

Autoinmunidad tiroidea e infección por *Helicobacter pylori* en la urticaria crónica

Pere Gaig Jané¹, Javier Domínguez Ortega²

¹Unidad de Alergia. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona.

²Unidad de Alergia. Hospital Virgen de la Concha. Zamora.

La urticaria crónica (UC) en un alto porcentaje de casos es de origen desconocido, pudiendo afectar en gran medida la calidad de vida de los pacientes afectados¹. En los últimos años se ha descrito que entre un 30 y un 50% de estas urticarias son de origen autoinmune². Así mismo, se ha relacionado con la presencia de infección por *Helicobacter pylori* (Hp) y autoinmunidad tiroidea (AT). Aunque no hay datos concluyentes, se han publicado diversos estudios que describían la desaparición de la urticaria tanto al tratar la infección por Hp, como al tratar con tiroxina a los pacientes que tenían anticuerpos antitiroideos (AAT) positivos eutiroideos o hipotiroideos. Vamos a repasar en el presente capítulo los datos existentes sobre ambas entidades en la urticaria crónica.

Autoinmunidad tiroidea y urticaria crónica

El término autoinmunidad tiroidea (AT) recoge las diferentes entidades con presencia de AAT positivos, tanto antioglobulina (aTGB) como antiperoxidasa tiroidea (aPOT), independientemente de la función tiroidea (enfermedad de Graves, tiroiditis autoinmunes o mixedema primario).

Las primeras descripciones sobre el origen autoinmune de algunas urticarias crónicas fueron las realizadas por Leznoff en 1983³ y posteriormente en 1989⁴, en que publicó un estudio de prevalencia de AAT positivos en pacientes afectados de UC, hipotizando que un subgrupo de pacientes afectados de UC idiopática (UCI) podrían ser de causa autoinmune.

En el momento actual, en el que no existen pruebas de laboratorio para detectar de rutina la presencia de autoanticuerpos funcionales frente a la IgE o frente a su receptor de alta afinidad (subunidad alfa), hemos de valernos de otros métodos diagnósticos para detectar las urticarias autoinmunes. Hoy se acepta la utili-

dad del autotest y de la presencia de AAT positivos como marcadores de autoinmunidad².

Prevalencia de anticuerpos antitiroideos positivos en los pacientes afectados de urticaria crónica

En la mayor serie publicada hasta la actualidad, Leznoff (4) encontró que 90 de 624 pacientes afectados de UCI presentaban AT. Este porcentaje (14,4%) era significativamente mayor al esperado (6%). Hubo un predominio franco en mujeres (7 a 1). El rango de edad era amplio (8-72 años). La mayoría de los 90 pacientes con AAT positivos presentaban urticaria y angioedema (86%), frente a sólo urticaria (11%) y sólo angioedema (3%). En 12 de ellos se asociaron otras enfermedades autoinmunes endocrinas (vitíligo, anemia perniciosa, adrenalitis, paratoiditis). Concluye que la presencia de AAT, junto a la función tiroidea, debería investigarse en todos los pacientes (sobre todo en mujeres) afectados de UCI.

Collet⁵ encuentra que de 45 pacientes afectados de UC (29 mujeres y 16 hombres), con una edad media de 45,6 años, 8 de ellos (17,7%) (todos mujeres) presentaron AAT positivos. Correspondían a enfermedad de Graves (1 caso), tiroiditis crónica juvenil (1 caso) y tiroiditis autoinmune del adulto (6 casos). En tres se asociaron otras enfermedades autoinmunes (vitíligo, esclerodermia, crioglobulinemia). En esta serie había un predominio de urticaria (7 casos) frente a urticaria y angioedema (1 caso). La determinación de TSH y la presencia de aPOT fueron las pruebas más útiles.

Lanigan⁶ en 1987 estudia a 50 pacientes afectados de enfermedad tiroidea con AAT (grupo A), otros 50 sin AAT (grupo B) y 50 controles sanos (grupo C). La presencia de UC fue de 14 (28%) en el grupo A, 2 (4%) en el grupo B y 3 (6%) en el grupo C. En contraste al predominio de UC en los pacientes con AAT, encuentra que el eccema es más frecuente en el grupo B (sin AAT) y la presencia de prurito crónico fue significativamente mayor en los grupos con enfermedad tiroidea, tanto con, como sin, AAT (grupos A y B), que en los controles (grupo C). Demuestran la asociación entre UC y AT, en particular con la tiroiditis de Hashimoto.

Recientemente Gaig⁷ estudia 170 pacientes afectados de UCI, de los que 25 (14,7%) presentaron AAT positivos. Hubó un predominio femenino (22 a 3). Sólo tres de ellos eran atópicos. Dos casos presentaban enfermedad de Graves, 23 tenían unos niveles séricos de T3 y T4 libre dentro de la normalidad, aunque la TSH

Autor	Número de pacientes	Prevalencia	Sexo (M/V)	Edad (años)
Leznoff ⁴	624	14,4%	7/1	8-72
Collet ⁵	45	17,7%	8/0	8-69
Gaig ⁷	170	14,7%	22/3	31-69

fue alta en 11. Diabetes mellitus, vitiligo y anemia megaloblástica fue observada en tres pacientes distintos. En 10 pacientes el autotest fue positivo y en ocho negativo antes de iniciar el tratamiento.

