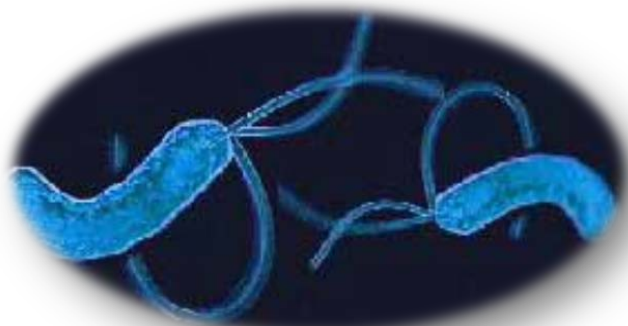


INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL “PEDRO KOURI”

DEPARTAMENTO DE BACTERIOLOGÍA-MICOLOGÍA



TITULO: Infección por *Helicobacter pylori* y parásitos intestinales en pacientes con urticaria crónica espontánea, Hospital Clínico-Quirúrgico Manuel Fajardo, abril-septiembre 2018



**Trabajo para optar por el título de
Médico Especialista de Primer Grado en Microbiología**

AUTORA: Dra. Yeny Estevez Sánchez

TUTOR: Prof. Rafael Llanes Caballero, MsC

ASESORA: Dra. Selmary Hernández del Pino

Prof. Rosabel Falcón Márquez, DrC

La Habana, 2018

DEDICATORIA

Dedico este presente trabajo a Dios y con mucho amor a mis adorables padres ya que sin ellos no hubiera sido posible la culminación de mis estudios, además mi dedicación a mis queridos abuelos que con sus consejos y apoyo han ayudado a la culminación de mis propósitos.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, abuelos y mi novio, que me han brindado apoyo emocional y me han motivado constantemente para que me sienta realizada profesionalmente.

A la Revolución, que como mujer que integra esta sociedad, me permite alcanzar un nivel superior profesionalmente.

A mis profesores por su empeño y paciencia para que seamos mejores profesionales.

A mis compañeros de curso en especial a Yuly que con su apoyo constante y motivación hicieron posible culminar la Especialidad.

Agradezco en general a todas las personas de perfil científico que con su consagración y entrega me han apoyado para lograr la terminación de mi tesis. No hay palabras que abarquen la dimensión y esfuerzos que han permitido en sus formas diversas, lo que considero un nuevo logro de la salud, en aras de un mundo mejor.

En especial:

- Tutor: Prof. Rafael Llanes Caballero por las orientaciones científicas realizadas y su apoyo.
- A mis Asesoras: Dra. Selmary Hernández del Pino Especialista en Dermatología, por su colaboración y ayuda con los pacientes y en especial a la profesora Rosabel Falcón, por el aporte de insumos para la toma de muestra y su apoyo y dedicación en la realización del estudio.
- A la Dra. Magaly Cuza Cáceres, Especialista en Alergia por su participación y la remisión de pacientes para el estudio.
- A los compañeros del servicio de Dermatología del hospital Manuel Fajardo y en especial a la Dra: Olaine Gray Lobios por permitirme realizar la tesis en dicho servicio y por su colaboración y apoyo.
- A los compañeros del laboratorio de microbiología del hospital Manuel Fajardo que me ayudaron en el procesamiento de las muestras del estudio microbiológico.

A todos los que de una forma u otra han contribuido con la culminación de esta tesis.

Contenido

I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	6
II.1 Historia de la Urticaria.....	6
II.2 Epidemiología.....	6
II.3 Etiología.....	7
II.3.1 Urticaria y agentes infecciosos.....	9
II.4 Fisiopatología	11
II.5 Clasificaciones de la urticaria	12
II. 6 Manifestaciones clínicas.....	14
II.7 Diagnóstico	15
II.7.1 Examen físico del paciente	16
II.7.2 Pruebas complementarias	16
II.7.2.1 Pruebas para diagnosticar <i>Helicobacter pylori</i>	17
II.7.2.2 Pruebas diagnósticas de parásitos intestinales	19
III.8 Tratamiento.....	19
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	22
III.1. Diseño de la investigación.....	22
III.2. Pacientes	22
III.2.1 Universo de estudio	22
III.2.2 Muestra y criterios de selección.....	22
III.3 Pruebas de laboratorio.....	24
III.3.1 Estudios microbiológicos.....	24
III.3.2 Pruebas de laboratorio clínico	25
III.3.3 Estudios imagenológicos.....	25
III.3.4 Diagnóstico de <i>H. pylori</i> y parásitos intestinales	25
III.3.4.1 Detección de anticuerpos específicos IgG anti- <i>H. pylori</i>	25
III.3.4.2 Detección de antígenos de <i>H. pylori</i> en heces.....	26
III.3.4.3 Examen parasitológico directo con eosina y lugol	27

III.3.4.3 Examen parasitológico por concentración de formol-éter/etil acetato de Ritchie.....	28
III.3.4.4 Examen parasitológico de Copa cónica	28
III.3.4.5 Detección de antígeno de <i>Giardia lamblia</i> en heces	29
III.4 Definición de caso	29
III.5 Análisis de la información clínica y epidemiológica de los pacientes con UCE	30
III.6 Consideraciones éticas.....	32
III.7 Análisis estadístico	32
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	34
IV.1 Descripción de las variables sociodemográficas en pacientes con UCE.....	34
IV.2 Frecuencia de <i>Helicobacter pylori</i> y parásitos intestinales en pacientes con urticaria crónica espontánea.....	38
IV.3 Papel de <i>H. pylori</i> y protozoos intestinales en pacientes con urticaria crónica espontánea grave.....	44
IV.4 Características epidemiológicas relacionadas con la infección por <i>H. pylori</i> y parásitos en pacientes con urticaria crónica espontánea.	45
V. CONCLUSIONES.....	49
VI. RECOMENDACIONES	51
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53

La urticaria crónica espontánea (UCE), representa un problema de salud en Cuba y el mundo, producido por múltiples causas, siendo controvertido el papel patogénico de *Helicobacter pylori* y los parásitos intestinales. Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal entre 1 de abril y 30 de septiembre del 2018 en el hospital Manuel Fajardo, La Habana. El universo lo conformaron 37 pacientes con UCE que acudieron a dos servicios del hospital y la muestra fue de 32 pacientes. Se realizaron exámenes microbiológicos, de laboratorio clínico e imagenológicos para descartar causas infecciosas y no infecciosas de urticaria. Se realizaron 2 pruebas de ELISA comerciales para detectar anticuerpos séricos y antígenos fecales de *H. pylori* y cinco pruebas diagnósticas de parásitos intestinales. Se describieron las variables demográficas en los pacientes y se relacionaron las variables clínico-epidemiológicas con las infecciones investigadas. Predominaron las mujeres blancas, de 51 a 60 años de edad, amas de casa y con elevado nivel educacional y los casos graves de UCE más angioedema en el 50% de los pacientes. La proporción de la infección por *H. pylori*, protozoos intestinales y poliparasitismo fue de 65,6%, 34,4% y 21,9%, respectivamente, siendo los protozoos más frecuentes: *Blastocystis spp* (7/11), *Endolimax nana* (6/11), *Entamoeba histolytica/dispar* (3/11) y *Giardia lamblia* (2/11; 18,2%). Se observó co-infección *H. pylori*/protozoos en el 18,8% de los casos. Los pacientes fumadores y consumidores de café presentaron una mayor frecuencia de infecciones por protozoos intestinales. Estos resultados reflejan las características socioeconómicas de la población atendida en este hospital.

I. INTRODUCCIÓN

La urticaria es una reacción vascular de la piel y las membranas mucosas que afecta hasta el 25% de la población en algún momento de su vida. Se caracteriza desde el punto de vista clínico por la aparición de áreas de edema (ronchas o habones) circunscritas, elevadas, eritematosas y generalmente pruriginosas. Según el tiempo de duración de las lesiones la urticaria se clasifica en aguda o crónica. En la primera las lesiones suelen aparecer en minutos, llegan a cubrir la mayor parte de la superficie corporal y esta fase dura menos de 6 semanas. En la urticaria crónica las ronchas son de menor cantidad y el cuadro tiene una duración de 6 o más semanas. El 50% de los pacientes con urticaria pueden desarrollar edema angioneurótico, que es una forma grave de la enfermedad, en la que las lesiones se extienden al tejido subcutáneo, con inflamación de los párpados, labios, lengua, laringe y genitales (Santiesteban, *et al*, 2009; Dionigi, *et al*, 2016). La urticaria crónica espontánea (UCE) representa el desarrollo de urticaria recurrente, angioedema o ambas formas clínicas por más de 6 semanas, debido a causas conocidas o desconocidas (Kolkhir *et al*, 2016).

La urticaria se produce por un incremento local de la permeabilidad de capilares y vénulas pequeñas desencadenado por la liberación de mediadores químicos como resultado de la degranulación de los mastocitos. Entre los factores desencadenantes de la enfermedad están la exposición a medicamentos, alimentos, agentes físicos y microorganismos (Dionigi, *et al*, 2016). La identificación y eliminación de la causa de urticaria representa la primera medida terapéutica, para lo cual es necesario realizar una evaluación exhaustiva del paciente; sin embargo, en muchas ocasiones resulta difícil determinar la etiología (Aguilar, 2010; Yilmaz, *et al*, 2016).

La urticaria crónica puede producirse por diferentes causas: físicas, autoinmunes, vasculíticas, pseudoalérgicas, infecciosas, o son de causa desconocida (idiopática). Estudios recientes han sugerido una relación estrecha de algunas enfermedades alérgicas, vasculares y dermatológicas como la rosácea, la enfermedad de Behcet, la enfermedad de Sjögren, la púrpura trombocitopénica inmune y la urticaria crónica, con diversas infecciones (Santiesteban, *et al*, 2009; Magen, *et al*, 2014; Yilmaz, *et al*, 2016). En el caso de la UCE las infecciones desencadenantes pueden ser los virus de Herpes simple, de inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B y C, bacterias como *Mycobacterium tuberculosis*, *Micoplasma pneumoniae*, estreptococos y *Helicobacter pylori*, y parásitos y protozoos intestinales como *Trichuris trichura*, *Strongyloides stercoralis*, *Giardia lamblia*, *Blastocystis spp*, entre otros (Criado, *et al*, 2015).

Desde el punto de vista patogénico, se ha descrito a *H. pylori*, como responsable del aumento en la permeabilidad vascular gástrica, lo que provoca en el individuo infectado la exposición a un mayor número de alérgenos alimentarios. Este microorganismo que afecta a más del 50% de la población mundial y ocasiona varias enfermedades gastroduodenales como la gastritis, úlcera péptica, cáncer gástrico y linfoma de estómago asociado a mucosa (Kolkhir, *et al*, 2016; Sadighha *et al*, 2009), induce la liberación de citoquinas pro-inflamatorias: IL-1, TNF- α , IL-8, factor de activación plaquetaria (PAF), leucotrienos B4 y C4, y la expresión de ciertos epítomos de adhesión a las células endoteliales. La ocurrencia de estos eventos activa una respuesta inmune sistémica, con aumento de la hipersensibilidad vascular dérmica inespecífica a diferentes alérgenos y la liberación de histamina (Sadighha *et al*, 2009). *H. pylori* estimula también la respuesta específica de anticuerpos IgE por reacción cruzada con las células parietales gástricas, lo que origina inflamación del tracto gastrointestinal (Hizal, *et al*, 2000; Magen, *et al*, 2012).

Los parásitos intestinales activan la respuesta de anticuerpos IgE, de los factores de la coagulación, el complemento y la producción de citoquinas Th2 por el hospedero, así como incrementan el número de eosinófilos. Este proceso desencadena la activación de mastocitos con la consiguiente liberación de histamina y otras sustancias vasoactivas y la producción de urticaria (Yilmaz, *et al*, 2016).

A pesar de los intentos por esclarecer la etiología de la UCE, continúa siendo controvertido el papel de *H. pylori* y los parásitos intestinales y su implicación directa en la enfermedad. Algunos autores, han demostrado una mayor exacerbación de los síntomas de urticaria en pacientes infectados por estos microorganismos, estableciéndose una relación directamente proporcional entre la presencia del germen y la severidad de la enfermedad (Dionigi, *et al*, 2016; Wedi *et al*, 2009). Asimismo, la erradicación de estas infecciones tiene un efecto positivo en la evolución de la UCE, con una proporción de casos que curan completa o parcialmente la enfermedad entre el 13-100% (Magen & Mishal, 2012).

Las infecciones gastrointestinales provocadas por *H. pylori* y parásitos intestinales son más comunes en los países en vías de desarrollo, debido a factores socio-económicos como el hacinamiento, la escasa disponibilidad de agua potable y el saneamiento deficiente. Muchos de los pacientes con urticaria pueden presentar además manifestaciones clínicas del aparato digestivo como epigastralgia, acidez, náuseas, vómitos y digestiones lentas, que en muchas ocasiones no la vinculan con la patología urticariana (Kolkhir, *et al*, 2016; Sadighha, *et al*, 2009).

El uso de técnicas de laboratorio que permiten un diagnóstico rápido y certero de *H. pylori* y los parásitos intestinales constituye una alternativa de utilidad en el manejo correcto de pacientes con UCE y la posibilidad de mejorar su calidad de vida (Santiesteban, *et al*, 2009; Dionigi, *et al*, 2016; Magen, *et al*, 2014). Sin embargo, no existen estudios en Cuba que aborden la relación entre urticaria y las co-infecciones producidas por *H. pylori* y parásitos intestinales, por lo que se propone el presente trabajo que tiene como objetivos:

I.1 OBJETIVOS

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes cubanos con urticaria crónica espontánea que acudieron a los servicios de Alergia y Dermatología del Hospital Clínico Quirúrgico Docente Manuel Fajardo.
2. Determinar la proporción de pacientes con urticaria crónica espontánea infectados por *Helicobacter pylori* y parásitos intestinales.
3. Caracterizar a los pacientes con urticaria crónica espontánea infectados por *H. pylori* y parásitos intestinales según variables clínico-epidemiológicas.

