sensibilización con estos alérgenos comunes excepto la observación de una menor prevalencia de alergia a pasto en pacientes con anticuerpos anti- *H. pylori*<sup>13</sup>.

Un estudio epidemiológico realizado por Kosunen y cols determinó la prevalencia de IgE específicas para alérgenos tales como polen, epitelio de gato y perro entre otros. Se estudiaron 2 grupos de sujetos entre 15 a 54 años de edad que vivían en Finlandia. En el primero, las muestras fueron tomadas en 1973, mientras que al segundo grupo le fueron tomadas en 1994. Se les realizó un estudio serológico para IgE específicas, así como también para IgG anti-*H. pylori*. La prevalencia de IgE específicas positivas subió de 11% en 1973 hasta 38% en 1994, demostrando un aumento en la sensibilidad mediada por IgE, especialmente en el grupo de menor edad (15 a 24 años). Por otro lado, la prevalencia encontrada para IgG anti-*H. pylori* fue mayor en 1973 que en 1994, mostrando una clara disminución de la infección causada por la bacteria. Los niveles altos de IgE fueron más frecuentes en pacientes sin anticuerpos para *H. pylori*, sugiriendo que la infección por *H. pylori* podría contrarrestar la sensibilización de tipo IgE lo cual explicaría el aumento de las enfermedades alérgicas en estas últimas décadas<sup>14</sup>. Otro estudio realizado por McCune y cols describe una asociación inversa entre la prevalencia de *H. pylori* y enfermedades alérgicas tales como asma, eczema y rinitis alérgica<sup>15</sup>. Esto podría tener una gran relevancia en la clínica ya que cuestiona la erradicación de la bacteria en algunos casos por su posible rol protector en el desarrollo de las alergias<sup>16</sup>. Sin embargo, no sólo la infección *H. pylori* ha disminuido en este último tiempo, sino también otras enfermedades infecciosas, lo cual sugiere una suma-

toria de varios factores. Linneberg y cols encontraron que la seropositividad para virus de hepatitis A, *H. pylori* y *Toxoplasma gondii* estaba relacionada con una menor prevalencia de alergia, mientras que la seropositividad para *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni* y *Yersinia enterocolica* se asociaba a una mayor prevalencia de alergia, lo cual sugeriría que diferentes microorganismos tendrían distintos mecanismos en relación a las alergias<sup>17</sup>. Independiente de las razones, existe evidencia epidemiológica suficiente que apoya un aumento en la incidencia de enfermedades alérgicas tanto en Europa<sup>18</sup> como en Norteamérica<sup>19</sup>.

**Enfermedades alérgicas.** Las enfermedades alérgicas mediadas por IgE más comunes pueden ser agrupadas de acuerdo al órgano o tejido afectado, siendo las más frecuentes las que afectan las vías respiratorias, el tubo digestivo y la piel<sup>3,6,20</sup>. En las siguientes secciones se analizarán las enfermedades alérgicas más prevalentes y su eventual relación con *H. pylori*.

### **Relación entre *H. pylori* y enfermedades dermatológicas**

La urticaria crónica, dermatitis caracterizada por edema de la dermis superficial, se manifiesta por pseudopápulas o habones, pruriginosas de distintas formas y tamaños en cualquier ubicación, algunas confluentes que aparecen y desaparecen, y duran más de 6 semanas. Ésta se asocia a mastocitos, principales productores y secretores de mediadores químicos tales como histamina, prostaglandinas y leucotrienos, los cuales producen vasodilatación, aumentan la permeabilidad vascular y la contracción muscular y promueven la inflamación local. Existen diferentes gatillantes, destacando alimentos, fármacos y factores físicos, pero también se puede asociar a autoinmunidad o en 25-45% de los casos a forma idiopática<sup>21</sup>.

En un estudio abierto y no controlado por Wedi y cols, se analizaron 100 pacientes con urticaria crónica. De ellos, 26 adultos con urticaria crónica y gastritis histológica asociada a *H. pylori* recibieron terapia de erradicación de *H. pylori*, mientras mantenían su trata-

miento dermatológico, reportando desaparición de la urticaria en 67% y mejoría en 24% de los pacientes. La ausencia de randomización y de un grupo control con urticaria y serología positiva para *H. pylori* (pero sin endoscopia) dificultan la interpretación de los resultados<sup>22</sup>.