Turkas⁸ describe la presencia de niveles altos de aTGB en el 11,7% y de aPOT en el 9,6% de 94 pacientes afectados de UC. En 80 controles estuvieron elevados sólo en un 3% de casos para cada uno de ellos.

Zauli⁹ encuentra que la prevalencia de UC es mayor en mujeres y que se asocia a la presencia de AAT (+). Sin embargo el porcentaje de AAT en 70 pacientes afectados de UC no idiopática (33%) fue mayor al de 52 pacientes afectados de UCI (23%).

Respuesta al tratamiento con tiroxina

Leznoff⁴ fue el primero en describir que algunos pacientes afectados de UC tenían una respuesta espectacular al ser tratados con tiroxina, encontrando una mejoría evidente en 8 casos de 46 tratados. Posteriormente Collet⁵ también refiere mejorías en algunos de sus pacientes con AT no hipertiroideos al ser tratados con tiroxina.

En 1995 Rumbyrt¹⁰ publicó los resultados obtenidos al tratar a 10 pacientes eutiroides afectados de UC con tiroxina. Los siete que mejoraron tenían AAT positivos, mientras que los que no respondieron al tratamiento presentaban AAT negativos. En 5 pacientes reapareció la urticaria al parar el tratamiento, que se solucionó al reinstaurarlo de nuevo. La mejoría clínica no se asoció con cambios en el nivel de AAT. Las dosis empleadas fueron supresivas y no sustitutivas.

De 18 pacientes tratados con tiroxina por Gaig⁷ la respuesta fue buena en 15, mientras en dos fue parcial y en otro nula. La dosis media utilizada fue de 87,5 mcg/día (rango 50-200). La variación de los niveles de la TSH para todo el grupo fue desde un valor inicial de 5 hasta un final de 0,8 mUI/ml. La mejoría tampoco se relacionó con cambios en el nivel de AAT y sí produjo una disminución o desaparición de la reactividad cutánea al suero autógeno.

Carrapatoso¹¹ trató durante un año con 100 mcg/día a 18 pacientes (17 mujeres) afectas de UC. La mayoría (12 pacientes) quedaron en remisión completa, en tres la mejoría fue parcial, y otras 3 no completaron el estudio. La mejoría se asoció a una disminución de la TSH y del título de AAT.

Otros autores han publicado artículos con escaso número de pacientes afectados de UC y tratados con tiroxina, mejorando la mayoría¹²⁻¹⁵. Sin embargo no se ha publicado ningún trabajo realizado a doble ciego de tiroxina frente a placebo, creemos que principalmente debido a la necesidad de ajustar la dosis con mucho cuidado debido a la posible aparición de efectos tóxicos.

Mecanismo de acción de la tiroxina en la urticaria crónica

1. El mecanismo por el cual se produce una respuesta al tratamiento con tiroxina en los pacientes afectados de UC con AAT positivos, tanto con función tiroidea normal como baja, es desconocido.

2. No se relaciona con una disminución en el título de AAT^{7,10}.

3. Tampoco se debe a una acción directa de la tiroxina, pues al añadirla al suero de pacientes con autotest positivos, no produce una disminución de la respuesta cutánea (datos no publicados).

4. Se ha postulado que podría deberse a un efecto sobre la TSH. El tratamiento con tiroxina, y más si es a dosis supresivas, conlleva una disminución del nivel de TSH. Sin embargo, los pacientes hipertiroideos autoinmunes en que su urticaria evolucionó favorablemente al tratarlos con fármacos antitiroideos, presentaron un aumento (normalización) del valor de la TSH. No sabemos si en ambos tratamientos se debe al mismo mecanismo de acción.

5. Rumbyr¹⁰ trató con tiroxina a tres pacientes con UC sin AT, sin mejorar ninguno de ellos, mientras que mejoraron todos los que tenían AAT positivos. Esto nos hace suponer, aunque no hay más datos al respecto, que el efecto beneficioso de la tiroxina sólo se produce en aquellos pacientes afectados de UC con AT.

6. El tratamiento con tiroxina no modifica la respuesta cutánea al suero inicial almacenado. Sin embargo, sí se produce una disminución o desaparición de la respuesta cutánea al suero autógeno de los pacientes tratados con tiroxina en relación a la observada con el suero de antes de iniciar el tratamiento (figura 1). Esto sugiere que la acción se produce a nivel de la respuesta autoinmune, siendo el resultado una pérdida de actividad reactiva del suero, aunque como hemos comentado anteriormente, no se produce una disminución significativa del título de AAT^{7,10}.