II. MARCO TEÓRICO

II.1 Historia de la Urticaria

La definición más antigua de la urticaria se encuentra en 'The yellow emperor's inner classic' de Huang Di Nei Jing (10 000 años a.C), donde se llamó a la urticaria fen yin zheng, que significa eritema oculto serpenteante y es la palabra con la que se conoce hoy en día a la urticaria en China. Inicialmente se pensó que se debía a la retención del líquido en la piel (Lennart, *et al*, 1999).

Hipócrates (460-377 a.C.), considerado el padre de la medicina, describe la presencia de lesiones urticantes que sobresalían en la piel, producidas por ortigas y mosquitos, a las que llamó cnidosis, de la raíz griega cnido que significa ortigas (Guillen, *et al*, 2007). Este autor también notifica estas lesiones en pacientes con trastornos gastrointestinales aunque en estos casos el prurito acompañante es menos intenso (Capparoni, *et al*, 2008). Por otro lado, Plinio el viejo (23-79 a.C.) introduce el nombre uredo, que significa quemazón en latín, para definir ciertas erupciones pruríticas de color rojo tenue. En el siglo X, Ali Ibu Al-Abba las llamó essera, que en lengua persa significa protuberancia, dicho término se usó durante varios siglos en el mundo árabe y europeo (Lennart, *et al*, 1999; Capparoni, *et al*, 2008).

II.2 Epidemiología

La urticaria constituye una de las veinte enfermedades cutáneas más frecuentes. Se estima que cerca del 12% al 22% de la población general en el mundo, ha sufrido de alguna forma de urticaria a lo largo de su vida (Maurer, *et al*, 2009; Valk, *et al*, 2002).

La prevalencia mundial de la enfermedad se estima entre un 0,6% y 0,11%, la cual varía entre los países; cerca del 3% de los pacientes que asisten a las consultas de medicina general padecen algún tipo de urticaria (Zuberbier, *et al*, 2009).

El 40% de los casos de urticaria crónica se acompañan de angioedema (Saini, *et al*, 2014). De acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de Alergia, el 20% de los pacientes con urticaria crónica es inducido por agentes químicos o físicos, mientras que el 80% corresponden a casos de UCE; en esta última, entre el 30-40% de los casos están relacionados con fenómenos autoinmunes y en el resto no está definida la causa (idiopática) (Sabroe, *et al*, 2014; Galassi, *et al*, 2003).

En países de clima templado la prevalencia de urticaria de origen físico, debido a las bajas temperaturas oscila entre un 5,2 y 33,8% (Kulthanan, *et al*, 2008). La urticaria afecta a individuos de cualquier edad, siendo las crónicas más comunes en las mujeres entre la tercera y la sexta década de vida, con un pico a los 40 años, probablemente debido a causas autoinmunes (Poulos, *et al*, 2007). Los casos de UCE tienden a fluctuar temporalmente y algunos pueden repetirse por un período de 5 a 20 años (Lizondo, *et al*, 2005).

II.3 Etiología

La etiología de la urticaria es difícil de enunciar ya que sus causas primarias se deben a una amplia variedad de factores (Ring, *et al*, 2012). Las causas más comunes son de naturaleza autoinmune, medicamentosa, eventos alérgicos secundarios a la ingestión de alimentos o contacto con el látex, así como distintas infecciones (Wedi, *et al*, 2004; Dionigi, *et al*, 2016).

Factores de tipo físicos como la presión, frío, agua, calor, agentes colinérgicos, vibración, o dermografismo son causas comunes de urticaria (Yosipovitch, *et al*, 2002). Los trastornos psicológicos emocionales pueden desencadenar episodios de urticaria en algunos pacientes (Pueyo, *et al*, 2010).

La alergia a los alimentos y medicamentos son factores etiológicos que producen urticaria. Entre los medicamentos, los más comúnmente relacionados son la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), las drogas opioides, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y el alcohol.

Entre los agentes infecciosos implicados como causa de urticaria se incluyen el virus de la hepatitis A y B, *estreptococos* beta hemolítico, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, virus del herpes simple, *Helicobacter pylori* y varias especies de parásitos y protozoos intestinales (Cherrez-Ojeda, *et al*, 2017).

Se han descrito casos de urticaria asociados a enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, dermatomiositis, crioglobulinemia y las enfermedades del tiroides como Graves-Basedow (Carrasco, 2009). Otras comorbilidades asociadas con la urticaria son las vasculitis, las neoplasias malignas, y los trastornos genéticos como el síndrome de Ascher, que se caracteriza por edemas recurrentes de labios y párpados así como atrofia y laxitud cutánea (Staubach, *et al*, 2012).

En la siguiente tabla II.1 se resumen los principales factores desencadenantes de la urticaria (Sedó-Mejía, *et al*, 2015)

Tabla II.1 Principales factores desencadenantes de la urticaria

AGENTES INFECCIOSOS	MEDICAMENTOS	ALIMENTOS	AGENTES FÍSICOS	OTROS
Adenovirus Citomegalovirus Enterovirus Hepatitis A, B, C Influenza A Virus de la varicela Epstein Barr Parvovirus B19 Rotavirus Virus sincitial respiratorio Herpes simple	Antibióticos principalmente betaláctamicos AINES Inhibidores de los canales de calcio Betabloqueadores Inhibidores de TNF Medios de contraste iodados, opiáceos Inhibidores de la bomba de protones Vacunas	Leche de vaca Huevo, mariscos, pescado Tomate, trigo Frutas: kiwi, pera, melocotón, manzana Levadura Nueces y semillas secas	Ejercicios Aumento de la temperatura corporal Calor, Frío, Presión/peso Luz UV Vibración Dermografismo	Autoinmunidad Alergia al Látex Veneno
<i>Streptococcus pyogenes</i> grupo A <i>Helicobacter pylori</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Anisakis simple <i>Blastocystis spp</i> <i>Endolimax nana</i>				

AINES. Antiinflamatorios no esteroideos; TNF: factor de necrosis tumoral; UV: ultravioleta;

II.3.1 Urticaria y agentes infecciosos

Muchas enfermedades de origen infeccioso: virales, bacterianas y parasitarias, cursan con manifestaciones cutáneas. Los exantemas maculopapulares y urticariales, reacciones cutáneas que con más frecuencia se asocian a cuadros infecciosos, son desencadenados fundamentalmente por virus, por lo que se plantea que éstos constituyen la principal causa de urticaria aguda en niños. Entre los virus que producen urticaria se señalan: Enterovirus, Parainfluenza 1, 2 y 3, Virus sincitial respiratorio, Adenovirus, Rinovirus, influenza A y B, Epstein-Barr, VIH, Parvovirus, Citomegalovirus, Herpes simple y los Virus de la hepatitis A, B y C (Torchia, *et al*, 2008).

Entre los agentes bacterianos, *H. pylori* ha sido reconocido como responsable del aumento en la permeabilidad vascular gástrica, lo que provoca en el individuo infectado la exposición a un mayor número de alérgenos alimentarios.

Esta bacteria que afecta a más del 50% de la población mundial y ocasiona varias enfermedades gastroduodenales como la gastritis, úlcera gastroduodenal, cáncer gástrico y linfoma de estómago asociado a mucosa (Kolkhir, *et al*, 2016; Sadighha *et al*, 2009), induce la liberación de las siguientes citoquinas pro-inflamatorias: IL-1, TNF- α , IL-8, factor de activación plaquetaria (PAF), leucotrienos B4 y C4, y la expresión de ciertos epítomos de adhesión a las células endoteliales. La ocurrencia de estos eventos activa una respuesta inmune sistémica, con aumento de la hipersensibilidad vascular dérmica inespecífica a diferentes alérgenos, la liberación de histamina y la respuesta específica de anticuerpos IgE (Sadighha, *et al*, 2009; Magen, *et al*, 2012).

La infestación por parásitos como *Enterovirus vermicularis* (oxiuro) y *Toxocara*, ha sido implicada como agente etiológico de la urticaria, aunque se requieren de mayores evidencias. Se han descrito casos de urticaria por *Giardia lamblia*, y se ha ensayado el tratamiento con extractos de giardina en los que la prueba cutánea ha resultado positiva; existen ensayos clínicos que demuestran que este protozooario es causa frecuente de un cuadro de urticaria. Por otro lado, la rotura de quiste de equinococo durante la intervención quirúrgica o espontánea puede producir reacciones de urticaria y anafilaxia (Kolkhir, *et al*, 2016, Yilmaz, *et al*, 2016).

Blastocystis spp., es una parasitosis emergente que se ha incrementado rápidamente, y aunque pocos relatos la asocian a la urticaria se ha sugerido que podría activar la vía alternativa del sistema del complemento, lo que generaría moléculas que actúan sobre los mastocitos y basófilos, y pueden estimular la liberación de histamina contribuyendo a desencadenar las lesiones cutáneas descritas cuando este protozooario está presente (Vogelberg, *et al*, 2010; Tan, 2008).

A pesar de los intentos por esclarecer la etiología de la urticaria crónica, continúa siendo controvertido el papel de *H. pylori* y los parásitos intestinales y su implicación directa en la enfermedad.

Algunos autores, han demostrado una mayor exacerbación de los síntomas de urticaria en los pacientes infectados por estos microorganismos, lo cual les ha permitido establecer una relación directamente proporcional entre la presencia del germen y la severidad de la enfermedad (Dionigi, *et al*, 2016; Wedi, *et al*, 2009, Magen, *et al*, 2014).

II.4 Fisiopatología

La liberación de histamina por los mastocitos cutáneos ha sido relacionada con la patogénesis de la urticaria aguda, mientras que en los pacientes con urticaria crónica, los basófilos y la inmunoglobulina E (IgE) también pueden desempeñar un papel importante (Maurer, *et al*, 2013; Caffarelli, *et al*, 2013).

La principal célula efectora en la génesis del habón es el mastocito cutáneo, que tras su activación presenta un fenómeno de granulación, liberación de histamina y de otros mediadores vasoactivos y proinflamatorios (Frances, *et al*, 2014).

Los opioides, la IgE (el mastocito tiene en su membrana un receptor de alta afinidad para IgE FcεR1), los factores del complemento (C5aP) o la sustancia P, entre otros, son potenciales activadores del mastocito. Una vez activado, el mastocito libera gránulos que contienen principalmente histamina y otros mediadores de la inflamación, como el factor activador de plaquetas (PAF), TNF alfa, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, GM-CSF, PGD-2 y leucotrienos (LTC4, LTD4, LTEA (Metz *et al*, 2013). La histamina, TNF alfa e IL-8 estimulan también las moléculas de adhesión endotelial, con lo que se favorece la migración de eosinófilos, monocitos y neutrófilos, desde el torrente sanguíneo a la piel (Curto, *et al*, 2013).

Los mastocitos y los basófilos pueden ser activados por receptores tipo toll (TLR) y de proteasas (PAR) en la superficie de su membrana celular, siendo activados directamente por patógenos y antígenos.

Los receptores tipo PAR, además pueden ser activados por la trombina formada por la degradación de la protrombina derivada de la activación de la vía directa de la coagulación, por el factor tisular derivado de los eosinófilos (Tedeschi, *et al*, 2014). Los receptores de complemento en la superficie de estas células se han relacionado al desarrollo de síntomas por medicamentos (drogas liposomales, protamina y heparina condroitin sulfato), y la urticaria autoinmune, con anticuerpos antitiroperoxidasa (TPO) (Bossi, *et al*, 2011).

Más del 50% de los pacientes con urticaria crónica pueden presentar niveles elevados de anticuerpos IgE anti-tiroperoxidasa (TPO). Estos autoanticuerpos IgE anti-TPO, activan la superficie del mastocito y podrían causar su degranulación (Konstantinou *et al*, 2013). En la actualidad se investiga el papel de las mutaciones pos transcripcionales en la expresión de las proteínas reguladoras SHIP-1 y SHIP-2, necesarias para la activación de las tirosinas-quinasas Sky y Lyn, que activan la señalización intracelular del mastocito (Altman, *et al*, 2013).

II.5 Clasificaciones de la urticaria

No existe unanimidad de criterios para clasificar los distintos tipos de urticaria. Las guías internacionales orientan sobre la clasificación, los diagnósticos diferenciales y cómo determinar el nivel de actividad de la enfermedad (Zuberbier, *et al*, 2014).

Según la duración de los síntomas, la urticaria se divide en dos tipos principales:

Aguda: Es aquella que dura menos de 6 semanas

Crónica: La que persiste por un período mayor.

En la urticaria aguda, los síntomas se presentan de manera brusca o inmediata ante el estímulo de un agente específico o inespecífico.

El curso de la urticaria crónica es de seis semanas como mínimo. Varias hipótesis intentan explicar su origen y mecanismos.

Aproximadamente el 40% de estos pacientes producen auto-anticuerpos IgG con acción directa contra la IgE y su receptor de alta afinidad en la superficie del mastocito, lo que propicia la liberación de histamina. Sólo en el 20 % de los casos de urticaria crónica se consigue identificar una posible causa. En la mayoría de los casos no resulta posible hallar el agente causal, de ahí que sean consideradas como idiopáticas.

La urticaria crónica puede ser de naturaleza espontánea (UCE), anteriormente denominada urticaria idiopática, común o inducible. En la misma, el médico no logra identificar en primera instancia su etiología. Las causas de UCE pueden ser desconocidas o no (Maurer et al, 2013) e incluyen las físicas (dermografismo sintomático, urticaria por frío, urticaria demorada por presión, urticaria solar, urticaria por calor y angioedema vibratorio, urticaria colinérgica, acuagénica y por contacto). (Tabla 2).

Tabla II.2 Clasificación de la urticaria crónica espontánea de acuerdo con el estímulo físico que la origina.