Di Campli y cols estudiaron 42 pacientes adultos con urticaria crónica idiopática a los que se practicó la prueba de urea en aire espirado para detectar *H. pylori*. Los 23 pacientes con test espiratorio positivo fueron tratados (amoxicilina, claritromicina y lansoprazol) y se controló la erradicación con igual prueba. No se observaron diferencias en las molestias producidas por la urticaria entre pacientes infectados y no infectados. De los 18 pacientes que completaron el tratamiento, 16 se logró erradicación la bacteria y en todos ellos disminuyeron los síntomas de urticaria. Sin embargo, en los que no observaron remisión de la bacteria los síntomas persistieron. El grupo control compuesto por 19 pacientes sin *H. pylori*, no presentaron una mejoría en sus síntomas. Los autores sugieren que *H. pylori* estimularía la respuesta inmune con producción de citoquinas inflamatorias, lo cual se podría relacionar con la urticaria crónica. Una limitante en este estudio fue que a pesar de utilizar un grupo control (pacientes no infectados por *H. pylori*), sólo se administró antibióticos al grupo *H. pylori* positivo, por lo que los síntomas de la urticaria podrían haber disminuido por el uso de antibióticos y no por la erradicación de la bacteria<sup>23</sup>.

Siguiendo en la misma línea, Moreira y cols evaluaron la prevalencia de la bacteria en pacientes con urticaria crónica idiopática, así como también la efectividad de la erradicación de *H. pylori* en su evolución. Se tomaron 21 pacientes con urticaria crónica idiopática, donde los infectados por *H. pylori* diagnosticados por test de urea espirado fueron tratados con antibióticos durante 7 días. Luego de un mes, se controló la erradicación de la bacteria. Se destaca la prevalencia de *H. pylori* (71,4%) entre los pacientes con urticaria con una tasa de erradicación de 80%. En 3 pacientes se observó una mejoría de la urticaria tras la erradicación de la bacteria, siendo importante destacar que estos pacientes tenían mayores títu-

los de urea espirada. No se encontró una asociación etiológica entre *H. pylori* y urticaria crónica, pero la falta de un grupo control (pacientes no infectados que también siguieran el tratamiento) o el uso de placebo, aleatoriedad y ciego dificultan el análisis completo de los resultados obtenidos<sup>24</sup>.

Valsecchi y cols también evaluó los efectos de la erradicación de *H. pylori* en urticaria crónica. Se tomaron 125 pacientes con urticaria crónica a los cuales se les realizó test de urea en aire espirado y anticuerpos IgG anti-*H. pylori*. A los pacientes con ambos tests positivo se les realizó endoscopia. De todos los pacientes infectados, 31 fueron tratados con antibióticos para erradicar la bacteria y 34 fueron observados sin tratamiento para ver la evolución de su urticaria. El grupo control fue constituido por 25 pacientes con urticaria crónica sin infección por *H. pylori* (test de urea espirado y serología negativa), los cuales también fueron tratados con terapia de erradicación. Adicionalmente se estudió la presencia de anticuerpos IgG anti-*H. pylori* en población sana como modelo de prevalencia de la bacteria en población general. Los resultados mostraron remisión completa de la urticaria crónica en 3 pacientes del grupo *H. pylori* positivo con tratamiento, 1 remisión en el grupo de pacientes *H. pylori* positivos sin tratamiento y también 1 paciente en el grupo no infectado con tratamiento. La prevalencia de *H. pylori* en pacientes con urticaria (62%) fue mayor a la de la población general (43%). Los resultados sugieren que existe una relación entre la infección por *H. pylori* y la urticaria crónica, sin embargo, la erradicación de la bacteria no parece influenciar la remisión de la enfermedad<sup>25</sup>.