7. En los pacientes afectados de enfermedad de Graves el control de la urticaria se asoció a una disminución de la reactividad cutánea del autotest.

8. Tedeschi¹⁶ ha publicado recientemente un trabajo que no da valor a la presencia de IgE específica frente a los aPOT descrita previamente por Bar-Sela¹⁷ en un paciente.

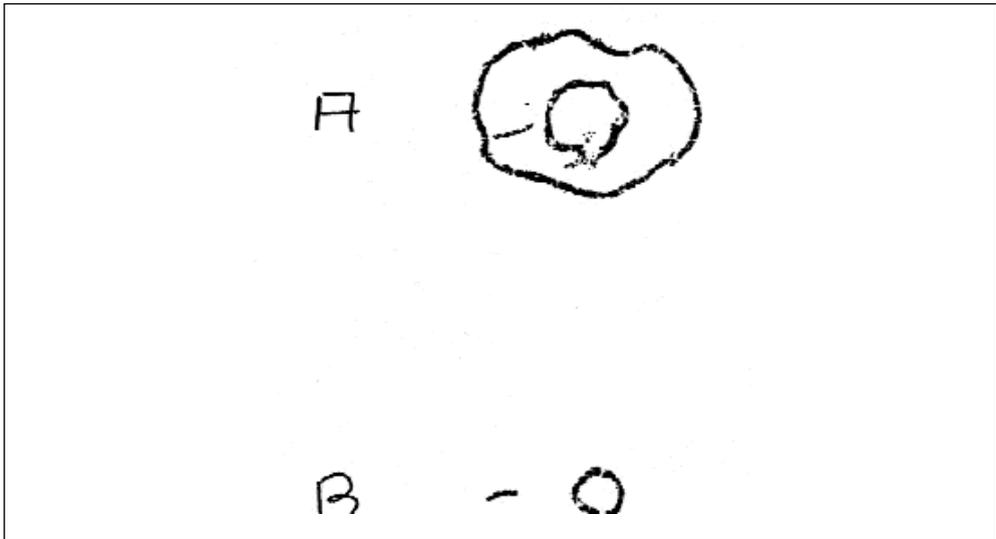


Figura 1. Resultado del autotest en un paciente tratado con tiroxina. A. Con suero de antes de iniciar el tratamiento. B. Con suero de después del tratamiento.

Pauta de tratamiento con tiroxina

Diferentes autores consideran indicado el tratamiento de los pacientes con AT y UC con tiroxina, si no son hipertiroideos^{7,10,18}. La pauta utilizada por Gaig es la siguiente:

Antes de empezar el tratamiento debe realizarse un ECG. Se deberán descartar las causas que contraindiquen el tratamiento con tiroxina y valorar en su caso la relación riesgo-beneficio. En todos los casos se informará al paciente para obtener su consentimiento.

La dosis inicial que nosotros utilizamos es de 50 mcg al día, pero en casos de pacientes de edad avanzada o de riesgo, empezamos con 25 mcg al día. Entonces vamos aumentando la dosis, con controles periódicos de la función tiroidea hasta el control de la urticaria o alcanzar dosis tóxicas (clínicamente o en los controles séricos). Hay que tener en cuenta que la respuesta es con dosis supresivas y no sustitutivas (muchos pacientes ya son eutiroideos antes de empezar el tratamiento). La respuesta no es progresiva y muchas veces se produce al cabo de pocos días de aumentar la dosis.

Una vez conseguida la respuesta deberá disminuirse el tratamiento para retirarlo en todos los pacientes que no lo necesiten para controlar su función tiroidea. Si se produce una recaída se puede volver a administrar.

Contrariamente a lo expuesto por Carrapatoso¹¹, creemos que la dosis de tiroxina debe individualizarse, ya que no todos los pacientes responden igual y hemos visto pacientes que con 50 mcg/día estaban dentro de límites tóxicos. Así mismo, la ausencia de respuesta en uno o dos meses aconseja la retirada del tratamiento. En algunos pacientes la respuesta se ha producido cerca o dentro de los límites de toxicidad de tal manera que quizás todos los pacientes con UC y AAT (+) responderían al tratamiento con tiroxina, pero los no respondedores sería aquellos que la dosis efectivas estarían dentro de niveles tóxicos.

Autoinmunidad tiroidea y urticaria crónica en niños

Dreyfus¹⁹ publicó en el año 1996 el caso de un niño de 9 años afecto de UC severa de 6 meses de duración que se acompañaba de broncoespasmo difícil de tratar y dolor abdominal que no respondía al tratamiento con antihistamínicos ni a altas dosis de corticoides. Presentaba aPOT positivos y era eutiroideo y respondió espectacularmente al tratamiento con tiroxina.

Collet⁵ describe el caso de una niña de 8 años con tiroiditis autoinmune juvenil afecta de UC, eutiroidea con niveles de TSH altos, que mejoró al ser tratada con tiroxina.