URTICARIA CRÓNICA SEGÚN ESTÍMULO FÍSICO QUE LA ORIGINA	
Urticaria crónica espontanea	Urticaria crónica inducible (UCI)
	Urticaria física
	Dermografismo
	Urticaria por frío
	Urticaria por presión retardada
	Urticaria solar
	Urticaria por calor
	Angioedema vibratorio
	Urticaria colinérgica
	Urticaria por contacto
	Urticaria acuagénica
	Urticaria de origen infeccioso

En la tabla 3 aparece la clasificación de la urticaria crónica según el mecanismo que ocasiona las lesiones (Saini, *et al*, 2014).

Tabla II.3 Clasificación de la urticaria crónica según la causa inmunológica o idiopática que lo origina.

URTICARIA CRÓNICA SEGÚN CAUSA INMUNOLÓGICA O IDIOPÁTICA QUE LA ORIGINA	
MECANISMO INMUNE	Alérgicas IgE dependientes (hipersensibilidad tipo 1)
	Autoinmunes (hipersensibilidad tipo 2)
	Autoanticuerpos contra el receptor FcεRI en mastocitos
	Autoanticuerpos contra IgE
MECANISMO NO INMUNE	Físicas
	Como componente de otras enfermedades
IDIOPÁTICA	

II. 6 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la urticaria crónica son variadas. En primer lugar aparecen los habones o ronchas, que son placas eritematosas, circunscritas, elevadas, a menudo con una palidez central. Pueden ser redondas, anulares o serpinginosas, con un tamaño variable. Se acompañan de prurito intenso, más notable en la noche, lo que puede interrumpir el sueño e interrumpir la calidad de vida de los pacientes. Cualquier área del cuerpo puede verse afectada, de preferencia aquellas de roce. El curso de la urticaria es variable, con recaídas o exacerbaciones y remisiones del cuadro, que pueden durar meses o años. Aproximadamente, el 40% de los pacientes con urticaria crónica presentan angioedema (Dionigi, *et al*, 2016; Kaplan, *et al*, 2004), que es una manifestación grave de la enfermedad, definida como hinchazón subcutánea o submucosa, generalmente asimétrica y no pruriginosa. Este produce afectación de los labios, mejillas, área periorbitaria y genitales (Kaplan, *et al*, 2004). La duración de la urticaria crónica en general es de dos a cinco años (Greaves, *et al*, 2000).

II.7 Diagnóstico

El diagnóstico de la urticaria es diferencial y se realiza en función de los síntomas que presenta el paciente, los datos de la historia clínica, la exploración física y el uso de las pruebas de laboratorio para apoyar el diagnóstico. La minuciosa elaboración por el médico de la historia clínica del paciente para identificar posibles factores causales constituye un elemento fundamental para el diagnóstico etiológico. (Gupta, *et al*, 2012).

El **interrogatorio al paciente**, es el primer paso para llegar al diagnóstico, y se debe tener en cuenta los siguientes aspectos:

- tiempo de evolución de la enfermedad.
- forma, tamaño, distribución, frecuencia, duración y variación circadiana de las ronchas.
- angioedema asociado.
- síntomas subjetivos asociados (prurito, dolor).
- historia familiar de urticaria o atopia.
- alergias previas o actuales, infecciones u otras enfermedades y la posible inducción por agentes físicos (luz, calor, frío, agua, presión, vibración) o ejercicio
- uso de fármacos (AINES, inyecciones, inmunizaciones, hormonas, laxantes, supositorios y terapias alternativas).
- Antecedente de consumo de alimentos o picadura de insectos
- tabaquismo, consumo de café, tipo de trabajo.
- ocurrencia de la enfermedad los fines de semana, días festivos y viajes.
- historia de implantes quirúrgicos, reacciones a picaduras de insectos, relación con el ciclo menstrual.
- respuesta al tratamiento, estrés, calidad de vida relacionada a la urticaria.

II.7.1 Examen físico del paciente

La exploración clínica confirma el juicio diagnóstico inicial si el paciente presenta las lesiones en el momento de la consulta, por lo que debe realizarse un minucioso examen físico y descartar procesos infecciosos, neoplásicos o enfermedades del tejido conectivo. Debe valorarse la presencia de eritema, prurito, habones o ronchas y angioedema (ver la descripción en manifestaciones clínicas de urticaria, página 19). Se debe mencionar que el aspecto de los pacientes con urticaria generalizada y angiodema/o hinchazón de diferentes partes del cuerpo, puede crear alarma tanto en el paciente como en los familiares por la desfiguración que le ocasiona. El angioedema asienta en la dermis profunda, es generalmente asimétrico y es habitualmente indoloro (Aguilar, 2010; Criado, *et al*, 2015).

II.7.2 Pruebas complementarias

Entre las pruebas complementarias recomendadas para identificar las causas de urticaria en los pacientes están: (Tarbox, *et al*, 2011).

- Estudio parasitológico en heces fecales.
- Recuento y fórmula de sangre con recuento de leucocitos y eosinófilos.
- Velocidad de sedimentación globular.
- Radiología de senos paranasales, tórax, abdomen simple y/o contrastado.
- Ecografía de órganos internos.
- Estudio de inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA, IgE, así como IgE específica.
- Para el angioedema estudio del complemento: C3, C4, CH50, C1inh, actividad de C1inh.
- Estudio de autoinmunidad, factor reumatoideo.
- Serologías víricas, VDRL, críoglobulinas.
- Pruebas alérgicas específicas de provocación con alimentos, inhalantes, fármacos.
- En casos de sospecha de vasculitis: anticuerpos antinucleares, inmunoglobulinas y criofibrinógeno.

- Sospecha de parásitos: prueba cutánea de IgE específica a Anisakis, investigación de huevos y parásitos, serología para hidatidosis.
- Intubación duodenal y bilicultivo buscando Giardias si las heces fecales son negativas.

Los estudios de autoinmunidad desarrollan un importante papel en la determinación de las causas de la urticaria crónica (Confino-Cohen, *et al*, 2012).

II.7.2.1 Pruebas para diagnosticar *Helicobacter pylori*

La elección de la prueba para evaluar la presencia de *H. pylori* depende de la finalidad o propósito del estudio (epidemiológico, diagnóstico o de seguimiento), de la sintomatología clínica y la edad del paciente, el tipo de prueba de laboratorio, así como de una estimación costo-eficacia de la misma (Moosazadeh, *et al*, 2016)

Los métodos para diagnosticar *H. pylori* se dividen en directos o invasivos, que requieren de la realización de un estudio endoscópico, como son: la histología, el cultivo y la prueba rápida de ureasa y los métodos indirectos o no invasivos. (Patel, *et al*, 2014; Sabbi, 2011).

La detección serológica de la infección por *H. pylori* constituye uno de los principales métodos de diagnóstico no invasivos empleados en estudios epidemiológicos, para determinar la prevalencia de la infección en diferentes poblaciones seleccionadas. Estas pruebas permiten realizar la pesquisa en pacientes que sufren de dispepsia antes de realizarles la endoscopia y para dar seguimiento a largo plazo de las terapias de erradicación, en caso de emplearse técnicas serológicas cuantitativas (Mohammadi, *et al*, 2008).

La sensibilidad de las pruebas serológicas puede variar entre un 90-97%, mientras que la especificidad oscila entre un 50-96% (Ricci, *et al*, 2007; Ekesbo, *et al*, 2006). Los métodos no invasivos son económicos, rápidos y fáciles de ejecutar si se compara con los métodos invasivos, sin embargo, no han llegado a un nivel de confiabilidad como para reemplazar al estudio histológico y su principal desventaja radica en que no permiten diferenciar la infección activa por *H. pylori* de una

exposición previa al microorganismo, lo que pudiera determinar la obtención de resultados falsos positivos (Pandya, *et al*, 2014; Sabbi, 2011; She, *et al*, 2009).

Un estudio reciente reveló que los sistemas ELISA propios, que emplean antígenos procedentes de lisados de cepas *H. pylori* autóctonas, una vez validados constituyen una alternativa de gran utilidad a utilizar en pacientes adultos, cuando la endoscopia no está disponible o no se justifica, como en los pacientes que hayan usado recientemente antibióticos o drogas antisecretoras, los que tienen sangramiento digestivo alto o que presenten atrofia o cáncer gástrico (Malfertheiner, *et al*, 2015; Reynders, *et al*, 2012).

Los métodos para la detección de antígenos de *H. pylori* en heces están disponibles como inmunoensayos enzimáticos (EIA), basado en anticuerpos policlonales o monoclonales, y las pruebas inmunocromatográficas rápidas (Lin *et al*, 2015). Estas pruebas cobran singular importancia en pacientes pediátricos, por ser sencillas y no invasivas (Tolone, *et al*, 2012; Gisbert, *et al*, 2012). Con el uso de anticuerpos monoclonales se incrementa la especificidad y la sensibilidad diagnósticas por encima del 95% (Jekarl, *et al*, 2013; Silva, *et al*, 2010).

Un metanálisis demostró que la especificidad de los sistemas de detección de antígeno fecal basado en anticuerpos monoclonales fue de 97% (IC 95%: 96-98) (Gisbert *et al*, 2006), por lo que estos métodos han sido recomendados por las Guías Europeas y Japonesas para el diagnóstico, así como para evaluar el éxito del tratamiento anti-*H. pylori* (Malfertheiner, *et al*, 2015; Asaka, *et al*, 2010). La Asociación Americana de Gastroenterología también recomienda el empleo de las pruebas de detección de antígeno fecal y la prueba de urea espirada o del aliento, para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en pacientes con dispepsia (Odaka, *et al*, 2002). Las pruebas de detección de antígeno fecal tienen varias ventajas sobre la prueba del aliento: no utilizan compuestos radiactivos, ni requieren de equipamiento especializado y son menos costosas. Además, pueden evaluar la infección por *H. pylori* en un gran número de sujetos, casi tan bien como la serología (Shimoyama, *et al*, 2009).

II.7.2.2 Pruebas diagnósticas de parásitos intestinales

El diagnóstico de los parásitos y protozoos intestinales se basa en la identificación microscópica de las formas parasitarias (trofozoitos o quistes de protozoos y huevos o larvas de helmintos) en las muestras de heces y en otras muestras orgánicas (aspirado duodenal, biliar o biopsias). Se necesita un mínimo de tres muestras de una pequeña cantidad de heces, tomadas en días alternos, recolectadas en recipientes limpios y conservadas en un lugar fresco, las que deben enviarse lo antes posible al laboratorio o usar medios de transporte. En el laboratorio se estudian mediante las técnicas de sedimentación (centrifugación formol-éter), flotación (sulfato de zinc) y posterior coloración con lugol, hematoxilina-eosina y tricrómica. Además de la identificación microscópica, se han desarrollado técnicas serológicas de detección de anticuerpos, de detección de coproantígenos mediante anticuerpos monoclonales o análisis isoenzimático y pruebas de biología molecular como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detección de genomas parasitarios (Petri, *et al*, 2003; Turrientes-López, *et al*, 2003).

III.8 Tratamiento

En caso de identificar los factores que causan o desencadenan la urticaria crónica, estos deben ser eliminados mediante un tratamiento específico, por ejemplo las infecciones. Sin embargo, en un gran porcentaje la causa se desconoce, por lo que el tratamiento estará orientado a paliar los síntomas. La literatura revisada señala que no existe un tratamiento curativo, sino diferentes opciones terapéuticas, en función del curso y los síntomas de la urticaria crónica. (Dionigi, *et al*, 2016; Criado, *et al*, 2015).

Tratamiento no farmacológico: Incluye evitar el consumo de algunos alimentos, aditivos alimentarios, medicamentos, situaciones de estrés y temperaturas que pueden favorecer y agravar los síntomas de la urticaria crónica.

Tratamiento farmacológico: El tratamiento farmacológico principal son los antihistamínicos. Según las guías europeas, se prescriben antihistamínicos-H1 de segunda generación (no sedantes), como la dexclorfeniramina. Si tras dos semanas de terapia los síntomas persisten, se aumenta la dosis del antihistamínico-H1. En caso de que, tras cuatro semanas de tratamiento, los síntomas persistan, entonces se añade un medicamento inhibidor del leucotrieno u otro antihistamínico-H1. De agravarse el cuadro clínico, se prescriben corticosteroides de tres a siete días. Si la sintomatología persiste por un período mayor de 4 semanas, se incorpora al tratamiento la ciclosporina A o el anticuerpo monoclonal Omalizumab (Curto- Barredo, *et al*, 2013).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

III.1. Diseño de la investigación

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de corte transversal entre 1 de abril y 30 de septiembre del 2018 en los servicios de Dermatología y Alergia del hospital Clínico Quirúrgico Docente Manuel Fajardo y en los departamentos de Bacteriología-Micología y Parasitología del Centro de Investigaciones, Diagnóstico y Referencia del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK).

III.2. Pacientes

III.2.1 Universo de estudio

Todos los pacientes con UCE que acudieron a los servicios de Dermatología y Alergia de dicho hospital en el citado período de estudio.

III.2.2 Muestra y criterios de selección

Criterios de inclusión

Se incluyeron los pacientes adultos mayores de 21 años con UCE, que se manifiesta por los siguientes síntomas y signos: presencia de habones urticarianos constituido por lesiones eritematosas, elevadas, con tamaño que oscila entre escasos milímetros a algunos centímetros y que pueden confluir. Se tuvo en cuenta la existencia de prurito intenso, más severo durante la noche y la presencia o no de angioedema y de síntomas del tracto gastrointestinal como: dolor en epigastrio, náuseas, vómitos, diarreas, digestiones lentas y regurgitaciones. Estos pacientes firmaron el consentimiento informado de participación en el estudio (anexo 1).

Criterios de exclusión: Fueron excluidos del estudio los siguientes pacientes:

1) Antecedentes de tratamiento con esteroides, otras drogas inmunosupresoras, antimicrobianos, inhibidores de la bomba de protones o sales de bismuto, en las últimas cuatro semanas.