La evidencia clínica parcial sugiriendo una asociación entre *H. pylori* y urticaria ha llevado a evaluar en estudios *in vitro* algunos potenciales mecanismos fisiopatológicos. En este contexto, Hidvegi y cols estudiaron la hipótesis de *H. pylori* como un factor etiológico o gatillante en la patogénesis de urticaria crónica. Se estimularon células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de adultos con urticaria crónica e individuos sanos (control) con mitógenos (PHA y PWM) y antígenos de *H.*

*pylori* inactivados por el calor. Se estudiaron 24 pacientes con urticaria crónica de los cuales 13 eran *H. pylori* seropositivos y 11 seronegativos. El grupo control constaba de 9 pacientes *H. pylori* seropositivos y 9 seronegativos. Los antígenos de *H. pylori* inactivos provocaron proliferación de PBMC de pacientes con urticaria crónica, pero no en aquellos de los controles sanos. Entre los pacientes con urticaria crónica, los seropositivos para *H. pylori* tuvieron una respuesta proliferativa mayor comparado con los seronegativos. No hubo una respuesta proliferativa significativa entre aquellos sin urticaria crónica, seropositivos o seronegativos. En este experimento se observó que antígenos de *H. pylori* no activaban linfocitos en personas sanas, sin importar la presencia de la bacteria. Por el contrario, pacientes con urticaria crónica, y sobretodo pacientes seropositivos para *H. pylori* presentaban una respuesta significativa. Se postuló que esta respuesta era por la reactividad aumentada de los linfocitos en personas con urticaria crónica y que por lo tanto, *H. pylori* sería un gatillante en la patogénesis de urticaria crónica aumentando la hiperactividad inmunológica en estos pacientes. Los autores sugieren que la infección por *H. pylori* no es causa primaria de urticaria crónica, pero podría ser un factor gatillante en esta enfermedad y en este contexto, la erradicación de *H. pylori* podría tener beneficios para el manejo de urticaria crónica<sup>26</sup>.

Por último, Federman y cols realizaron una revisión sobre la eficacia de la terapia antibiótica para *H. pylori* en pacientes con urticaria crónica idiopática. Se incluyeron 10 estudios y se exigía como requisitos de inclusión: duración de la urticaria mayor a 6 meses; debía excluirse urticarias por razones conocidas; el diagnóstico de infección por *H. pylori* debía ser mediante serología, urea en aire espirado o endoscopia; y la terapia de erradicación para la bacteria debía ser aceptable. Se compararon los pacientes en remisión de urticaria crónica entre el grupo en que se erradicó *H. pylori* y el grupo sin erradicación de la bacteria (incluyendo en este grupo pacientes infectados con *H. pylori* que recibieron placebo). En los resultados se observó que la remisión de urti-

caria en pacientes con erradicación de *H. pylori* (30,9%) era mayor que en el grupo sin erradicación (21,7%) mientras que la remisión de la urticaria en pacientes sin infección por *H. pylori* era de 13,5%. Combinando los datos de los 10 estudios, la erradicación de *H. pylori* está asociada significativamente a la remisión de la urticaria<sup>27</sup>. Sin embargo, debido a la falta de heterogeneidad en la selección de los estudios y su bajo número es difícil poder llegar a una conclusión. La urticaria crónica también se ha asociado a autoinmunidad, sugiriendo la presencia, al menos en parte, de elementos de respuestas tipo Th1 en estos pacientes, lo que contribuiría a explicar los resultados variados obtenidos en los diferentes estudios.

### **Relación entre *H. pylori* y enfermedades respiratorias**

---

La relación entre *H. pylori* y enfermedades alérgicas que afectan las vías aéreas ha sido pobremente evaluada en la literatura. Tsang y cols realizaron un estudio prospectivo para evaluar la prevalencia de *H. pylori* en pacientes asmáticos. Los resultados obtenidos mediante IgG anti-*H. pylori* no reflejaron una diferencia significativa en la prevalencia de la infección entre los pacientes asmáticos (47,3%) y el grupo control (38,1%) Adicionalmente, los niveles séricos de IgG anti-*H. pylori* no se correlacionaron con pruebas de función pulmonar o duración del asma. En conjunto, estos datos no sugieren una asociación entre infección por *H. pylori* y asma en esta población de adultos<sup>28</sup>.