IgE anti-peroxidasa tiroidea en pacientes con urticaria crónica

Recientemente Tedeschi¹⁶ ha descrito el escaso valor de la presencia de IgE frente a aPOT en los pacientes con UC.

Hipertiroidismo autoinmune y urticaria crónica

Collet⁵, al tratar con carbimazol a un paciente afecto de enfermedad de Graves, le curó la urticaria.

Gaig⁷ trató con metimazol a dos pacientes con enfermedad de Graves desapareciendo su urticaria dentro de los primeros días de tratamiento. Se mantuvo la mejoría al dejar el tratamiento. En ambos casos hubo una disminución o desaparición de la reactividad cutánea del autotest inicial positivo.

Angioedema hereditario y autoinmunidad tiroidea

Muhleman²⁰ encuentra que la prevalencia de mujeres afectas de angioedema hereditario con AAT positivos fue superior a lo esperado. Esto no ocurrió con los hombres.

Conclusiones

La urticaria crónica es más frecuente en pacientes que presentan AAT positivos, con un claro predominio en mujeres de edad media o avanzada.

En todos los pacientes afectos de UC deberá investigarse la presencia de AAT elevados (sobre todo de aPOT) y el nivel de TSH.

Los pacientes que presenten AAT elevados, no hipertiroides, serán tributarios de realizar tratamiento con tiroxina¹⁸, a dosis individualizadas⁷, con los controles pertinentes. Estas dosis muchas veces son supresivas.

El tratamiento del hipertiroidismo puede hacer desaparecer la urticaria.

La presencia de AAT es un marcador de enfermedad autoinmune.

Helicobacter pylori y urticaria crónica

Infección por Helicobacter pylori y urticaria crónica

Helicobacter pylori (Hp) es una bacteria gram negativa, microaerofílica, oxidasa, catalasa y ureasa positiva, que fue identificada por Warren en 1983²¹. Los humanos son el principal reservorio y las vías de transmisión más admitidas son la fecal-oral y la oral-oral. Coloniza la mucosa gástrica (figura 2) y es una de las principales causas de infección gastrointestinal en el mundo²². Presenta dos antígenos de virulencia (Cag A y Vac A).

La infección por Hp es el principal factor etiológico de la gastritis crónica y enfermedad ulcerosa péptica y puede contribuir al desarrollo de adenocarcinoma y linfoma gástrico tipo MALT de bajo grado²³. Más controvertida es su implicación en la dispepsia gástrica por reflujo gastroesofágico y si tiene un papel protector o favorecedor en las lesiones gástricas producidas por AINES²⁴.

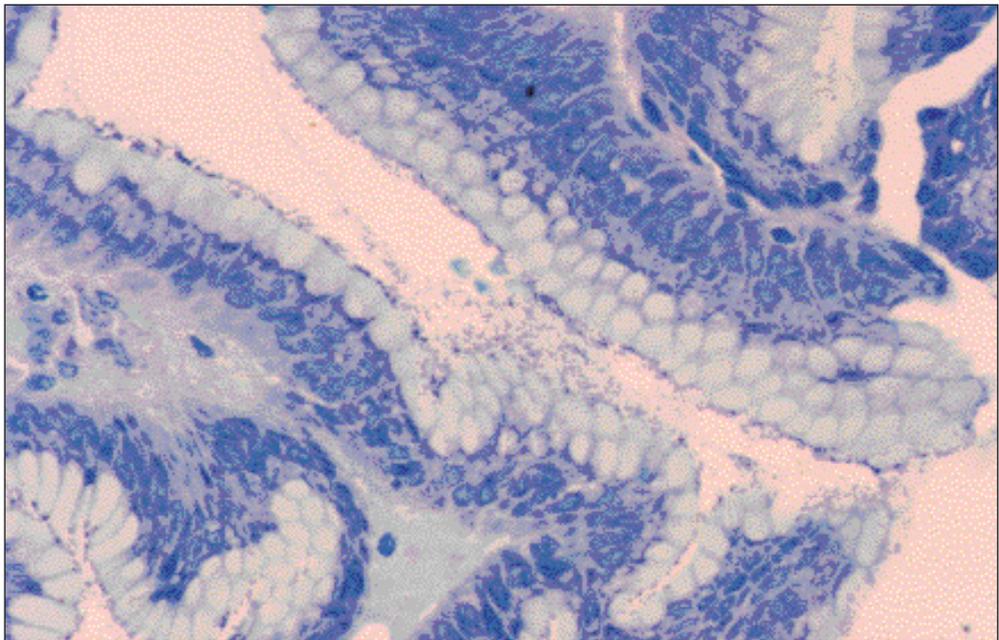


Figura 2. Mucosa gástrica con presencia de numerosos bacilos en banda apical correspondientes a *Helicobacter pylori*. (Tinción de Giemsa. Original x 400). Cortesía del Dr. Antoni Raventós, del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona.