- 2) Antecedentes de otras enfermedades alérgicas como: asma bronquial, alimentaria, medicamentosa, alergia al polen y los ácaros.
- 3) Individuos con antecedentes de infección o tratamiento previo a *H. pylori* y parásitos y protozoos intestinales, en el último mes.
- 4) Los que tenían otras causas de UCE confirmadas a) enfermedades autoinmunes: tiroiditis, lupus eritematoso, artritis reumatoide, vitíligo y síndrome de Sjögren b) enfermedades malignas: cáncer, leucemias y linfomas c) urticaria colinérgica
- 5) Embarazadas.
- 6) Aquellos que no completaron las pruebas, y exámenes complementarios realizados en el presente estudio.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión constituyeron la muestra de estudio.

III.2.3 Evaluación clínica dermatológica

Se realizó la valoración médica de los pacientes incluidos en el estudio por parte de los especialistas de Dermatología y Alergia del hospital Manuel Fajardo.

La evaluación médica consistió en un interrogatorio donde se valoraron los antecedentes patológicos personales y familiares de urticaria. En el examen dermatológico se determinó el fototipo, tamaño y localización de los habones urticarianos, presencia de angioedema y localización. Para valorar el grado de actividad de la enfermedad urticariana se empleó una escala que clasifica los casos de UCE en leves, moderados o severos atendiendo a los resultados del examen dermatológico (Amaya, *et al*, 2016). Los casos se clasificaron como leves cuando los habones estaban confinados a una localización anatómica y no tenían angioedema. En los casos moderados, los habones aparecían en al menos dos localizaciones anatómicas y tampoco presentaban angioedema.

Los casos severos tenían grandes áreas confluentes de habones en más de dos localizaciones, y se acompañaban de angioedema (Amaya, *et al*, 2016).

A todos los participantes se les llenó un cuestionario que recogió datos demográficos, clínico-epidemiológicos y otros factores asociados con la ocurrencia de infecciones por *H. pylori* y parásitos intestinales (Anexo 2).

III.3 Pruebas de laboratorio

En el Hospital Manuel Fajardo se realizaron pruebas microbiológicas, de laboratorio clínico e imagenológicas para descartar otras causas de UCE.

Del total de 10 mL de sangre venosa extraída a cada paciente con jeringuilla de 20 mL estéril, se tomaron 5 mL y se centrifugó hasta obtener el suero. Este se conservó a 4°C hasta su traslado al IPK. Se le proporcionó a cada enfermo dos envases plásticos estériles desechables de boca ancha para colecta de orina y heces, así como las instrucciones para su recogida. En el laboratorio de microbiología de este hospital, la muestra de heces se dividió en dos partes; la primera (aproximadamente 8 gramos) se colocó en tubo Corning plástico de 50 mL que contenía medio de transporte de dicromato de potasio al 2,5%, para conservar todos los elementos parasitarios hasta su traslado al Departamento de Parasitología del IPK. La otra alícuota (aproximadamente 2 gramos) se congeló a -20°C hasta su traslado al IPK para la realización de la prueba de detección de antígenos de *H. pylori*.

III.3.1 Estudios microbiológicos

Se realizaron las pruebas de coprocultivo, urocultivo, exudados faríngeo y nasal, así como el estudio serológico para detección de anticuerpos al VIH, hepatitis B, C y *Treponema pallidum* (VDRL) (Rodríguez, 2004). La confirmación diagnóstica de cualquiera de estas infecciones constituyó un criterio de salida del estudio.

III.3.2 Pruebas de laboratorio clínico

Se realizaron hemograma completo, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva, química sanguínea y estudios de la función hepática (transaminasa glutámico-pirúvica, transaminasa glutámico-oxalacética, timol, fosfatasa alcalina) y renal (creatinina, urea) (Gisbert, *et al*, 2012).

III.3.3 Estudios imagenológicos

Se realizaron los exámenes radiológicos de senos paranasales, tórax, y ultrasonido abdominal.

III.3.4 Diagnóstico de *H. pylori* y parásitos intestinales

III.3.4.1 Detección de anticuerpos específicos IgG anti-*H. pylori*

Se realizó la detección de anticuerpos IgG empleando el sistema comercial ELISA IgG anti-*H. pylori* (IBL International, Alemania).

Se siguieron las instrucciones del fabricante de IBL INTERNATIONAL, usando como controles el CAL B (valor de corte) y el CAL D (control positivo) ambos recomendados para las pruebas cualitativas. Se aplicaron dos réplicas de 100 µL cada una para los controles del CAL D y del CAL B y de las muestras de suero humano, se diluyeron 1:101 con el tampón diluyente, listo para su uso. La placa se cubrió con lámina adhesiva y se incubó a 37 °C durante 1 h. Luego se lavó tres veces con la solución de lavado, se removió el exceso de solución golpeando cuidadosamente la placa sobre papel absorbente. Posteriormente se agregó 100 µL por pocillo del conjugado enzimático que contienen anticuerpos IgG conjugado con peroxidasa. Se incubó la placa 30 minutos a 37 °C. Luego se lavó. Se dispensaron en cada pocillo 100 µL de la solución de sustrato TMB. Transcurridos 20 minutos se detuvo la reacción enzimática con 100 µL de solución de parada TMB añadida a cada pocillo. La lectura se realizó en lector de micro ELISA (Revelation, Dynex Technologies, Alemania), a una longitud de onda de 450 nm, con filtro de referencia de 630 nm.

Cálculo de los resultados: El valor de corte para cada placa se calculó como la media aritmética (χ) de los valores de DO de cada una de las réplicas de CAL B (DO_{CALB}).

Los valores de los sueros procesados se calcularon mediante la ecuación del índice de corte (COI) propuesto para el sistema según el Manual de Instrucciones del ELISA-IBL (International).

$$COI = DO_{muestra} / DO_{CALB}$$

Los resultados se interpretaron como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla III.1 Interpretación de los resultados para el sistema ELISA-IBL teniendo en cuenta índice de corte obtenido en cada muestra.

Tipo de determinación	Positivo	Indeterminado	Negativo
Cualitativa	>1,2	0,8-1,2	<0,8

III.3.4.2 Detección de antígenos de *H. pylori* en heces

Se realizó la detección de antígeno de *H. pylori* en heces empleando el sistema comercial ELISA Amplified IDEIA TM Hp StAR (Oxoid, Inglaterra) en muestras de heces procedentes de cada uno de los pacientes en estudio, las cuales se congelaron a -70°C hasta su análisis.

Se siguió el procedimiento recomendado por el fabricante de Oxoid. Primeramente se transfirió 0,5 mL del diluyente de la muestra a un tubo de prueba y se vertió aproximadamente 0,1 mg de heces con un aplicador, y se homogenizó mediante agitación en vórtex (VWR Scientific Products, EE.UU.). Se descartó el aplicador en un recipiente con hipoclorito al 2%. El tubo de prueba se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 minutos. Cincuenta microlitros de los controles y de las muestras pre-diluidas se colocaron en la placa de microtitulación que contenía anticuerpos monoclonales contra *H. pylori*.

Posteriormente se añadieron 50 µl del conjugado de la enzima en cada pocillo y la placa se cubrió con el sellador adhesivo. Después la placa se incubó 60 minutos a 25 °C en cámara húmeda y se mezcló en el agitador orbital (Bioblot Scientific, Alemania). Transcurrido el tiempo de incubación se descartó el contenido de los pocillos y la placa se sometió a cinco lavados de 350 µl de solución de lavado diluida (1:20) en cada uno de los pocillos. Se añadió 100 µl de la solución TMB y la placa se incubó durante 10 minutos a 25 °C. Finalmente se detuvo la reacción añadiendo 100 µl de la solución de parada en cada pocillo. La lectura de la placa se realizó en un lector de microELISA (MRX Revelation, Dynex Technologies, Alemania) a 450 nm y como filtro de referencia de 620 nm.

La interpretación de los resultados se realizó teniendo en cuenta que las lecturas de las densidades ópticas de los controles positivo y negativo fueran mayores que 1,04 y menores que 0,14 respectivamente.

Las densidades ópticas de las muestras $\geq 0,15$ se consideraron positivas y $<0,15$ se consideraron negativas.

III.3.4.3 Examen parasitológico directo con eosina y lugol

Se realizó el procedimiento como se describe en el Manual de técnicas Básicas para el diagnóstico de las parasitosis intestinales (Núñez, *et al*, 2003). Brevemente, se colocó una gota de solución de eosina en el centro de un portaobjetos y se mezcló con una gota de la muestra conservada en medio de transporte, debiéndose seleccionar las que contenían partículas mucosas o mucosanguinolentas. Se observó al microscopio con lente objetivo 10X y 40X, para diagnosticar larvas y huevos de helmintos, y protozoos intestinales, respectivamente. Los trofozoitos y quistes de protozoos se destacaron como elementos nacarados translúcidos sobre el fondo rosado de eosina, que impregnan todos los elementos excepto los protozoos cuando son viables.

III.3.4.3 Examen parasitológico por concentración de formol-éter/etil acetato de Ritchie

Se siguió el procedimiento según protocolos nacionales (Núñez *et al*, 2003). Se tomaron aproximadamente 10 mL de la muestra conservada en medio de transporte y se pasó a través de una gasa doble y húmeda a un tubo de centrífuga de 15 mL. Se centrifugó a 800 x g por dos minutos, se diluyó el sedimento en 10 mL de solución salina, se volvió a centrifugar y se le agregaron 10 mL de formol al 10%, dejándose reposar por cinco minutos. Posteriormente se le adicionaron 3 mL de acetato de etilo y se mezcló vigorosamente durante 30 segundos. Se llevó a cabo una centrifugación final a 800 x g por dos minutos. El sedimento se mezcló con la pequeña cantidad de líquido que baja por las paredes del tubo y se realizaron las preparaciones en fresco y con Lugol, siendo observadas al microscopio (Núñez, *et al*, 2003).

III.3.4.3 Técnica parasitológica de Willis y Malloy (modificada por Basnuevo)

En un vaso plástico o de cristal, con capacidad de 30 mL, preferentemente cilíndrico o cónico y con el extremo inferior más estrecho, se vertieron 10-15 mL de la solución anterior, siendo disueltos 2 gramos de heces. Esto se realizó con un aplicador de madera o plástico desechable. Se extrajeron las partículas grandes no disueltas. Se procedió a llenar el vaso con la misma solución hasta el borde. Se colocó un portaobjeto sobre el vaso de manera que el líquido contactara con la superficie del portaobjeto y se mantuvo así de 15 a 20 minutos. Pasado este tiempo se tomó el portaobjetos con un movimiento de volteo rápido de manera que el líquido no se escurriese de la lámina, se observó al microscopio con lente objetivo 10x (Núñez, *et al*, 2003).

III.3.4.4 Examen parasitológico de Copa cónica

Se tomaron 5 gramos de heces congeladas y se mezclaron con 200 mL de agua destilada. Se filtró la suspensión y se recogió en una copa cónica graduada entre 250 y 500 mL. Se dejó reposar 1 hora, se decantó el sobrenadante y se le agregó agua cuidadosamente, mezclándose con un aplicador.

Se dejó reposar una hora más. Se decantó el sobrenadante y con una pipeta Pasteur con bulbo, se tomó de la capa superior del sedimento la muestra que se colocó sobre un portaobjetos y se visualizó en microscopio óptico con lente objetivo 10X.(Núñez, *et al*, 2003).

III.3.4.5 Detección de antígeno de *Giardia lamblia* en heces

La prueba se basó en el uso de un sistema inmunocromatográfico (Coris Bioconcept, Bélgica) homogéneo para detección de antígeno de *G. lamblia* a partir de las heces congeladas. El procedimiento de la prueba se realizó tomando una porción de la muestra de heces (aproximadamente 50 mg), se insertó el hisopo en el tubo colector que contenía tampón de dilución y se homogenizó mezclándolo bien. En el caso de muestras líquidas se pipeteó 80 µL de la muestra en el tampón de dilución. Después se descartó el hisopo presionándolo contra la pared del tubo. Se ensambló la tapa con el gotero y se dispensaron 3 gotas de la muestra diluida en el dispositivo de prueba. Se incubó durante 15 minutos a 25°C.

La lectura visual de los resultados de los ensayos inmunocromatográficos se realizó con una adecuada iluminación. La interpretación de los resultados y la definición de la intensidad de las líneas se realizaron de la manera siguiente: resultado positivo- dos bandas color púrpura en la posición de control (C) y en la posición de la muestra (T); resultado negativo una banda color púrpura en la posición C. Los resultados se consideraron válidos siempre y cuando se observara la banda C.

III.4 Definición de caso

Se consideró como caso positivo a *H. pylori* cuando al menos la prueba diagnóstica de antígeno en heces resultó positiva o ambas pruebas fueron positivas. El caso negativo a *H. pylori* fue aquel paciente cuyo resultado de ambas pruebas diagnósticas de esta bacteria fueron negativas, o cuando la prueba de antígeno en heces fuera negativa (Llanes *et al*, 2014).

Como caso positivo a parásitos intestinales se consideró aquel cuyo resultado de cualquier prueba parasitológica realizada fuese positiva.

Los casos negativos fueron los pacientes en los que los estudios parasitológicos revelaron un resultado negativo (Núñez *et al*, 2003).

III.5 Análisis de la información clínica y epidemiológica de los pacientes con UCE

Se revisaron las encuestas clínico-epidemiológicas de los casos seleccionados de UCE. Las variables exploradas y su operacionalización (Carrasco, 2009) se muestran en la siguiente tabla.

Tabla III.2 Variables clínico-epidemiológicas de los pacientes confirmados con urticaria crónica espontánea, Hospital Manuel Fajardo, 1 abril-30 septiembre de 2018.