### **Relación entre *H. pylori* y alergia alimentaria**

---

Las enfermedades alérgicas pueden afectar al tracto digestivo, lo cual es muy relevante debido a que es ahí donde habita la bacteria. En este tipo de alergias, las personas genéticamente predisuestas, frente al contacto con antígenos alimentarios producen IgE y su principal tratamiento es evitar dichos antígenos.

La posible relación que hay entre *H. pylori* y alergias alimentarias se basa en el daño que produce la bacteria en la barrera gástrica a través de varios mecanismos, entre los cuales se destacan actividad enzimática, producción de amonio y producción de lipopolisacáridos, además de la respuesta tipo Th1 ineficaz para erradicar la bacteria. Todos estos factores favorecerían una mayor absorción de potenciales antígenos por parte de la mucosa gástrica. Otro punto importante es la capacidad *in vitro* de *H. pylori* en permitir el paso de antígenos intactos a través del epitelio<sup>29</sup>. No obstante, no se conoce el rol potencial de antígenos absorbidos a nivel gástrico en el desarrollo de enfermedades clínicas.

En un estudio prospectivo llevado a cabo por Corrado y cols se evaluó la prevalencia de *H. pylori* en 30 niños con alergia alimentaria comparándola con la prevalencia de esta bacteria en 30 niños con asma y 30 niños con enfermedades inflamatorias intestinales (EII), mediante la determinación de niveles de IgG. La prevalencia más alta de anticuerpos se presentó en pacientes con alergias alimentarias (37%) y luego los pacientes con asma (10%). Todos los pacientes con EII fueron negativos para IgG anti-*H-pylori* sugiriendo que la infección causada por *H. pylori* no se relaciona con otras respuestas que no sean las alergias alimentarias. La ausencia de un grupo control (sin enfermedad) no permite conocer la frecuencia de infección en dicha población<sup>30</sup>.

En el año 2000, Bartuzi y cols llevaron a cabo un estudio endoscópico prospectivo, en un grupo de 110 pacientes atópicos de 16 a 60 años de edad y un grupo control (sin atopía) constituido por 40 sujetos de 18 a 56 años de edad. Los análisis histológicos confirmaron la inflamación crónica en todos los pacientes atópicos los cuales tenían afectada la zona del cuerpo (63,6%) o la zona del antro (98,2%), mientras que en el grupo control la inflamación se presentó de forma menos intensa en ambas localizaciones. La presencia de *H. pylori* en los pacientes atópicos fue confirmada en un 68,6% de la mucosa del cuerpo y un 65,7% del antro, mientras que en el grupo control se confirmó un 97,5% de infección. Se encontró una diferencia significativa en la in-

tensidad de la gastritis en pacientes con alergia alimentaria adicionalmente infectados por *H. pylori*, comparado con los pacientes atópicos no infectados, sugiriendo que ambos factores se potencian causando una gastritis más intensa y sugiriendo una relación sinérgica entre *H. pylori* y alergia alimentaria<sup>31</sup>.

Otro estudio realizado por Figura y cols evaluó si la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con alergia alimentaria sintomática con IgE serológica para alérgenos alimentarios era mayor que en controles. Se tomaron 38 pacientes con alergia alimentaria y serología para IgE positiva y 53 personas sin alergia ni serología positiva (grupo control). Se estudió la infección por *H. pylori* y respuesta inmune a CagA (marcador de virulencia de *H. pylori*). La prevalencia de infección por *H. pylori* entre pacientes con alergia alimentaria (42,1%) y controles (47,1%) fue similar, sin embargo, los anticuerpos anti-CagA tuvieron diferencias significativas; 62,5% de los pacientes con alergia alimentaria *versus* 28% del grupo control. El promedio del nivel de IgE fue mayor en los infectados por cepas CagA positivas. Por esto se planteó que la cepa de *H. pylori* CagA positivo podría alterar más la permeabilidad epitelial aumentando el paso de alérgenos lo cual podría estimular la respuesta IgE, incrementando el riesgo de alergias alimentarias<sup>32</sup>.

