

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**



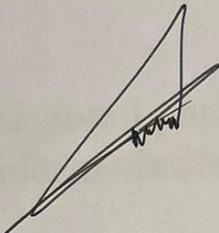
“ASOCIACIÓN INVERSA ENTRE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* Y LA INCIDENCIA DE ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA EN PACIENTES MEXICANOS. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES”

POR:

DR. JOSÉ CARLOS CESSA ZANATTA

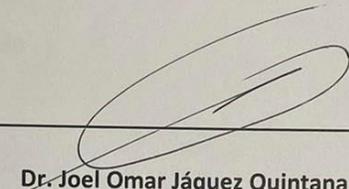
**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA
EN GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA DIGESTIVA**

FEBRERO 2023



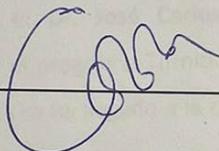
Dr. Diego García Compeán

Director de tesis



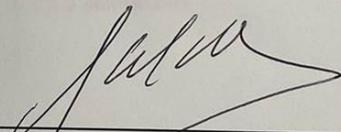
Dr. Joel Omar Jáquez Quintana

Jefe de Enseñanza del Servicio de Gastroenterología



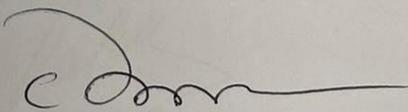
Dr. Carlos Alejandro Cortez Hernández

Coordinador de Investigación del Servicio de Gastroenterología



Dr. Med. Héctor Jesús Maldonado Garza

Jefe del Servicio de Gastroenterología



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de estudios de posgrado



Centro Regional para el Estudio de las Enfermedades Digestivas



HOSPITAL UNIVERSITARIO
"DR. JOSÉ E. GONZÁLEZ"

Dr. med. Fernando Félix Montes Tapia

Secretario Académico del Área Clínica

Subdirección de Estudios de Posgrado

Presente.-

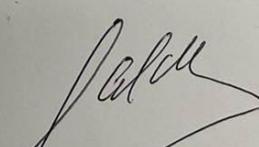
Por medio de la presente hago constar que la tesis titulada "**Asociación entre esofagitis eosinofílica (EEo) e infección por Helicobacter pylori en población Mexicana. Estudio de casos y controles**" Registro GA21-00001, cuyo autor es el **Dr. José Carlos Cessa Zanatta** del programa de Gastroenterología, ha sido revisada por el programa Turnitin, encontrando un 5% de similitud y después de la interpretación de los datos se ha llegado a la conclusión que no existe evidencia de plagio de la tesis.

Quedo a sus órdenes para cualquier duda o aclaración.

Atentamente

"Alere Flammam Veritaris"

Monterrey, N.L. a 15 de Noviembre, 2022



Dr. Med. Héctor Jesús Maldonado Garza
Jefe del Servicio de Gastroenterología

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es un esfuerzo combinado de todo el departamento de Gastroenterología, en especial de mi director de tesis el Dr. Diego García Compeán y mi codirector de tesis el Dr. José Alberto González González, agradezco también al Dr. Joel Omar Jáquez Quintana por sus valiosas contribuciones y enseñanzas, además de mis compañeros residentes que me apoyaron en el desarrollo de este proyecto.

Quiero agradecer a mi esposa Celia, a mis padres Miriam y Carlos, así como a mis hermanos Daniel y Miriam por su apoyo incondicional.