También se ha relacionado con otras enfermedades extradigestivas (tabla II). Sin embargo en la mayoría de casos esta relación está en campo de investigación y hay que ser cautos, evitando tratamientos indiscriminados en aquellas enfermedades en las que no se ha demostrado su eficacia por estudios concluyentes.

El diagnóstico de la infección puede realizarse utilizando métodos indirectos (no invasivos) o directos a través de muestras de biopsia gástrica obtenidas por fibrogastroscopia (tabla III).

El tratamiento erradicador de la infección por Hp aconsejado en la actualidad en nuestro medio²⁶ es la pauta OCA-7 consistente en la administración por vía oral y durante 7 días de:

- omeprazol 20 mg cada 12 h
- claritromicina 500 mg cada 12 h
- amoxicilina 1 g cada 12 h

En caso de resistencia a la pauta anterior o de alergia a la penicilina se recomienda tratamiento, también por vía oral y durante 12 días con:

- subcitrate de bismuto 240 mg cada 8h
- omeprazol 20 mg cada 12 h,
- tetraciclina 500 mg cada 8 h,
- metronidazol 250 mg cada 8 h.

Para comprobar la erradicación de la infección está indicada la realización de una prueba del aliento con urea marcada con ¹³C ó ¹⁴C, a partir de la sexta semana de concluido el tratamiento.

TABLA II
**Enfermedades extradigestivas relacionadas con la
 infección por *Helicobacter pylori*²⁴**

1. ENFERMEDADES VASCULARES

Enfermedad isquémica coronaria
 Accidente cerebrovascular
 Fenómeno de Raynaud
 Migraña

2. ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

Urticaria crónica
 Rosácea
 Alopecia areata
 Dermatitis atópica
 Púrpura de Scholein Henoch
 Síndrome de Sweet

3. ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Tiroiditis autoinmune
 Síndrome de Sjögren
 Artritis reumatoide
 Púrpura trombocitopénica idiopática

4. OTRAS ENFERMEDADES

Diabetes mellitus
 Encefalopatía hepática
 Anemia ferropénica idiopática
 Retraso del crecimiento (niños)
 Muerte súbita del lactante

TABLA III
**Métodos diagnósticos de infección por
*Helicobacter pylori*²⁵**

A- No invasivos (indirectos)

1. Serológicos (ELISA, aglutinación látex)
2. Prueba del aliento con urea marcada con ¹³C ó ¹⁴C
3. Detección de antígenos de *Helicobacter pylori* en heces
4. Técnicas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa en saliva o heces)

B- Invasivos (directos: muestras de biopsia gástrica)

5. Prueba rápida de la ureasa
6. Determinación histológica
7. Cultivo

Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes afectados de urticaria crónica

La prevalencia de infección por Hp en la población general aumenta con la edad y en zonas con condiciones socioeconómicas bajas. En los pacientes afectados de UC la prevalencia es muy dispar variando según los países: Turquía 76-77%, área mediterránea (Italia y España) 55-68% y centro y norte de Europa 24-68% (tabla IV). En nuestro medio no hay diferencias de prevalencia entre pacientes afectados de UC y controles⁴³. Dauden⁴⁶ encuentra que los pacientes con UC Hp-positivos tienen una edad media (45 años) superior en diez años a la de los pacientes afectados de UC Hp-negativos (35 años).

TABLA IV					
Prevalencia de infección por <i>Helicobacter pylori</i> (%) en pacientes afectados de urticaria crónica (total) y eficacia de la erradicación de la infección sobre la urticaria					
Autor	Lugar-año	Prevalencia	Eficacia	Mejoría (%)^a	Comentarios
Kolibasoba ²⁷	Eslovaquia-1994		Si	100% (1)	
Rebora ²⁸	Italia-1995	57% (7)	Si	75% (4)	
Christophers ²⁹	Alemania-1996		Si	100% (2)	
Bohmeyer ³⁰	Alemania-1996	80% (10)	Si	100% (8)	
Kalas ³¹	Hungría-1996	43% (40)			Mejoría clínica
Tebbe ³²	Alemania-1996	68% (25)	Si	82% (17)	Controles: 0% (25) ^b
Liutu ³³	Finlandia-1998	37% (107)			
Wedi ³⁴	Alemania-1998	47% (100)	Si	91% (21)	Controles: 50% (18)
Valsecchi ³⁵	Italia-1998	62% (125)	No	10% (31)	Controles: 3% (25)
Özkaya-Bayazit ³⁶	Turquía-1998	77% (35)	No	29% (17)	Controles: 25% (6)
Di Campli ³⁷	Italia-1998	55% (42)	Si	88%	
Wustlich ³⁸	Alemania-1999		No	27% (30)	
Schnyder ³⁹	Suiza-1999	24% (46)	No	33% (3)	Controles: 17% (6) ^c
Bonamigo ⁴⁰	Brasil-1999	67% (18)	Si	83% (12)	
Erel ⁴¹	Turquía-2000	76% (38)	No		No mejorías score.
Radenhausen ⁴²	Alemania-2000	64% (45)	Si	56%	Controles: 40%
Rojo-García ⁴³	Sevilla-2000	59% (74)	Si	86% (21)	Controles: 6% (18)
Hook-Nikanne ⁴⁴	Finlandia- 2000	25% (235)	No	27%	
Shiotani ⁴⁵	Japón-2001		Si	73% (26)	
Dauden ⁴⁶	Madrid-2001	68% (25)	No	18% (17)	
Ojetti ⁴⁷	Italia- 2001	57% (33)	No		
Gaig ^d	Tarragona-2001	57% (106)	NS	44% (9)	Controles 12% (7) ^c