Variable	Tipo de variable	Escala		Descripción
Edad	Cuantitativa continua	Mayor de 21 años		En años cumplidos
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino		En dependencia del sexo biológico.
Color de piel	Cualitativa nominal	Blanca	Negra	Según color
Ocupación	Cualitativa nominal	Definir tipo		
Fumador	Cuantitativa discreta	No de cajetillas		>1 cajetilla por día
Bebedor	Cuantitativa discreta	No de vasos según género del individuo		Para hombres: ≥ 4 vasos al día Para mujeres: $\geq 2,5$ vasos al día
Consumo de café	Cuantitativa discreta	No de tazas		≥ 2 tazas por día
Nivel escolar	Cualitativa Ordinal	Analfabeto Primaria Secundaria TM/Bachiller Universitario		Nivel escolar vencido
Procedencia	Cualitativa nominal dicotómica	Rural Urbana		Según área geográfica
Condiciones de la vivienda	Cualitativa nominal	Buena Mala	Regular	Según estado de la vivienda
Uso individual de utensilios para comer	Cualitativa nominal	Sí	No	
Hervir el agua de consumo	Cualitativa nominal	Sí	No	
Eliminación de excretas		Letrina Alcantarillado Campo abierto		
Historia de la enfermedad actual	Cualitativa nominal politómica	Habones urticarianos y angioedema (localización y número), epigastralgia, náuseas, digestiones lentas		Según síntomas y signos

III.6 Consideraciones éticas

La investigación se realizó teniendo en cuenta las normas de Helsinki cumpliendo con los principios éticos de la no maleficencia, la justicia y el respeto de la privacidad del paciente. A todos los pacientes incluidos en el estudio se les informó sobre los objetivos, alcance de la investigación, beneficios y voluntariedad de la participación. La información brindada por cada paciente se almacenó en una ficha de recogida de datos y se garantizó que la información obtenida solo se utilizaría con fines investigativos, no siendo revelada en ningún caso la identidad del individuo. Los procedimientos diagnósticos realizados: extracción de sangre y estudio de heces no representan un riesgo adicional para el paciente.

Los laboratorios de microbiología y parasitología realizaron la retroalimentación de los resultados del diagnóstico de laboratorio de *H. pylori* y parásitos intestinales al médico de asistencia del hospital Manuel Fajardo. Se confeccionaron bases de datos y salvadas seguras con la información para garantizar su utilización futura.

El protocolo de la investigación fue aprobado por las Comisiones Científica del hospital Manuel Fajardo, la Comisión Científica y de Ética del IPK (CEI-IPK 83-18). Este estudio forma parte del proyecto asociado a programa de salud Papel de *H. pylori* en enfermedades extradigestivas (No 1701027).

III.7 Análisis estadístico

Se confeccionó una base de datos de Excel para la recogida de los datos. Para comparar las frecuencias de variables cualitativas o categóricas entre grupos se utilizó la prueba de comparación de proporciones. También se calcularon los números y porcentajes.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La UCE es una enfermedad recurrente caracterizada por lesiones cutáneas en forma de habones o ronchas, pruriginosas, acompañadas o no de angioedema, que provocan malestar en el paciente, y afectan su calidad de vida (Sugrañes-Montalván, *et al*, 2017; Cherrez-Ojeda *et al*, 2017). Sus causas comprenden patologías autoinmunes, alergia a fármacos, alimentos y una variedad de agentes microbianos, en especial los que producen infecciones crónicas (Santiesteban-Sauqué *et al*, 2010). Se ha sugerido que el hallazgo de *H. pylori* y parásitos intestinales en los pacientes con urticaria crónica exacerba las manifestaciones clínicas de la enfermedad, estableciéndose una relación directamente proporcional entre la presencia de estos agentes infecciosos y la severidad de la urticaria (Kolkhir, *et al*, 2016; Sadighha *et al*, 2009).

IV.1 Descripción de las variables sociodemográficas en pacientes con UCE.

Del total de 37 pacientes con UCE atendidos en las consultas de Alergia y Dermatología del hospital Manuel Fajardo en el periodo comprendido entre los meses de abril y septiembre de 2018, 32 fueron incluidos en el estudio. Cinco pacientes fueron excluidos de la investigación, cuatro porque no completaron los exámenes prescritos y el otro caso por presentar tiroiditis.

Según el cuadro clínico y la severidad de la urticaria, los 32 pacientes seleccionados fueron clasificados de la manera siguiente: 2 casos de urticaria leve, 3 casos de urticaria moderada y 27 casos como urticaria severa. El método para clasificar el impacto de la urticaria en los pacientes se realiza a través del cuestionario UAS (del inglés, Urticaria Activity Score), el que se ha transformado en el estándar de oro para evaluar la gravedad y la actividad de la urticaria de forma objetiva. El UAS tiene como variables el número de habones y el grado de prurito que manifiesta el paciente cada día, siendo el máximo puntaje 6 por día (UAS) y es considerado que un paciente está bien controlado, si tiene un UAS menor a 6.

El método tiene deficiencias ya que es una herramienta prospectiva, lo que impide evaluar al paciente retrospectivamente, la evaluación es difícil si el paciente no recuerda medir los síntomas día a día, no evalúa el angioedema, por lo que ha sido necesario contar con otra herramienta para evaluar objetivamente el control y la gravedad de la urticaria (Bruske *et al.*, 2014)

En el presente trabajo se incluyó la presencia de angioedema en los pacientes como un aspecto a caracterizar dentro de la severidad de la UCE debido a que el angioedema puede afectar a cualquier parte del cuerpo, aunque las zonas afectadas con mayor frecuencia son: cara, labios, lengua, extremidades, tracto digestivo, laringe, y este último que puede comprometer la vida del paciente. Además debe tenerse en cuenta el profundo impacto sobre la calidad de vida, tanto por la preocupación que supone este proceso como por la franca disminución del rendimiento (Rodríguez del Río & Ibáñez Sandín, 2013).

En la actualidad, la información disponible acerca de las características particulares de los pacientes que padecen urticaria crónica espontánea es limitada (Sánchez *et al.*, 2015; Sánchez-Borges *et al.*, 2014). Dicha información constituye un requisito esencial para proponer pautas de manejo diagnóstico y terapéutico adaptadas a las necesidades de los pacientes que padecen de esta enfermedad. En la Tabla IV.1 se presentan los resultados de las variables sociodemográficas evaluadas en los pacientes en el estudio.

Tabla IV.1. Características sociodemográficas de los pacientes con urticaria crónica espontánea, Hospital Manuel Fajardo abril-septiembre 2018.

Pacientes con urticaria crónica espontánea (n=32)									
Sexo (%)		Grupos de edades (en años) (%)		Etnia (%)		Escolaridad (%)		Ocupación (%)	
Femenino	65,6	21-30	12,5	Blanco	62,5	Secundaria	34,4	Profesionales	28,1
Masculino	34,4	31-40	12,5	Negro	34,4	Preuniversitario	31,2	Ama de casa	34,4
		41-50	18,7	Mestizo	3,1	Universitario	34,4	Obreros	31,3
		51-60	34,4					Estudiantes	6,2
		Más de 60	21,9						

La distribución de los pacientes con UCE según sexo reveló una mayor proporción de mujeres (21/32, 65,6%) que de hombres (11/32, 34,4%). Estos resultados coinciden con lo descrito en la literatura en relación al predominio de la enfermedad en pacientes del sexo femenino. Sánchez-Borges y colaboradores identifican un 65% de féminas con UCE en Venezuela (Sánchez-Borges, *et al*, 2015), en tanto Santiesteban-Sauqué y colaboradores en Santiago de Cuba, revelan un porcentaje similar (66,1%) (Santiesteban-Sauqué, 2010). Por el contrario, Lee y colaboradores reportan una mayor frecuencia de UCE en pacientes pediátricos del sexo masculino procedentes de la República de Corea (Lee, *et al*, 2017).

Las hormonas femeninas modulan varias funciones inmunes e inflamatorias de las células, entre ellas la degranulación de los mastocitos, lo que pudiera explicar la mayor susceptibilidad y severidad de algunas enfermedades autoinmunes e inflamatorias en las mujeres, entre ellas la urticaria. (Kasperska-Zajac, *et al*, 2008).

La UCE es aproximadamente dos veces más frecuente en pacientes del sexo femenino que en varones y se asocia con algunas enfermedades y condiciones relacionadas con cambios hormonales, como las patologías endocrinas, los trastornos del ciclo menstrual, el embarazo, la menopausia, y las terapias de reemplazo hormonal (Kasperska-Zajac, *et al*, 2008). Además, las mujeres tienen una piel más sensible y están más influenciadas por la aparición de cambios en su apariencia externa, razones por la que solicitan asistencia médica más temprano que los hombres (Dias, *et al*, 2016).

La distribución de los pacientes con UCE por grupos de edades, reveló que el grupo más frecuente fue el de 51 a 60 años (11/32, 34,4%), seguido del de más de 60 años (7/32, 21,9%), siendo los casos con edades entre 21-30 años y de 31-40 años, los representados con menor frecuencia (4/32, cada uno, para un 12,5%). El promedio de edad de los casos con UCE fue de 50,2 años.

La literatura nacional e internacional notifica que la edad de los pacientes con urticaria crónica oscila entre los 2 y los 75 años (Mogica, *et al*, 2013), con un predominio en individuos con edades comprendidas entre 31-59 años (Santiesteban-Sauqué, *et al*, 2010; Sugrañez, *et al*, 2017; Criado, *et al*, 2015). Los resultados del presente estudio son similares al descrito por Seo y Kwon en la República de Corea, quienes detectan un mayor porcentaje de casos de UCE en individuos de edad media (50-59 años) (Seo & Kwon, 2017).

Con relación a la etnia, de un total de 32 casos estudiados, (20/32, 62,5%), correspondieron a la etnia blanca, seguido de la etnia negra (11/32, 34,4%), y con menos frecuencia los mestizos (1/32, 3,1%). Sánchez-Borges y colaboradores en 441 pacientes venezolanos con UCE detectan un predominio de casos de la raza blanca (75%), con relación a otras etnias como los mestizos (1%) (Sánchez-Borges, *et al*, 2014), por lo que los resultados del presente estudio resultan comparables con este reporte. Biagtan y colaboradores notifican una mayor frecuencia de casos de urticaria crónica en mujeres blancas de la raza caucásica (90%), seguido de la raza asiática (6%) y africana (4%) (Biagtan, *et al*, 2011).

A pesar del predominio de pacientes de la raza blanca en el presente estudio, la literatura consultada revela que la etnia no guarda relación directa con la UCE, sin embargo, refieren que el género predominante es el femenino (Dias, *et al*, 2016).

En la actual investigación, se observó una distribución similar de los pacientes con UCE según nivel educacional, con un discreto predominio de los casos que alcanzaron los niveles secundario y universitario (34,4% cada uno), seguido del nivel preuniversitario (31,2%). El 65,6% de los pacientes habían culminado este último nivel, lo cual concuerda con un estudio realizado en Brasil, donde el 51,3% de los pacientes con urticaria crónica habían alcanzado el nivel preuniversitario (Baiardini, *et al*, 2005). Debe destacarse que la población cubana, según el último censo de población y vivienda del 2012 tiene un grado educacional promedio de 10mo (65,7%), siendo ligeramente superior en la capital del país (11no grado) (ONE, 2012).

La distribución de los pacientes con UCE según ocupación reveló un discreto predominio en las amas de casa (34,4%), seguido de los obreros (31,3%) y profesionales (28,1%), siendo la frecuencia en los estudiantes más baja (6,2%).

La literatura consultada refiere que en los casos de urticaria crónica no existe una preponderancia de las ocupaciones laborales. (Aguilar-Hernández, 2010; Zuberbier, *et al*, 2009). Sin embargo, Ferrer y colaboradores en 2015 identifican a las amas de casa como la principal ocupación en una investigación de casos de esta enfermedad en Brasil, lo cual pudiera estar en relación con el mayor consumo de aditivos durante la preparación de los alimentos (Ferrer, *et al*, 2015).

IV.2 Frecuencia de *Helicobacter pylori* y parásitos intestinales en pacientes con urticaria crónica espontánea

Entre los factores que desencadenan la UCE, los focos infecciosos suelen pasar desapercibidos, por lo que se sugiere que el médico investigue y trate a los pacientes con urticaria que presenten infecciones bacterianas, virales, micóticas y parasitarias (Magen, *et al*, 2014; Oeling, 1995).

Esta asociación se considera válida ya que la literatura notifica una mayor frecuencia de infecciones en casos de urticaria con respecto a los individuos controles, además que en muchos de los pacientes que reciben tratamiento anti-infeccioso desaparece la urticaria (Dionigi, *et al*, 2016; Sedó-Mejía *et al*, 2015; Magen & Mishal, 2012).

Los análisis de laboratorio clínico, microbiológicos e imagenológicos realizados a los pacientes incluidos en esta investigación, permitieron descartar otras causas infecciosas de urticaria como: sífilis, VIH, hepatitis C y B, infecciones urinarias, intestinales, nasales o faríngeas producidas por *E. coli*, estreptococos, estafilococos, salmonella, shigella, entre otros agentes.

En el presente estudio, la frecuencia de la infección producida por *H. pylori*, parásitos intestinales y poliparasitismo en pacientes con UCE, fue de 65,6%, 34,4% y 21,9%, respectivamente (Tabla IV.2).

Tabla IV.2. Proporción de la infección por *H. pylori*, protozoos intestinales, poliparasitismo y grado de severidad de la urticaria crónica espontánea en pacientes atendidos en el Hospital Manuel Fajardo, abril-septiembre 2018.

Clasificación de la UCE (n=32)	<i>Helicobacter pylori</i> *		Parásitos intestinales**		
	Positivo	Negativo	Presencia	Ausencia	Poliparasitismo
Leve	1	1	0	2	0
Moderada	2	1	3	0	2
Severa	18	9	8	19	5
Porcentaje (%)	65,6	34,4	34,4	65,6	21,9

*Definición de caso de *H. pylori* positivo cuando ambas pruebas diagnósticas fueron positivas y negativo cuando las dos pruebas fueron negativas o solo la serología resultó positiva.