INDICE

1.- INTRODUCCIÓN.....	2
2.- MÉTODOS.....	4
3.- RESULTADOS.....	7
4.- DISCUSIÓN.....	9
5.- TABLAS.....	14
6.- BIBLIOGRAFÍA.....	18

Tesis 2023

por José Carlos Cessa-Zanatta

Fecha de entrega: 13-nov-2022 11:28p.m. (UTC-0600)

Identificador de la entrega: 1953289111

Nombre del archivo: Tesis_Turnitin.docx (69.64K)

Total de palabras: 4890

Total de caracteres: 27316

Protocolo de tesis

Título: Asociación entre la exposición de *Helicobacter pylori* y disminución de la incidencia de Esofagitis Eosinofílica en pacientes mexicanos. Estudio de Casos y Controles

Tesista: José Carlos Cessa-Zanatta

Director de tesis: Diego García-Compeán,

Codirector de tesis: José Alberto Gonzalez-Gonzalez

Departamento de Gastroenterología del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, "Dr. José Eleuterio Gonzalez"

Asociación entre la exposición de *Helicobacter pylori* y disminución de la incidencia de Esofagitis Eosinofílica en pacientes mexicanos. Estudio de Casos y Controles

INTRODUCCIÓN

La esofagitis eosinofílica (EEo) es una enfermedad inmunomediada caracterizada por síntomas de disfunción esofágica (principalmente disfagia), anormalidades endoscópicas de la mucosa del esófago y por un infiltrado de eosinófilos en la mucosa del esófago con una densidad mayor a 15 eosinófilos por campo de alto poder (eos/CAP) (1). Es una enfermedad crónica, progresiva con recaídas que afecta a niños y adultos. En niños se presenta como un fenotipo inflamatorio del esófago y en adultos como un fenotipo fibroestenótico, caracterizado por fibrosis y estenosis esofágica que resulta en impactación alimentaria (2). Para establecer el diagnóstico de EEo, es necesario excluir otras causas de eosinofilia esofágica.

La EEo fue descrita por primera vez por Landres en 1978 (3) en un paciente con acalasia vigorosa, pero no fue hasta 1993 que se reconoció como una entidad patológica específica del esófago (4). La EEo tiene una distribución global desigual; es más frecuente en los países de Europa del norte y en áreas boscosas con clima templado de los Estados Unidos, Canadá y Australia, y es menos común en los países de Latinoamérica, Asia y África. En los países donde es más frecuente, y su incidencia y prevalencia se ha duplicado en las últimas 3 décadas, por lo que se le ha dado la connotación de epidemia (5,6). Las causas de su incremento son

desconocidas; sin embargo, se sospecha que están fuertemente vinculadas a factores ambientales más que a genéticos, étnicos o hereditarios.

La fisiopatología de la EEO actualmente es desconocida. Es esencialmente una enfermedad alérgica, mediada principalmente por una respuesta inmune Th2 que incluye respuesta celular por eosinófilos, mastocitos y mediadores químicos como la eotaxina-3, IL-4, IL-5 e IL-13 (7,8). Los factores que desencadenan la enfermedad son principalmente ambientales y alérgenos de las comidas. Como prueba de esto, 40 a 60% de los pacientes con EEO tienen historia de atopia (9). Sin embargo, los motivos por los que las personas de estas regiones geográficas que previamente toleraban estos alérgenos y ahora reaccionan de esta manera, se desconocen. Se ha propuesto que la mejoría en condiciones sociales y económicas de los países industrializados ha resultado en cambios en los hábitos que están basados en mejoras en la higiene que resultará en un aumento de enfermedades alérgicas mediadas por la respuesta inmune Th2 (10).

Por otra parte, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una bacteria Gram-negativa que causa un gran número de infecciones crónicas globalmente. Su prevalencia es desigual en las diferentes regiones del mundo. Tiene una prevalencia muy baja en la región Escandinava del norte de Europa, intermedia en el Sur y Este de Europa y muy alta en Latinoamérica, África y algunos países de Asia. La magnitud de la prevalencia coincide en la mayoría de los casos con el status socioeconómico de la población de los países afectados (11). La infección por *H. pylori* usualmente es adquirida en la infancia y se asocia con enfermedad ulcerosa y adenocarcinoma gástrico (12).