Mejoría en % sobre el total de pacientes tratados^a y en controles^b.
^c Estudio con diseño de doble ciego comparado con placebo.
^d Datos pendientes de publicación.

Eficacia del tratamiento erradicador de Helicobacter pylori en el curso de la urticaria crónica

Los resultados son muy contradictorios⁴⁸. Se han descrito tasas de curación, o de mejorías significativas, entre un 10 y un 100% de los pacientes tratados. Esta gran diferencia puede deberse a la evolución imprevisible de la UC, a la diferencia de métodos diagnósticos utilizados, al tiempo de control de la evolución y sobre todo a la falta de grupos controles en la mayoría de estudios. Tampoco hay estudios prospectivos diseñados a doble ciego y controlados con placebo, pues el único publicado hasta la actualidad³⁹ incluye pocos pacientes (sólo tres erradicaron la infección) para sacar conclusiones definitivas.

Mecanismos patogénicos de la infección en la urticaria crónica

Se han implicado los siguientes:

1. La infección por Hp produciría un aumento de la permeabilidad vascular gástrica, que provocaría una mayor exposición a alérgenos alimentarios.
2. La estimulación inmunológica producida por la infección provoca la liberación de mediadores de la inflamación (IL-8, PCE) que actuarían a nivel cutáneo.
3. Aumento de eosinófilos infiltrando la mucosa gástrica con un aumento de los niveles de PCE sérica y en jugo gástrico⁴⁷.
4. Aumento de IgE (policlonal)³³.
5. Presencia de IgE específica frente a HP^{45,49}.

Implicación de la infección por Helicobacter pylori en otras entidades inmunológicas relacionadas con la urticaria crónica

Figura⁵⁰ ha descrito que los pacientes con tiroiditis autoinmune presentan más altas prevalencias de infección por HP y de cepas Cag A + que el grupo control.

Según De Luis⁵¹ los pacientes infectados por HP poseen títulos de ac. antimicrosomales (aPOT) y antitiroglobulina más elevados, existiendo además un incremento de tipo lineal entre los títulos de ac. anti-HP y el título de ac. anti-microsomal.

Rais⁵² ha publicado recientemente el caso de un paciente de 42 años de edad afecto de angioedema hereditario, que presentaba exacerbaciones de angioedema con dolor en epigastrio asociadas a infección por Hp, que mejoró de forma drástica, sin sufrir nuevos episodios de angioedema al erradicar la infección.

Farkas⁵³ realizó estudio serológico (IgG anti-Hp) y prueba del aliento a 65 pacientes afectados de angioedema hereditario, siendo positivo en 19 casos. Todos los infectados tenían historia de dolor abdominal episódico frente a sólo 11 de los 46 no infectados. La erradicación del Hp comportó la desaparición del dolor abdominal (sólo un paciente presentó dolor en 8 meses de seguimiento) y una elevación de los niveles de C4 y C1-inhibidor. Considera que la activación del sistema inmunológico humoral frente a HP desencadenaría una disminución de los niveles de C1-inhibidor.

También se ha publicado⁷ el caso de una paciente afecta de UC con tiroiditis autoinmune con escasa respuesta al tratamiento con tiroxina, que precisó de la erradicación de la infección por Hp para curar su urticaria. En estos casos la infección por Hp podría ser un cofactor y debería tenerse presente en aquellos pacientes que, aunque tengan una causa conocida de urticaria o angioedema, no responden al tratamiento adecuado.

Los pacientes con alergia a alimentos no presentan una mayor prevalencia de infección por Hp, aunque sí de seropositividad frente al antígeno Cag A que los controles^{54,55}.

Conclusiones

La prevalencia de infección por Hp en los pacientes afectados de UC en nuestro medio es del 57- 68%. En el momento actual no hay evidencias convincentes de la implicación de la infección por Hp como causa de urticaria crónica, aunque podría tener un rol indirecto⁵⁶. Por este motivo, no debería investigarse de rutina la presencia de infección por Hp en todos los pacientes afectados de UC, aunque podría hacerse en aquellos casos de mala evolución o de escasa respuesta a los tratamientos habituales y en los casos de angioedema hereditario, sobre todo con síntomas digestivos.