## Conclusiones

La relación entre *H. pylori* y las alergias sigue intrigando a la comunidad científica, con gran variabilidad en los resultados observados en diferentes estudios tanto *in vivo* como *in vitro*. Los estudios iniciales plantearon que la bacteria podría ser una causa de las reacciones alérgicas, sin embargo, no están claros los mecanismos patogénicos que podrían desencadenar esta compleja relación. La falta de grupo control o protocolos ciegos dificulta la interpretación de dichos resultados. Adicionalmente la falta de información que se tiene de la prevalencia de *H. pylori* en muchos de las zonas donde se han efectuado los estudios no permite diferenciar a las cohortes de estudio con grupos de control sanos.

Por otro lado, la teoría de la higiene sugiere que la infección por *H. pylori* estaría promoviendo una respuesta Th1, y por ende, contrarrestando una respuesta Th2, propia de los pacientes alérgicos. Esta hipótesis sugiere que la bacteria podría disminuir las manifestaciones clásicas de pacientes alérgicos o que la presencia de alergia disminuiría el riesgo de úlceras en pacientes infectados con la bacteria. La verdadera relación entre la bacteria de las úlceras y las alergias tiene mucha importancia, y motiva a seguir estudiando con el objeto que en el futuro se tomen decisiones informadas respecto a los aspectos positivos y negativos de la erradicación de *H. pylori*.

## Resumen

La infección por *Helicobacter pylori* afecta a más del 50% de la población mundial, asociándose a gastritis histológica, úlcera duodenal y gástrica, así como también a cáncer gástrico. Abundante literatura reciente sugiere una relación entre *H. pylori* y las enfermedades alérgicas, las cuales han presentado un sostenido aumento en su incidencia en los últimos años. Considerando que ambas enfermedades (*H. pylori* y alergias), presentan respuestas Th polarizadas y opuestas, se revisan los aspectos claves de esta infección y su respuesta inmune polarizada a Th1, la cual, siendo inefectiva para erradicar *H. pylori*, es el elemento característico subyacente de la gastritis crónica histológica. Junto con esto se analiza la respuesta inmune de tipo Th2 sistémica asociada a alergias cutáneas, respiratorias y alimentarias, para así comprender mejor su posible interacción. Algunos estudios plantean que la erradicación de *H. pylori* beneficiaría la remisión de enfermedades tales como urticaria crónica, asma y alergias alimentarias entre otras. Por el contrario, una fuerte línea de investigación se apoyan en la teoría de higiene y plantean que la erradicación de microorganismos como *H. pylori*, *Toxoplasma gondii* y virus de hepatitis A aumentaría la incidencia de alergias por un desbalance hacia Th2. En la mayoría de los estudios, la falta de grupo control o protocolos ciegos dificultan la posibilidad de llegar a una conclusión.