Por algunos años, se han publicado varios estudios, la mayoría de tipo casos y controles, en los que describen una relación inversa entre la prevalencia de EEO y la infección por *H. pylori*, lo que pudiera representar un “efecto protector”. Un metaanálisis reciente de 11 estudios retrospectivos reportó una reducción del riesgo de EEO en pacientes con infección de *H. pylori* de un 37% (13). Sin embargo, un estudio prospectivo reciente realizado por Molina-Infante et al, no encontró una asociación inversa significativa entre *H. pylori* y EEO, poniendo en duda esta asociación (14). La diferencia en los resultados de estos estudios puede deberse a diferencias metodológicas. Además, la mayoría de los estudios se han realizado en Europa, Estados Unidos, y Australia, donde la prevalencia de *H. pylori* es baja. A la fecha, no hay estudios realizados en Latinoamérica donde la prevalencia de *H. pylori* es muy alta y coincidentemente la EEO es una enfermedad poco común. Basado en lo anterior, realizamos un estudio que busca evaluar el tipo de relación entre la infección por *H. pylori* y la EEO en pacientes mexicanos.

MÉTODOS

Fueron evaluados los pacientes referidos a nuestro servicio de gastroenterología desde enero 2017 a diciembre 2021 para ser incluidos en el estudio prospectivo de casos y controles. Todos los pacientes incluidos dieron su consentimiento informado para participar en el estudio y realizarse una endoscopia superior. La investigación fue conducida en base a la Declaración de Helsinki. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina.

PACIENTES

CASOS

Se incluyeron adultos mayores de 18 años con diagnóstico de EEO sin tratamiento previo. La EEO fue definida por la presencia de síntomas de disfunción esofágica (regurgitación, dolor retroesternal, disfagia, etc.) y biopsia esofágica con infiltrado eosinofílico de >15 eos/CAP.

CONTROLES

Pacientes adultos de más de 18 años de edad, vistos en la consulta ambulatoria, con síntomas esofágicos que requirieran una endoscopia superior, fueron evaluados y considerados como probables controles. Los pacientes sin diagnóstico previo de infección por *H. pylori*, quienes tuvieran <15 eos/CAP en sus biopsias de esófago fueron incluidos en este estudio. Se asignaron 4 pacientes controles para cada caso pareados por edad y género.

PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS

Todas las endoscopias superiores fueron realizadas por médicos gastroenterólogos. Los procedimientos fueron realizados bajo sedación basada con propofol. Los inhibidores de bomba de protones (IBP) fueron discontinuados por al menos 2 semanas previas a la endoscopia superior (ES). Durante el procedimiento endoscópico, al menos 6 biopsias fueron obtenidas del esófago distal y proximal para investigación de infiltrado eosinofílico. Además, 5 biopsias de la mucosa gástrica (dos en el fondo y antro y una en la incisura) fueron tomadas acorde al protocolo de Sydney (15) para descartar la presencia de gastroenteritis eosinofílica

e investigar la presencia de *H. pylori*. Las muestras fueron enviadas al departamento de Patología del Hospital para su evaluación.

EVALUACIÓN HISTOLÓGICA

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

Las muestras esofágicas fueron procesadas con formalina y tinción Hematoxilina y Eosina para evaluación histológica. La presencia de un infiltrado esofágico en la mucosa del esófago fue determinada en el área de mayor densidad celular y se realizó el conteo en esta región. La presencia de una cuenta mayor de 15 eos/CAP en al menos uno de los campos, se definió como EEO. La presencia de fibrosis subepitelial, microabscesos y degranulación eosinofílica fue también reportada.

INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Todos los pacientes requieren no haber tenido historia previa de infección por *H. pylori* en el pasado. Muestras del estómago se procesaron con formalina y se les realizó la tinción de Hematoxilina y Eosina para examinación histológica. La infección por *H. pylori* fue definida como la presencia de estructuras bacilares compatibles con el germen en las muestras de tejido. La presencia de un proceso inflamatorio sugestivo de gastritis crónica activa también fue reportado.