Bibliografía

1. O'DONNELL BF, LAWLOR F, SIMPSON J, MORGAN M, GREAVES MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136: 197-201.
2. FERRER M, MUÑOZ D. Monografía de patología cutánea. CAC 2002. Capítulo 1.
3. LEZNOFF A, JOSSE RG, DENBURG J, DOLOVICH J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983; 119: 636-40.
4. LEZNOFF A, SUSSMAN GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 66-71.
5. COLLET E, PETIT JM, LACROIX M, BENZA AF, MORVAN C, LAMBERT D. Urticaire chronique et pathologie thyroïdienne auto-immune. *Ann Dermatol Venereol* 1995; 122: 413-6.
6. LANIGAN SW, SHORT P, MOULT P. The association of chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12: 335-8.
7. GAIG P, GARCIA-ORTEGA P, ENRIQUE E, RICHART C. Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity. *J Invest Allerg Clin Immunol* 2000; 10: 342-5.
8. TURKAS I, GÖKÇORA N, DEMIRSOY S, ÇAKIR N, ÖNAL E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Allergy* 1997; 52(S): 177.
9. ZAULI D, DELEONARDI G, FODERASO S, GRASSI A, BORTOLOTTI R, BALLARDINI G, BIANCHI FB. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22: 93-5.
10. RUMBYRT JS, KATZ JL, SCHOCKET AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 901-5.
11. CARRAPATOSO I, PEREIRA C, LOURENÇO M, CHIEIRA C. Thyroid autoimmunity involved with chronic urticaria. A clinical study. *Allergy* 1997; 52 (s37): 231.

12. JOSACHOV J, TONZI T, DOOLEY AE. Thyroid autoimmunity and chronic urticaria in euthyroid individuals: A report of two cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 118.
13. SIDDAPPA RS, NORRIS JG, SULLIVAN TJ. Chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 119.
14. KOH CK, HEW FL, CHIU CL. Treatment of chronic urticaria with thyroxine in a euthyroid patient with thyroglobulin and microsomal antibodies. *Ann Acad Med Singapore* 2000; 29: 528-30.
15. DELEVAUX I, ANDRE M, TRIDON A, AUMAITRE O. Chronic urticaria and Hashimoto-Hashimoto's thyroiditis: report of 6 cases. *Rev Med Interne* 2001; 22: 232-7.
16. TEDESCHI A, LORINI M, ASERO R. Anti-thyroid peroxidase IgE in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 467-8.
17. BAR-SELA S, RESHEF T, MEKORI Y. IgE antithyroid microsomal antibodies in a patient with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1216-7.
18. HEYMAN WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: Review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 229-32.
19. DREYFUS DH, SCHOCKET AL, MILGROM H. Steroid-resistant chronic urticaria associated with anti-thyroid microsomal antibodies in a nine-year-old boy. *J Pediatr* 1996; 128: 576-8.
20. MUHLEMAN MF, MACRAE KD, SMITH AM, BECK P, HINE I, HEGDES U, MILFORD-WARD A, CARTER GD, WISE PH, CREAM JJ. Hereditary angioedema and thyroid autoimmunity. *J Clin Pathol* 1987; 40: 518-23.
21. WARREN JR, MARSHALL B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273.
22. GASBARRINI A, FRANCESCHI F, ARMUZZI A, OJETTI V, CANDELLI M, SANZ E, DE LORENZO A, ANTI M, PRETOLANI S, GASBARRINI G. Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* gastric infection. *Gut* 1999; 45(s1): I9-I12.
23. REALDI G, DORE MP, FASTAME L. Extradigestive manifestacion of *Helicobacter pylori* infection: fact and fiction. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 229-36.
24. MARTIN DE ARGILA C, BOIXEDA D. Manifestaciones extradigestivas de la infección por *Helicobacter pylori*. ¿Ciencia o ficción?. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 308-17.
25. GISBERT JP. Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Clin Española* 2000; 200: 28-30.
26. COMOLLON F, VALDEPÉREZ J, GARUZ R, FUENTES J, BARRERA F, MALO J, TIRADO M, SIMÓN MA. Análisis coste-efectividad de dos estrategias de erradicación de *Helicobacter pylori*: resultados de un estudio prospectivo y aleatorizado en atención primaria. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 1-6.
27. KOLIBASOBA K, CERVENKOVA D, HEGYI E, ET AL. *Helicobacter pylori*: ein möglicher ätiologischer faktor der chronischen urticaria. *Dermatosen* 1994; 42: 235-6.
28. REBORA A, DRAGO F, PARODI A. May *Helicobacter pylori* be important for dermatologists?. *Dermatology* 1995; 191: 6-8.
29. CHRISTOPHERS E. Chronischen urticaria and *Helicobacter pylori*. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121: 885.
30. BOHMEYER J, HELLER A, HARTING C, WETENBERGER-TREUMANN M, HUCHZERMEYER H, OTTE HG, STADLER R. Association of chronic urticaria with *Helicobacter pylori*-induced antrum gastritis. *Hautarzt* 1996; 47: 106-8.
31. KALAS D, PRONAI L, FERENCZI K, PALOS G, DAROCZY J. Connection between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal urticaria. *Orvosi Hetilap* 1996; 137: 1969-72.
32. TEBBE B, GEILEN CC, SCHULZKE JD, BOJARSKI C, RADENHAUSEN M, ORFANOS CE. *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 685-6.
33. LIUTU M, KALIMO K, UKSILA J, KALIMO H. Etiologic aspects of chronic urticaria. *Int J Dermatol* 1998; 37: 515-9.