**Se consideró como caso positivo de parasitismo intestinal cuando al menos una prueba diagnóstica fue positiva y poliparasitismo cuando se encontraron dos o más parásitos.

La proporción de casos positivos a *H. pylori* (65,6%) en pacientes con UCE resulta similar a la notificada en Brasil (66,7%), Turquía (65,7%), y Alemania (68%) (Bonamigo, *et al*, 1999; Ozkaya-Bayazit, *et al*, 1997; Tebbe, *et al*, 1996). En el caso de Alemania, los pacientes estudiados eran migrantes provenientes de países en vías de desarrollo.

Otros reportes procedentes de países industrializados describen una menor frecuencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con urticaria. Tal es el caso de Liuty y colaboradores en Finlandia (39,3%), Schnyder y colaboradores en Suiza (24%) y Wustlich y colaboradores en Alemania (15,9%), respectivamente (Liuty, *et al*, 1998; Schnyder, *et al*, 1999; Wustlich, *et al*, 1999).

La diversidad encontrada en la frecuencia de *H. pylori* en pacientes con UCE, pudiera guardar relación con la prevalencia de esta infección en la población cubana (Santiesteban-Sauqué, *et al*, 2010; Corrales, 2016; Duquesne, *et al*, 2017). La prevalencia de *H. pylori* varía según el nivel socioeconómico de los países, siendo más elevada en aquellos en vías de desarrollo con relación a las economías industrializadas (Duquesne, *et al*, 2018); también pudiera estar determinada por el tipo de prueba empleada en el diagnóstico de esta bacteria, en especial si se utilizan pruebas de detección de anticuerpos IgG específicos (Gu, *et al*, 2015).

Investigaciones realizadas en Camagüey y Santiago de Cuba en 93 y 51 pacientes con urticaria crónica, revelan una positividad de *H. pylori* de 100% y 78,5%, respectivamente, utilizando una sola prueba diagnóstica de *H. pylori* a partir de biopsias gástricas: histología y prueba rápida de la ureasa (Sugrañes-Montalván, *et al*, 2017; Santiesteban-Sauqué, *et al*, 2010). La literatura nacional e internacional señala que una solución aceptada para determinar si un individuo está verdaderamente infectado por esta bacteria es la concordancia de dos o más pruebas diagnósticas que se consideren confiables (Llanes, *et al*, 2014; Miftahussurur & Yamaoka, 2016; Sugano, *et al*, 2015).

En este estudio, se empleó una combinación de dos pruebas diagnósticas de *H. pylori*, una que detecta la infección activa por la bacteria (detección de antígeno fecal), y otra la presencia de anticuerpos IgG anti-*H. pylori*, cuyos resultados permiten definir un caso positivo o negativo al microorganismo.

Los métodos de detección de antígeno fecal que utilizan anticuerpos monoclonales, como en la presente investigación, han sido ampliamente recomendados en la estrategia de “diagnosticar y tratar” a los pacientes infectados por esta bacteria (Malfertheiner, *et al*, 2015; Haruma, *et al*, 2015). Sin embargo, existen controversias sobre el uso de métodos serológicos, ya que resultan incapaces de distinguir entre una infección pasada y una infección reciente por *H. pylori*; estos anticuerpos pueden permanecer elevados durante meses o incluso años luego de erradicada la infección (Gu, *et al*, 2015).

En la actual investigación, se empleó una prueba de ELISA comercial (IBL Alemania), que ha sido previamente validada en el Laboratorio Nacional de Referencia de Neisseria y Helicobacter del IPK, con excelentes valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos e índice de concordancia, con respecto a las pruebas de referencia como el cultivo y la histología (Duquesne, *et al*, 2017; Corrales, 2016).

Hoy en día, las pruebas indirectas han cobrado significación en las propuestas de nuevos algoritmos para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, siendo de gran utilidad por su fácil realización y disponibilidad del resultado en poco tiempo (Haruma,*et al*, 2015; Malfertheiner, *et al*, 2015). Estas pruebas se emplean para identificar aquellos pacientes infectados por la bacteria, en quienes exista alguna contraindicación para la endoscopia digestiva alta o cuando esta técnica no está disponible (Patel, *et al*, 2014; Falsafi, *et al*, 2014).

Al analizar la frecuencia de los parásitos y protozoos intestinales en 32 pacientes con UCE, se encontró que 11 de ellos (34,4%), estaban infectados.

Por orden de frecuencia, la mayor positividad correspondió a *Blastocystis spp* (7/11; 63,6%), seguido de *Endolimax nana* (6/11; 54,5%), *Entamoeba histolytica/dispar* (3/11; 27,3%) y *G. lamblia* (2/11; 18,2%), respectivamente. El 29,1% de los pacientes presentó poliparasitismo intestinal. Cabe destacar que las infecciones parasitarias solo se detectaron en pacientes con urticaria severa y moderada.

El porcentaje de infecciones parasitarias detectado resulta similar al de otros reportes internacionales que describen un predominio de organismos protozoarios, en particular *Blastocystis spp* en casos de UCE con respecto a los controles (Kolkir, *et al*, 2016). Un estudio realizado en Argentina notifica una mayor frecuencia de *Blastocystis spp* (85,7%) en estos pacientes (Casero, *et al*, 2015). En tanto, Balint y colaboradores en Hungría, describen un menor porcentaje (6,25%) de este protozoo en casos con urticaria crónica (Balint, *et al*, 2014).

Se ha sugerido que *Blastocystis spp.* está vinculado con la activación de un patrón de respuesta Th2, con alta producción de interleucinas 4, 5 y 13, lo que daría lugar a reacciones alérgicas mediadas por IgE (Katsarou-Katsari, *et al*, 2008). Este protozoo tiene la capacidad de activar la vía alternativa del complemento (C3a y C5a), que actuaría sobre los mastocitos y basófilos. Se estimularía entonces la liberación de histamina y la aparición de lesiones urticarianas (Vogelberg, *et al*, 2010).

El 54,5% de los pacientes analizados estaban infectados por *E. nana*. Este protozoo intestinal ha sido previamente identificado como causa de UCE en un paciente de Italia, tratado exitosamente con un antiparasitario que eliminó el cuadro de urticaria (Veraldi, *et al*, 1991). *E. nana* se considera un comensal no patógeno que habita el colon humano (Poulsen & Stenvold, 2016), aunque algunos autores lo relacionan con cuadros de diarreas crónicas, que responden favorablemente al tratamiento específico (Shah, *et al*, 2012; Stauffer *et al*, 1974). La prevalencia mundial de este protozoo intestinal es de 3,4%, con un predominio en individuos sanos (Poulsen & Stenvold, 2016).

Varga y colaboradores, en Rumania y Escobedo y colaboradores en Cuba, refieren un porcentaje de infección por *G. lamblia* de 27,2% y 2,9%, respectivamente, en pacientes con urticaria crónica (Varga, *et al*, 2001; Escobedo, *et al*, 2001).

Fasciola hepatica y *Toxocara canis* han sido identificados en pacientes con urticaria crónica (Dimirci, *et al*, 2003; Bellanger, *et al*, 2010). Estos y otros helmintos intestinales no fueron detectados en la actual investigación, lo cual pudiera estar en relación con las características de la población investigada (100% procedían de área urbana, provista de acueducto y alcantarillado, con elevado nivel educacional), lo cual ha sido previamente demostrado por otros autores (Escobedo, *et al*, 2001; Yilmaz, *et al*, 2016; Kolkhir, *et al*, 2016).

Este representa el primer estudio realizado en Cuba sobre la co-infección producida por *H. pylori* y los parásitos intestinales en pacientes con UCE, con un predominio de la infección bacteriana (65,6% vs 34,4%). Seis de los pacientes estaban co-infectados (*H. pylori*/*Blastocystis* spp/*Endolimax nana* (3/6), *pylori*/*Blastocystis* spp (1/6), *H. pylori*/*Entamoeba hystolitica-dispar* (1/6) y *H. pylori*/*Endolimax nana* (1/6).

Reportes internacionales notifican la presencia de co-infecciones producidas por *H.pylori*-parásitos intestinales, en especial *Blastocystis* spp. y *G.lamblia* en pacientes con urticaria crónica (Cherrez, *et al*, 2017; Caffarelli, *et al*, 2013). Durante los últimos años la prevalencia de *Blastocystis* spp., se ha incrementado superando a la giardiasis y sus múltiples impactos sobre la salud humana ha conducido a que se considere una parasitosis emergente (Tan, 2008; Giacometti, *et al*, 2003). No existen notificaciones previas de infecciones mixtas por *H.pylori*-*E.nana*, ni tampoco de *H. pylori*/*Entamoeba hystolitica-dispar* en pacientes con urticaria.

El papel de *H. pylori* en la patogenia de la urticaria crónica ha sido discutido y aunque algunos autores niegan una implicación directa en su etiología, admiten que este microorganismo exacerba los síntomas de urticaria, estableciéndose una relación directamente proporcional entre la severidad de la enfermedad dermatológica, el inóculo bacteriano y el grado de infiltración inflamatoria demostrada por la biopsia gástrica (Kutlubay, *et al*, 2014, Magen & Mishal, 2012). Asimismo, el rol patogénico de los protozoos identificados en los casos de coinfecciones en el actual estudio: *Blastocystis spp*, *Entamoeba hystolitica-dispar* y *E.nana*, ha sido previamente cuestionado en otras investigaciones (Yilmaz, *et al*, 2016; Moosazadeh, *et al*, 2016; Thanya, 2007). Resulta necesario diseñar futuros estudios caso-control en Cuba, para demostrar el papel patógeno de los parásitos intestinales y *H. pylori* en pacientes con urticaria crónica.

IV.3 Papel de *H. pylori* y protozoos intestinales en pacientes con urticaria crónica espontánea grave

La urticaria se acompaña en muchas ocasiones de angioedema, con afectación de las mucosas respiratoria, gastrointestinal y de los genitales, lo que agrava los síntomas de la enfermedad (Rodríguez del Río & Ibáñez, 2013).

En el actual estudio, de los 32 casos con UCE, el 50% presentaron angioedema, lo que contrasta con los resultados obtenidos por otros autores, que notifican un menor porcentaje de pacientes con urticaria/angioedema (< 1%-30%) (Rodríguez del Río & Ibáñez, 2013).

En países asiáticos como China, se notifican cifras de 23% de pacientes con angioedema y urticaria (Ticonpa-Wong, 2014), en tanto que un estudio realizado en Inglaterra refiere un porcentaje entre 15-20% (Peroni, *et al*, 2010). Sánchez-Borges en Venezuela, encuentra que en 441 pacientes con urticaria crónica sólo el 14% desarrolla angioedema, mientras que Hernández-Ochoa en 152 pacientes mexicanos con esta enfermedad, informa que el 13,2% tenía angioedema (Sánchez-Borges, *et al*, 2015; Hernández, *et al*, 2013).

Aunque algunos autores plantean que la asociación entre angioedema y *H. pylori* resulta poco frecuente (Rogala, *et al*, 2014; Leiding, *et al*, 2014), en la actual investigación, se encontró que 12 de los 16 pacientes con angioedema (75%) estaban infectados por esta bacteria.

Otros investigadores han relacionado la infección por *H. pylori* con el angioedema. Farkas y colaboradores describen el caso de una paciente con angioedema hereditario y un déficit adquirido del inhibidor C1 del complemento (C1INH) quien estaba infectada por esta bacteria. La paciente fue tratada y resolvió los síntomas de angioedema y la normalización de los valores del complemento (Farkas, *et al*, 2009). Asimismo, Rais y colaboradores, notifican un caso de déficit hereditario de C1INH, con múltiples episodios de angioedema, al que se le detecta una gastritis crónica activa por *H. pylori*. Una vez que fue erradicada la infección, desapareció el angioedema y se normalizaron las concentraciones de C1 (Rais, *et al*, 1999).

Dada la gravedad del cuadro de angioedema en pacientes con urticaria, resulta imprescindible la búsqueda de las causas que lo originan, con el fin de eliminarlas y mejorar la calidad de vida del paciente.

IV.4 Características epidemiológicas relacionadas con la infección por *H. pylori* y parásitos en pacientes con urticaria crónica espontánea.

En la actual investigación, se observó que los pacientes con UCE fumadores y consumidores de café presentaron una mayor frecuencia de infecciones por protozoos intestinales, con relación a los que no tenían dichos hábitos (35,7% vs 25,8% y 42,9% vs 27,8%), respectivamente.

Tabla IV.3. Características epidemiológicas relacionadas con la infección por *H. pylori* y parásitos intestinales en pacientes con urticaria crónica espontánea, Hospital Manuel Fajardo, abril-septiembre 2018.

Variables	Infección por <i>H. pylori</i>		Infección por protozoos	
	Si 21(65,6%)	No 11(34,4%)	Si 14 (43,8%)	No 18 (56,2%)
Fumador				
Si (n=10)	6 (28,6%)	4 (36,4%)	5 (35,7%)	5 (27,8%)
No (n=22)	15(71,4%)	7 (63,6%)	7 (50%)	15 (83,3%)
Consumo excesivo de café				
Si (n=11)	7 (33,3%)	4 (36,4%)	6 (42,9%)	5 (27,8%)
No (n=21)	14(66,7%)	7 (63,6%)	6 (42,9%)	15 (83,3%)
Consumo excesivo de bebidas				
Si (n=9)	6 (28,6%)	3 (27,3%)	4 (28,6%)	5 (27,8%)
No (n=23)	15(71,4%)	8 (72,7%)	8 (57,1%)	15 (83,3%)
Consumo de agua hervida				
Si (n=17)	12(57,1%)	5 (45,5%)	6 (42,9%)	11(61,1%)
No (n=15)	9 (42,9%)	6 (54,5%)	6 (42,9%)	9 (50%)
Uso individual de utensilios para comer				
Si (n=23)	18(85,7%)	5 (45,5%)	9 (64,3%)	14 (77,8%)
No (n=9)	3 (14,3%)	6 (54,5%)	3 (21,4%)	6 (33,3%)

Lee y colaboradores señalan que el hábito de fumar está asociado a la ocurrencia de urticaria acompañada de angioedema en pacientes con una prueba de nicotina positiva. Adicionalmente, se ha demostrado que el humo del cigarrillo, la triacetilglicerina contenida en los filtros de estos y las resinas epoxi de las pipas de fumar, desencadenan cuadros de urticaria crónica (Lee, *et al*, 2017).