Recolección de datos de los pacientes

En una base especialmente diseñada para el estudio, los datos demográficos de los pacientes (edad y género), presencia de atopia (establecida por medio de la evaluación de un alergólogo, definida como la presencia de asma, rinitis alérgica,

dermatitis atópica, alergia a los medicamentos y comidas), síntomas esofágicos (dolor retroesternal, regurgitación, disfagia e impactación de alimentos), duración de los síntomas, los hallazgos endoscópicos (exudados, edema, surcos longitudinales, anillos esofágicos, estenosis, hernia hiatal, esofagitis erosiva) también fueron registrados. La actividad endoscópica de la EEO fue evaluada con la clasificación EREFS (Endoscopic Reference Score) la cual utiliza 5 tipos de anormalidades endoscópicas: edema, anillos, exudados, surcos longitudinales y estenosis para evaluar la enfermedad. Esta escala fue propuesta por Hirano et al (16) y validada posteriormente (17).

Análisis estadístico

VARIABLES PARAMÉTRICAS Y NO PARAMÉTRICAS FUERON EXPRESADAS POR MEDIAS, DESVIACIONES ESTÁNDAR Y RANGOS RESPECTIVAMENTE. SE REALIZARON COMPARACIONES DE LAS VARIABLES CATEGÓRICAS DE LOS DIFERENTES GRUPOS UTILIZANDO TESTS NO PARAMÉTRICOS COMO CHI-CUADRADA CON CORRECCIÓN DE YATES EN CASO DE SER NECESARIO. MIENTRAS QUE LAS VARIABLES CONTINUAS FUERON ANALIZADAS USANDO LA PRUEBA DE T DE STUDENT.

SE REALIZARON MÚLTIPLES ANÁLISIS DE REGRESIÓN CON LAS VARIABLES OBTENIDAS QUE FUERON SIGNIFICATIVOS EN LOS ANÁLISIS UNIVARIADOS. EL ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE EEO Y LA INFECCIÓN POR *H. pylori* SE ESTIMÓ CALCULANDO LA RAZÓN DE MOMIOS (OR) O EL RIESGO RELATIVO (RR) CON SUS CORRESPONDIENTES INTERVALOS DE CONFIANZA (IC). UN VALOR BIMARGINAL DE $p < 0.05$ FUE CONSIDERADO ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVO. SE UTILIZÓ EL SISTEMA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO SPSS 22.0 PARA LA EVALUACIÓN DE LOS DATOS.

RESULTADOS

Un total de 241 pacientes potencialmente elegibles fueron revisados, de los cuales 38 fueron pacientes con EEO (casos) y 152 sin EEO (controles) para seleccionar al final un total de 190 pacientes. 41 fueron excluidos debido a negativa a participar en el estudio o por tener información clínica incompleta.

Los casos y controles fueron comparados en términos de género y edad, frecuencia de síntomas esofágicos como regurgitación y dolor retroesternal, además de algunos hallazgos endoscópicos como esofagitis erosiva, y esófago de Barrett. Por otra parte, los pacientes con EEO tuvieron significativamente mayor frecuencia de atopía (rinitis alérgica e impactación alimentaria), disfagia y episodios de impactación alimentaria, eosinofilia periférica y alteraciones endoscópicas como surcos longitudinales, anillos esofágicos y estenosis. Los controles tuvieron una mayor frecuencia de hernia hiatal.

El puntaje de EREFS en los casos fue de 3.5 ± 2.0 , con una media de 4 (rango 0-8), lo cual refleja la actividad moderada de la enfermedad. El valor de los eosinófilos en la mucosa esofágica fue de 37 ± 18.8 por CAP, con una media de 34.5 (rango 16-90). La fibrosis subepitelial fue observada en 10% de los casos (Tabla 1).