34. WEDI B, WAGNER S, WERFEL T, MANS MP, KAPP A. Prevalence of *Helicobacter pylori*-associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 288-94.
35. VALSECCHI R, PIGATTO P. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 440-2.
36. OZKAYA-BAYAZIT E, DEMIR K, OZGUROGLU E, KAYMAKOGLU S, OZARMAGAN G. *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1165-6.
37. DI CAMPLI C, GASBARRINI A, NUCERA E, FRANCESCHI F, OJETTI V, SANZ TORRE E, SCHIAVINO D, POLA P, PATRIARCA G, GASBARRINI G. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1226-9.
38. WUSTLICH S, BREHLER R, LUGER TA, POHLE T, DOMSCHKE W, FOERSTER E. *Helicobacter pylori* as a possible bacterial focus of chronic urticaria. *Dermatology* 1999; 198: 130-2.
39. SCHNYDER B, HELBLING A, PICHLER WJ. Chronic idiopathic urticaria: natural course and association with *Helicobacter pylori* infection. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119: 60-3.
40. BONAMIGO RR, LEITE CS, BAKOS L. Association of *Helicobacter pylori* and chronic urticaria. *Rev Assoc Med Bras* 1999; 45: 9-14.
41. EREL F, SENER O, ERDIL A, KARAAVVAZ M, GUR G, CALISKANER Z, OZANGUC N. Impact of *Helicobacter Pylori* and *Giardia lamblia* infections on chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 94-7.
42. RADENHAUSEN M, SCHULZKE JD, GEILEN CC, MANSMANN U, TREUDLER R, BOJARSKI C, ORFANOS CE, TEBBE B. Frequent presence of *Helicobacter pylori* infection in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 48-9.
43. ROJO-GARCÍA JM, MUÑOZ-PEREZ MA, ESCUDERO J, CAMACHO F, HERGUETA P, HERRERIAS JM. *Helicobacter pylori* in rosacea and chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 156-7.
44. HOOK-NIKANNE J, VARJONEN E, HARVIMA RJ, KOSUNEN TU. Is *Helicobacter pylori* infection associated with chronic urticaria?. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 425-6.
45. SHIOTANI A, OKADA K, YANAOKA K, ITOH H, NISHIOKA S, SAKURANE M, MATSUNAKA M. Beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication in dermatologic diseases. *Helicobacter* 2001; 6: 60-5.
46. DAUDEN E, JIMÉNEZ-ALONSO I, GARCÍA-DIEZ A. *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2000; 39: 446-52.
47. OJETTI V, ARMUZZI A, DE LUCA A, NACERA E, FRANCESCHI F, CANDELLI M, ZANNONI GF, DANESE S, DI CARO S, VASTOLA M, SCHIAVINO D, GASBARRINI G, PATRIARCA G, POLA P, GASBARRINI A. *Helicobacter pylori* affects eosinophilic cationic protein in the gastric juice of patients with idiopathic chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125: 66-72.
48. DAVILA I. Urticaria crónica y *Helicobacter pylori*. *Alergol Inmunol Clin* 2000; 15: 366-73.
49. GALA G, CUEVAS M, EIRAS P, DE LA HOZ B, FERNÁNDEZ R, HINOJOSA M, BOIXEDA M, LOSADA E. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 696-8.
50. FIGURA N, GUARINO E, GRAGNOLI A, DI CAIRANO F, LOEÈ F, CATALDO D, GENNARINI C. *H. pylori* infection and thyroid diseases. *Gut* 1996; 39 (s2): A93.
51. DE LUIS DA, VARELA C, DE LA CALLE H, CANTÓN R, MARTÍN DE ARGILA C, SAN ROMÁN, BOIXEDA D. *Helicobacter pylori* infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 259-63.

52. RAIS M, UNZEITIG J, GRANT JA. Refractory exacerbations of hereditary angioedema with associated *Helicobacter pylori* infection. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 713-4.
53. FARKAS H, FÜST G, FEKETE B, KARÁDI I, VARGA L. Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet* 2001; 358: 1695-6.
54. FIGURA N, PERRONE A, GENNARI C, ORLANDINI G, BIANCARDI L, GIANNACE R, ET AL. Food allergy and *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 186-91.
55. FIGURA N, PERRONE A, GENNARI C, ORLANDINI G, GIANNACE R, LENZI C, ET AL. CagA-positive *Helicobacter pylori* infection may increase the risk of food allergy development. *J Physiol Pharmacol* 1999; 50: 827-31.
56. GREAVES M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 664-72.