La literatura internacional revela que la cafeína, principal componente químico del café, está involucrada en la génesis de la urticaria crónica recurrente, siendo esta enfermedad más frecuente en las personas que consumen mayor cantidad de café (Togneti, *et al*, 2014).

En el presente estudio, las variables estudiadas: consumo excesivo de café, cigarros, bebidas alcohólicas y no consumo de agua hervida estuvieron presentes con menor frecuencia en los pacientes con UCE infectados por *H. pylori*, con relación los no infectados.

La literatura internacional no recoge antecedentes de estudios previos que analicen la relación entre estas variables de riesgo de las infecciones por *H. pylori* y parásitos intestinales en pacientes con urticaria crónica. Sin embargo, las variables hábito de fumar, consumo excesivo de café y de bebidas alcohólicas, se relaciona con una mayor frecuencia de infección por *H. pylori*. (Rodríguez, *et al*, 2013; Eusebi, *et al*, 2014).

De manera general, existen escasos estudios en Cuba, que valoran de forma individual la frecuencia de las infecciones por *H. pylori* o parásitos intestinales en pacientes con urticaria crónica. Estos reportes emplean un solo método diagnóstico para *H. pylori* y no descartan otras causas infecciosas y no infecciosas de UCE (Sugrañes-Montalván, *et al*, 2017; Santiesteban-Sauqué, *et al*, 2010; Escobedo, *et al*, 2001).

La presente investigación sortea estas dificultades y emplea una combinación de pruebas de laboratorio previamente validadas en los LNR del IPK, con excelentes resultados, así como definiciones de caso que garantizan una mayor certeza diagnóstica (Llanes, *et al*, 2014; Corrales, 2016; Núñez, *et al*, 2003).

Por otra parte, la estrategia de investigación trazada nos permitió detectar co-infección *H. pylori*-protozoos intestinales, demostrándose una frecuencia de 18,8%. No obstante a que el número de pacientes con UCE investigados es limitado este, siendo necesario diseñar nuevos estudios en el futuro y evaluar un mayor número de casos.

La literatura internacional explorada se refiere a estudios donde se explora la presencia de uno u otro microorganismo ya sea de origen bacteriano o parasitario en el paciente con el cuadro crónico de la urticaria (Kutlubay *et al.*, 2014; Kolkhir *et al.*, 2016). El presente estudio representa una primera aproximación al conocimiento del papel de *H. pylori* y protozoos intestinales en la patogenia de la urticaria crónica espontánea en pacientes cubanos.

En el presente estudio, la presencia de *H. pylori* en pacientes con urticaria crónica sugiere estar relacionada con el desarrollo de formas más severas de la enfermedad y el angioedema, por lo que se hace necesario ampliar los estudios para profundizar en estos aspectos, cuyos resultados sentarían pautas para el diagnóstico, clasificación y manejo oportuno de la enfermedad en Cuba.

V. CONCLUSIONES

- El predominio de urticaria crónica espontánea en mujeres de edad media, con elevado nivel educacional y amas de casa guarda relación con lo descrito en la literatura internacional y con las características sociodemográficas de la población cubana.
- La presencia de *H. pylori* en pacientes con urticaria crónica se relaciona con el desarrollo de formas clínicas más severas de la enfermedad, lo que pudiera tener futuras implicaciones en el manejo integral de la enfermedad en nuestro medio.
- La elevada proporción de *H. pylori*, con baja co-infección de protozoarios intestinales y la ausencia de helmintiasis, refleja las características socioeconómicas de la población atendida en el Hospital Manuel Fajardo y se corresponde con otros estudios realizados en pacientes cubanos.
- La mayor frecuencia de protozoos intestinales en pacientes con urticaria crónica espontánea fumadores y consumidores de café, amplía el conocimiento de esta enfermedad en el país.

VI. RECOMENDACIONES

- Ampliar el universo de estudio incluyendo un mayor número de casos con urticaria crónica espontánea y casos controles.
- Realizar nuevos diseños de investigaciones para demostrar la causalidad de otros agentes infecciosos así como la influencia de otras variables en pacientes con urticaria crónica recurrente en Cuba.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amaya D, Sánchez A, Sánchez J. Urticaria inducible: serie de casos y revisión de la literatura. *Biomédica*.2016;36:p.10-2.
- Aguilar Hernández I. Urticaria en Enfermedades dermatológicas. Guía terapéutica para la Atención Primaria en Salud. (eds). Capítulo 11. Edit. Ecimed.La Habana; 2010.p100.
- Altman K, Chang C. Pathogenic Intracellular and Autoimmune Mechanisms in Urticaria and Angioedema, *Clin Rev Allergy Immunol*.2013;45:47-62.
- Asaka M, Kato M, Takahashi SI, Fukuda Y, Sugiyama T, Ota H et al. Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* Infection in Japan.2010;15:p.1-20.
- Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL) *Allergy*. 2005;60:1073–1078. [PubMed]
- Balint A, Doczi I, Bereczki L, Gyulai R, Szucs M, Farkas K et al. Do not forget the stool examination!-cutaneous and gastrointestinal manifestations of *Blastocystis* sp. infection. *Parasitol Res*.2014;113:p.1585– 1590.
- Bellanger AP, Humbert P, Gavignet B, Deschaseaux AD, Barisien C, Roussel S et al. Comparative assessment of enzymelinked immunosorbent assay and Western blot for the diagnosis of toxocariasis in patients with skin disorders. *Br J Dermatol*.2010;162:p.80–82.
- Biagtan MJ, Ravi K. Viswanathan RK, Evans MD, Mathur SK. Clinical utility of the Chronic Urticaria.Index *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.2011; Vol127, Issue 6:p1626-1627.
- Bossi F, Peerschker E, Ghebrehiwet B.Cross-talk between the complement and the kinin system in vascular permeability, *Immunology Letter*.2011; 30:7-13.
- Bonamigo RR, Leite CS, Bakos L. Association of *Helicobacter pylori* and chronic idiopathic urticaria. *Rev Assoc Med Bras*.1999; 45:p.9-14.
- Bruske I, Satndl M, Weidinger S, Klümper C, Hoffmann B, Schaaf B et al.Epidemiology of urticaria in infants and young children in Germany results

- from the German LISApplus and GINIplus Birth Cohort Studies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:36-42.).
- Brito R, Penattil HC, Cavariani MR, Nogueira CR, Ferreira da Silva GM. Autoimmune thyroid disease as a risk factor for angioedema in patients with chronic idiopathic urticaria: a case-control study. *Sao Paulo Med J.* 2012; 130(5):294-8.
- Capparoni C, Gandur A. Urticaria: revisión de la fisiopatología. *Revista Médica universitaria (Facultad de Ciencias Médicas UNCuyo).* 2008;4(1).
- Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review. *Acta Derm Venereol.* 2013;93:26872.
- Carrasco, S. Metodología de investigación científica: Pautas metodológicas para diseñar y elaborar el proyecto de investigación. 2009 Lima: Ed. San Marcos. P.236.
- Cherrez-Ojeda I, Robles K, Bedoya P, Cherrez S, Cardona R, Barberán P et al. *World Allergy Organization Journal* (2017) 10:34 Disponible en: DOI 10.1186/s40413-017-0165-0.
- Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A et al. 2012. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*;129(5):1307-13. Criado PR, Facchini R, Wakisaka C, Silva dos Reis VM. Chronic urticaria in adults: state of the art in the new millennium. *An Bras Dermatol.* 2015; 90(1):74-89. DOI: Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153509>
- Corrales R. Ensayo inmunoenzimático para la detección de anticuerpos IgG qcontra *Helicobacter pylori*. *Inst Med Trop "Pedro Kourí"* 2016 La Habana.
- Curto L, Silvestre J, Giménez A. Actualización en el tratamiento de la urticaria crónica. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;826:1-14.
- Curto Barredo L, Silvestre JF, Giménez Arnau AM. Actualización en el tratamiento de la urticaria crónica. *Actas Dermosifiliográficas.* 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.12.019>.

- Dias GA, Pires GV, Valle SO, Dortas SD, Levy S, França AT et al. Impact of chronic urticaria on the quality of life of patients followed up at a university hospital. *Anais brasileiros de dermatologia*, 2016;91(6):p.754-759.
- Dionigi PCL, Menezes MC, Forte WCN. A prospective ten-year follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergol Immunopathol (Madrid)* 2016, 44:p.286-91.
- Demirci M, Yildirim M, Aridogan BC, Baysal V, Korkmaz M. Tissue parasites in patients with chronic urticaria. *J Dermatol* 2003;30:P.777–781.
- Duquesne A, Llanes R, Feliciano O, Falcón R. Diagnóstico serológico de *Helicobacter pylori* en pacientes con síntomas digestivos. *Rev. Cub. de Invest. Biomed.* 2017;36(4):p.1-12.
- Escobedo AA, Almirall P, Alfonso M, Salazar Y, Avila I, Cimerman S et al. Hospitalization of Cuban children for giardiasis: a retrospective study in a paediatric hospital in Havana. *Ann Trop Med Parasitol* 2011;105:47–56.
- Ekesbo R, Toth E, Fork FT, Held M, Nilsson I, Wadstrom T et al. Chronic *Helicobacter pylori* infection in a population in southern Sweden analysed by histopathology, immunoblot and ELISA serology. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18(6):p.589-593.
- Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2014 Suppl 1:1-5. doi: 10.1111/hel.12165.
- Falsafi T, Lavasani P, Basardeh I, Massarrat S, Landarani Z. (2014). Evaluation of an Iranian Home-made *Helicobacter pylori* Stool Antigen ELISA Kit. *Jundishapur J Microbiol.* 2014;7(6):p.1062.
- Farkas H, Martínez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2017;72(2):300-313. Disponible en:DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.13001>[Links]

- Ferrer M, Bartra J, Giménez-Arnau A, Jauregui I, Labrador-Horrillo M, Ortiz de Frutos J. Management of urticaria: not too complicated, not too simple. Clin Exp Allergy. 2015 Apr;45(4):731-43.
- Frances L, Leiva M, Silvestre J. Omalizumab in the treatment of chronic urticaria. Actas Dermosifiliogr.2014;105:p.45-52.
- Galassi N, Riera N, Rey G, Bracci MME, Malbran A. Urticaria crónica. Medicina (Buenos Aires), 2003; 63:15-20.7.
- Giacometti A, Cirioni O, Antonicelli L, D'Amato G, Silvestri C, Del Prete MS. Prevalence of intestinal parasites among individuals with allergic skin diseases. J Parasitol. 2003;89:490-2.
- Gisbert JP, Morena FD, Abaira V. Accuracy of Monoclonal Stool Antigen Test for the Diagnosis of H. pylori Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol.2006;101:p.1921-1930.
- Gisbert JP, Calvet X, Ferrandiz J, Mascort J, Alonso-Coello P, Marzo M et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con dispepsia. Aten Primaria.2012; 44(12): 1-38.
- Greaves M. Chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2000;105:p.664.
- Gu H, Gu G, Zhang G. Association between Helicobacter pylori Infection and Chronic Urticaria: A Meta-Analysis. Gastroenterol Res Pract 2015 <http://dx.doi.org/10.1155/2015/486974>.
- Guillen Escalón J, Vargas MAR, Mendoza Magaña E, Zepeda Ortega B, Sienra Monge JJL, Del Río Navarro BE. Urticaria y angioedema. Alergia (México). 2007;54(2):54-65.
- Gupta, MA, Gupta A K. Chronic idiopathic urticaria and posttraumatic stress disorder (PTSD): an under-recognized comorbidity.Clin Dermatol. 2012;30(3):351-4.
- Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut.2015;64:p.1353-1367.
- Hernández C, Gómez C, Rodríguez I, Riquelme HM, de la Garza RE, González SN. Prevalencia de urticaria crónica y patologías asociadas en el Centro

- Regional de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Universidad Autónoma de Nuevo León. Medicina Universitaria.2013; 15(60):p.114-117.
- Hizal M, Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y. The relationship between Helicobacter pylori IgG antibody and autologous serum test in chronic urticaria, Internat J Dermatol.2000;39: p 443–445.
- Jekar DW, An YJ, Lee S, Lee J, Kim Y, Park YJ et al. Evaluation of a newly developed rapid stool antigen test using an immunochromatographic assay to detect Helicobacter pylori. Jpn J Infect Dis.2013; 66(1):p.60-4.
- Kaplan AP. Chronic urticarial: pathogenesis and treatment. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:465.
- Kasperska A, Brzoza Z, Rogala B. Sex hormones and urticaria. J Dermatol Sci. 2008;52(2):p79-86.
- Katsarou-Katsari A, Vassalos CM, Tzanetou K, Spanakos G, Papadopoulou C, Vakalis N. Acute urticaria associated with amoeboid forms of Blastocystis sp. subtype 3. Acta Derm Venereol. 2008;88:80-1.
- Konstantinou G, Asero R, Ferrer M, Knol E, Maurer M, Raap U et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. Allergy.2013; 68:27-36.
- Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticarial and internal parasites a systematic review. Allergy.2016; 71:308–322.
- Kulthanan K, Chiawsirikajorn Y, Jiamton S. Acute urticaria: etiologies, clinical course and quality of life. Asian Pac J Allergy Immunol.2008;26:1-9.
- Kutlubay, Zara T, Engin B, SerdaroS, Tüzün Y, Yilmaz E, Eren B. Helicobacter pylori infection and skin disorders. Hong Kong Med J.2014; 20:317–24. DOI: 10.12809/hkmj134174.
- Lennart J. The history of urticaria and angioedema. Clin Exp Dermatol. 1999; 25:33-41.
- Lizondo GB, López JL, Vargas H. Urticaria. Rev Pac Med Fam. 2005; 2(2):98-103.