**Palabras claves:** *Helicobacter pylori*, alergias, respuesta inmune celular T.

## Bibliografía

- 1.- Gold B, Colletti R, Abbot M, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31: 490-7.
- 2.- Torres J, Pérez-Pérez G, Goodman K, et al. A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children. Arch Med Research 2000; 31: 431-69.
- 3.- Harris P, Godoy A, Guiraldes E. Dolor abdominal, dispepsia y gastritis en pediatría. Rol de *Helicobacter pylori*. Rev Chil Pediatr 2001; 72: 81-91.
- 4.- Hopkins R, Vial P, Ferreccio C, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Chile: vegetables may serve as one route of transmission. J Infect Dis 1993; 168: 222-6.
- 5.- Rollan A, Ferreccio C, Harris P, et al. Early *Helicobacter pylori* infection is related to gastric cancer risk in Chile, a high-risk area: A population-based study. Can J Gastroenterol 2005; 19 (s): 4b.
- 6.- Kay A. Allergy and allergic diseases, first of two parts. N Engl J Med 2001; 344: 30-7.
- 7.- Abbas A, Murphy K, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. Nature 1996; 383: 787-93.
- 8.- Bamford K, Hunt R, Muller M, et al. Gastric T cells and *H. pylori*: regulation of pathogenesis and prevention. En The Immunobiology of *H. pylori*. Ed. Ernst P, Michetti P, Smith P. Lippincott-Raven 1997; 17: 227-35.
- 9.- Arenillas S, Godoy A, Einisman H, et al. Regulación de la respuesta inmune frente a la infección por *Helicobacter pylori*. Rev Chil Pediatr 2002; 73: 108-15.
- 10.- Kidd P. Th1/Th2 Balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. Altern Med Rev 2003; 8: 233-46.
- 11.- Bluestone J, Abbas A. Natural versus adaptive regulatory T cells. Nat Rev Immunol 2003; 3: 253-7.
- 12.- Romagnani S. Immunologic influences on allergy and the Th1/Th2 balance. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 395-400.
- 13.- Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Burney P. The association of hepatitis A and *Helicobacter pylori* with sensitization to common allergens, asthma and hay fever in a population of young British adults. Allergy 2004; 59: 1063-7.
- 14.- Kosunen T, Hook-Nikanne J, Salomaa A, et al. Increase of allergen-specific immunoglobulin E antibodies from 1973 to 1994 in a Finnish population and a possible relationship to *Helicobacter pylori* infections. Clin Exp Allergy 2002; 32: 373-8.
- 15.- McCune A, Lane A, Murray L, et al. Reduced risk of atopic disorders in adults with *Helicobacter pylori* infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 637-40.
- 16.- Cremonini F, Gasbarrini A. Atopy, *Helicobacter*



- pylori* and the hygiene hypothesis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 635-6.
- 17.- Linneberg A, Ostergaard C, Tvede M, et al. IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: the Copenhagen Allergy Study. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 847-53.
  - 18.- Matricardi P M, Rosmini F, Riondino S, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses, in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. Br Med J 2000; 320: 412-7.
  - 19.- Matricardi P, Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. J Allergy Clin Immunol 2002; 110: 381-7.
  - 20.- Kay A B. Allergy and allergic diseases, second of two parts. N Engl J Med 2001; 344: 109-13.
  - 21.- Greaves M. Chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 664-72.
  - 22.- Wedi B, Wagner S, Werfel T, Manns M, Kapp A. Prevalence of *Helicobacter pylori*- associated gastritis in chronic urticaria. Int Arch Allergy Immunol 1998; 116: 288-94.
  - 23.- Di Campli C, Gasbarrini A, Nucera E, et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. Dig Dis Sci 1998; 43: 1226-9.
  - 24.- Moreira A, Rodríguez J, Delgado L, et al. Is *Helicobacter pylori* infection associated with chronic idiopathic urticaria?. Allergol Immunopathol 2003; 31: 209-14.
  - 25.- Valsecchi R, Pigatto P. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. Acta Derm Venereol 1998; 78: 440-2.
  - 26.- Hidvégi B, González-Cabello R, Temesvári E, et al. The effect of heat-activated *Helicobacter pylori* on the blastogenic response of peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic urticaria. Int Arch Allergy Immunol 2001; 126: 167-72.
  - 27.- Federman D, Kirsner R, Moriarty J, et al. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 861-4.
  - 28.- Tsang K, Lam W, Chan K, et al. *Helicobacter pylori* sero-prevalence in asthma. Respir Med 2000; 94: 756-9.
  - 29.- Matysiak-Budnik T, Heyman M. Food allergy and *Helicobacter pylori*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 34: 5-12.
  - 30.- Corrado G, Luzzi I, Lucarelli S, et al. Positive association between *Helicobacter pylori* infection and food allergy in children. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 1135-9.
  - 31.- Bartuzi Z, Korenkiewicz J, Romanski B. Correlation between *Helicobacter pylori* infection and food allergy in chronic gastritis. Med Sci Monit 2000; 6: 530-8.
  - 32.- Figura N, Perrone A, Gennari C, et al. Food allergy and *Helicobacter pylori* infection. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31: 186-91.

---

Correspondencia a:

Dr. Paul Harris D.

Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universidad Católica,

Marcoleta 391, 3er piso, of. n° 3, Centro de Investigaciones Médicas, Santiago, Chile.

E-mail: pharris@med.puc.cl