- Lee N, Lee Y, H Lee, Ryong D, Min Y. Epidemiology of Chronic Urticaria in Korea Using the Korean Health Insurance Database, 2010-2014. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017 Sep; 9(5):p.438–445.
- Leiding JW, Beakes D, Dreskin SC, Grumach A, Hide M, Reshef A, Triggiani M, Kaliner MA. Case Title: 45 year-old male with recurrent angioedema: WAO international case-based discussions. *World Allergy Organ J.* 2014;22;7:2.
- Lin Z, Cheng S, Yan Q, Liu X, Zheng W, Hu X. Development of an immunochromatographic lateral flow device for rapid detection of *Helicobacter pylori* stool antigen. *Clin Biochem.* 2015; 48(18):P.1298-1303.
- Liuty M, Kalimo K, Uksila J, Kalimo H. Etiologic aspects of chronic urticaria. *Int J Dermatol* 1998; 37:p.515-519.
- Llanes R, Feliciano O, Gutiérrez O, Gala A, Valdés L, Capó V, Llop A, Millan L, Rodriguez A. Nuevos conocimientos sobre el diagnóstico y la resistencia antimicrobiana de *Helicobacter pylori* en Cuba. *Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* 2014; 2 (4):p.1-9.
- Magen E, Mishal J. Possible benefit from treatment of *Helicobacter pylori* in antihistamine resistant chronic urticaria. *Clin Experim Dermatol* .2012; 38,12.
- Magen E, Delgado JS. *Helicobacter pylori* and skin autoimmune diseases. *World J Gastroenterol* .2014, 20(6): p.1510-1516.
- Malfertheiner P. Diagnostic methods for *H. pylori* infection: choices, opportunities and pitfalls. *United European Gastroenterol J.* 2015;3:429–31. Disponible en: doi:10.1177/2050640615600968
- Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T: Chronic urticaria: an internet survey of health behaviours, symptom patterns and treatment needs in European adult patients. *Br J Dermatol* .2009;160:633-41.
- Maurer M, Bindselev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, et al. Chronic idiopathic urticaria (CIU) is no longer idiopathic: time for an update. *Br J Dermatol.* 2013; 168: 455-6.
- Mogica J, Gómez VM. Asociación entre *H.pylori* y urticaria crónica de origen alérgico y no alérgico. *Rev Alergia Mexico*, 2013; 6:p.161-163.
- Mohammadi M, Talebkhan Y, Khalili G, Mahboudi F, Massarrat S, Zamaninia L et al. Advantage of using a home-made ELISA kit for detection of *Helicobacter*

- pylori infection over commercially imported kits. Indian J Med Microbiol.2008; 26(2): 127-131.
- Moosazadeh M, Lankarani KB, Afshari M. Meta-analysis of the Prevalence of Helicobacter pylori Infection among Children and Adults of Iran. Int J Prev Med. 2016; 7: 1-10.
- Miftahussurur M, Yamaoka Y. Diagnostic Methods of Helicobacter pylori Infection for Epidemiological Studies :Critical Importance of Indirect Test Validation. 2016 BioMed:p.1-4.
- Núñez FA, Cordoví RA. Manual de Técnicas Básicas para el Diagnóstico de las Parasitosis Intestinales. Editado por el Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP) y la UNICEF. Libro folleto de 23 páginas, con 16 fotos a color y dos dibujos. 2003.
- Odaka T, Yamaguchi T, Koyama H, Saisho H, Nomura F. Evaluation of the Helicobacter pylori stool antigen test for monitoring eradication therapy. Am J Gastroenterol.2002; 97: 594-599.
- Oeling A Urticaria. En Alergología e Inmunología Clínica A. Oehling. Primera Edición Interamericana.McGraw Hill 1995.p.173-186.
- Oficina Nacional de Estadísticas de Cuba. Censo de Población y Viviendas 2012. Resumen adelantado, resultados definitivos de indicadores seleccionados en Cuba, provincias y municipios. La Habana, 2012. Disponible en:<http://www.one.cu/resumenadelantadocenso2012.htm>
- Ozkaya-Bayazit E, Demir K, Ozgüroğlu E, et al. Helicobacter pylori eradication in patients with chronic urticaria. Arch Dermatol 1998; 134:p.1165-6.
- Pandya HB, Patel JS, Agravat HH, Singh NK. Non-Invasive Diagnosis of Helicobacter pylori: Evaluation of Two Enzyme Immunoassays, Testing Serum IgG and IgA Response in the Anand District of Central Gujarat,India. J Clin Diagn Res.2014;8(6):p.12-15.
- Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of Helicobacter pylori : What should be the gold standard? World J Gastroenterol.2014;20(36):p.12847-12859.

Peroni A, Colato C, Schena D, and Girolomoni G. Urticarial lesions: If not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticarial. Part I. Cutaneous diseases. J Am Acad Dermatol. 2010; 62:541-555.

Petri WA. Therapy of intestinal protozoa. Trends in Parasitology.2003;19:p.523-526.

Poulos LM, Waters AM, Correl PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. J Allergy Clin Immunol.2007;120:p.878-84.

Poulsen CS, Stenvold CR. Systematic review on Endolimax nana: A less well studied intestinal ameba. Trop Parasitol 2016; 6: 8-29.

Pueyo S, Litwak G. Dermatosis reactivas. En: Larralde L, Abad E, Luna P. Dermatología pediátrica. 2.a Ed. Buenos Aires: Ed Journal; 2010;p.364-419.

Rais M, Unzeitig J, Grant JA. Refractory exacerbations of hereditary angioedema with associated Helicobacter pylori infection. J Allergy Clin Immunol 1999; 103:p.713-714.

Reynders M, Miendje VY, Dahma H, Scheper T, Hanke M, Decolvenaer M et al. Performance of individual Helicobacter pylori antigens in the immunoblot-based detection of H. pylori infection. FEMS Immunol Med Microbiol. 2012;64:p.352-363.

Ricci C, Holton J, Vaira D.(2007). Diagnosis of Helicobacter pylori: invasive and non invasive tests. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 21:299-313.

Ring, J, Grosber, M. Urticaria: attempts at classification. Curr Allergy Asthma Rep.2012;12(4):p.263-6.

Rodríguez del Río P, Ibáñez Sandín MD. Urticaria y angioedema. Pediatría Integral 2013; XVII(9):p.616-627.

Rodríguez CM. En: Procedimientos Técnicos en Microbiología Clínica (ed). Edit. Científico-Técnica, La Habana;2004.p.429.

Rogala B, Bozek A, Glück J, Rymarczyk B, Jarzab J, Maurer M. Coexistence of angioedema alone with impaired glucose tolerance. Int Arch Allergy Immunol. 2014;165:265-9.

- Sabbi T. Short review about *Helicobacter pylori* infection in pediatric age: epidemiological and clinical findings, diagnosis, therapy and role of probiotics. *Pediatr Med Chir*.2011; 33(5-6):p.221-226.
- Sabroe A. Acute Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:11-21.
- Sadighha A, Shirali R, Mohaghegh Z. Relationship between *Helicobacter pylori* and chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.2009; 23:p169-243.
- Saini SS. Urticaria and angioedema. En: Adkinson FN, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, et al. *Middleton's Allergy. Principles and practice*. EUA: Elsevier; 2014.
- Santiesteban X, Romero G, Téllez N, Moreno A, Santos Y. Urticaria crónica asociada a *Helicobacter pylori*.Cuba,2009.
- Santiesteban-Sauqué X, Romero-Ochoa G, Téllez-Céspedes N, Moreno-Castillo, Santos-Piñón Y. Urticaria crónica asociada a *Helicobacter pylori* Artículo Original MEDISAN.2010;14(1):p.36.
- Sánchez-Borges M, Tassinari S, Flores A. Características epidemiológicas en pacientes con urticaria crónica espontánea resistente al tratamiento con antihistamínicos. *Revista Alegria México*,2015;62:279-286.
- Sánchez Borges M, Caballero Fonseca F, Capriles Hulett A. Subtypes of chronic urticaria in patients attending allergy clinics in Venezuela. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*.2014;46:210-215.
- 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.
- Sedó-Mejía G, Yong-Rodríguez A, Monge-Masís O, Hidalgo-Matlock B. Recomendaciones para el diagnóstico, clasificación y el manejo de la urticaria. *Acta Médica Costarricense*.2015,Vol 57 (3).
- Seo JH, Kwon JW. Epidemiology of urticaria including physical urticaria and angioedema in Korea. *Korean J Intern Med* 2018 May 11. doi.org/10.3904/kjim.2017.203

- Shah M, Tan CB, Rajan D, Ahmed S, Subramani K, Rizvon K, et al. Blastocystis hominis and Endolimax nana co-infection resulting in chronic diarrhea in an immunocompetent male. *Case Rep Gastroenterol*. 2012;6:358–64.
- Staubach P, Vonend A, Burow G, Metz M, Magerl M, Maurer M. Patients with chronic urticaria exhibit increased rates of sensitisation to *Candida albicans*, but not to common moulds. *Mycoses*. 2009 52(4):334-8. doi: 10.1111/j.1439-0507.2008.01601.x.
- Silva JM, Villares KD, Monteiro CA, Colaúto MD, Santos CA, Mattar R. Validation Of A Rapid Stool Antigen Test For Diagnosis Of *Helicobacter Pylori* Infection. *Rev Inst Med Trop*.2010; 52(3):125-128.
- She RC, Wilson AR, Litwin CM. Evaluation of *Helicobacter pylori* Immunoglobulin G (IgG), IgA, and IgM Serologic Testing Compared to Stool Antigen Testing. *Clin Vacc Immunol*. 2009;16(8):p.1253-1255.
- Shimoyama T, Oyama T, Matsuzaka M, Danjo K, Nakaji S, Fukuda S. Comparison of a stool antigen test and serology for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in mass survey. *Helicobacter*.2009;14: 87-90.
- Staubach, Vonend, Burow et al, 2009; Brito, Gonçalves, Penattil et al, 2012)
- Sugrañes-Montalván A, Barreto-Suárez E, Nicolau-Pestana E, Quesada-Leyva L. Relación entre infección por *Helicobacter pylori* y urticaria crónica. *Rev Alerg Mex*.2017;64(4):p.396-402.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis.*Gut*.2015;64:1353-1367.
- Stauffer JQ, Levine WL. Chronic diarrhea related to *Endolimax nana*: Response to treatment with metronidazole. *Am J Dig Dis*. 1974;19:P.59–63.
- Tan KS. New insights on classification, identification, and clinical relevance of *Blastocystis* spp. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:p.639-65.
- Tarbox JA, Gutta RC, Radojicic C, Lang DM. Utility of routine laboratory testing in management of chronic urticaria/angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(3):p.239-43.

- Thanya L, Maurera R, Cova JA, Paredes L. Parasitosis más frecuentes en pacientes con urticaria crónica. 2007 Revista Médica de la Extensión Portuguesa;1 (1).
- Tebbe B, Geilen CC, Schulzke JD, et al. Helicobacter pylori infection and chronic urticarial. J Am Acad Dermatol 1996; 34:p.685-6.
- Tedeschi A, Kolkhir P, Asero R, Pogorelov D, Olisova O, Kochergin N et al. Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects, Allergy.2014;69:p.683-691.
- Tincopa-Wong O. Urticaria y angioedema: una visión general. Acta Médica Peruana. 2014, 31:p.111-124.
- Tognetti L, Murdaca F, Fimiani M. Caffeine as a cause of urticaria-angioedema.
- Indian Dermatol Online J. 2014 (Suppl 2):S113-5. doi: 10.4103/2229-5178.146181.
- Tolone S, Pellino V, Vitaliti G, Lanzafame A, Tolone C. Evaluation of Helicobacter Pylori eradication in pediatric patients by triple therapy plus lactoferrin and probiotics compared to triple therapy alone. Italian J Pediatr.2012; 38:p.63.
- Torchia D, Francalanci S, Bellandi S, Fabbri P. Multiple physical urticarias. Postgrad Med J. 2008;84(987):e1-2.
- Turrientes López MC, López Vélez R. Diagnóstico de parasitosis intestinales. Jano.2003; LIX:p.39-41.
- Valk PG, Vander, Moret G, Kiemeney LA: The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. Br J Dermatol. 2002;146:110-3.
- Varga M, Dumitrascu D, Piloff L, Chioreanu E. Skin manifestations in parasite infection. Roum Arch Microbiol Immunol 2001;60:359–369.
- Veraldi S, Schianchi Veraldi R, Gasparini G. Urticaria probably caused by Endolimax nana. Int J Dermatol. 1991;30:p.376. [PubMed]
- Vogelberg C, Stensvold CR, Monecke S, Ditzgen A, Stopsack K, Heinrich-Grafe U, et al. Blastocystis sp. subtype 2 detection during recurrence of gastrointestinal and urticarial symptoms. Parasitol Int. 2010;59:469-71.

- Wedi B, Raap U, Kapp A: Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004, 4:387-96.
- Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*.2009; 5:10: 1-12 doi:10.1186/1710-1492-5-10
- 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:p.130-132.
- Yilmaz EA, Karaatmaca B, Sackese C. Parasitic Infections in Children with Chronic Spontaneous Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*.2016; 171:p.130–135.
- Yosipovitch G, Ansari N, Goon A, Chan YH, Goh CL: Clinical characteristics of pruritus in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*.2002;147:p.32-6.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al.The EAACI/GA2LEN/EDF/WA Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2014; 69:p.868-87.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev Jensen C, Walter CG, Church MK, Gimenez Arnau A, et al: EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria.*Allergy*.2009;64:1417-26.