Infección por *H. pylori* y EEO

De un total de 190 pacientes, 121 fueron diagnosticados con infección por *H. pylori* (63.6%), 66 (54.5%) fueron hombres y 55 (45.5%) ($p > 0.05$). La infección fue más frecuente en pacientes de la quinta década de la vida. Hubo diferencias significativas en la prevalencia de *H. pylori* entre los casos y los controles. En los

primeros se encontró en 14/38 (36.8%), mientras que en los controles se encontró positivo en 107/152 (70.4%), OR 0.21; 95% IC 0.08-0.69 $p=0.001$ (Figura 2).

Infeción por *H. pylori* y atopia

Se realizó un sub-análisis de la prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con y sin atopia en general, sin importar si eran casos o controles, se observó una relación inversa entre ambos grupos: los pacientes atópicos tenían menor prevalencia que los pacientes no-atópicos: 13.1% vs 50.5% respectivamente, OR 0.20 95% IC 0.06-0.69, $p < 0.001$). En relación con los tipos de enfermedades atópicas, la relación inversa fue encontrada solo en pacientes con rinitis alérgica (rinitis 4.2% vs sin rinitis 59.4%) OR 0.13; 95% IC 0.2-0.60, $p < 0.001$) y alergia a alimentos (4.2% vs 59.4%), OR 0.13; 95% IC 0.2-0.60 $p < 0.001$. (Tabla 2). No se encontró una relación inversa entre asma, dermatitis atópica o alergia a medicamentos.

DISCUSIÓN

Este es el único estudio a la fecha que evalúa la relación entre la infección por *H. pylori* y EEO realizado en Latinoamérica, una región donde la prevalencia de *H. pylori* en la población general es una de las más altas en el mundo (18) y donde la EEO es una enfermedad poco común (19,20).

En nuestro estudio se encontró una fuerte asociación inversa entre *H. pylori* y EEO. Al expandir nuestro estudio para evaluar la asociación entre *H. pylori* y otras condiciones atópicas, encontramos también una asociación inversa. Sin embargo,

esta asociación fue encontrada solamente con rinitis alérgica y alergia a los alimentos.

Los resultados de nuestro estudio son similares a aquellos publicados en estudios de casos y controles entre los años 2011 y 2017 (estudios positivos) (21-25). Ellos reportaban una amplia diferencia en la prevalencia de infección por *H. Pylori* entre los casos y los controles (de 1.5% a 33.4%). En nuestro estudio la diferencia fue mayor (33.6%). En cambio, nuestros resultados difieren de aquellos publicados recientemente por Molina-Infante et al. En 2018 (estudio negativo) (14), en el cual se observó una prevalencia similar de la infección de *H. pylori* en los casos y los controles (37% vs 40% respectivamente OR 0.97; IC 95% 0.73-1.30 $p > 0.05$) (Tabla 3).

Los estudios positivos fueron criticados porque se considera que tienen algunas deficiencias metodológicas: todos son retrospectivos, la mayoría no describen los protocolos para obtener las biopsias del esófago y del estómago (21-25), no se reportó la suspensión de los inhibidores de la bomba de protones antes de la endoscopia superior, ni tampoco hay datos acerca de la erradicación previa de *H. pylori* y el tratamiento de la EEO previo a la inclusión en el protocolo (21-25). Además, algunos estudios definieron la infección por *H. pylori* como la presencia de anticuerpos séricos (22,24). Este test no permite discernir entre una infección activa o una infección previa inactiva.

Aunque nuestros estudios, y el estudio negativo previo tienen un diseño metodológico similar, los resultados obtenidos fueron diferentes. Las diferencias son difíciles de explicar. El estudio negativo fue multicéntrico, se condujo en Europa y

comprende un número significativo de pacientes, mientras que el nuestro fue realizado en un solo centro, y realizado con un número menor de pacientes. Sin embargo, usamos cuatro controles por cada caso, lo cual mejora la eficiencia entre la comparación cuando se evalúan enfermedades que no son tan comunes, como es el caso de la EEO en nuestro país (26). Por otra parte, en nuestro estudio se utilizó la histología para definir la infección por H. pylori, en todos los pacientes, mientras que en el estudio negativo se utilizó solo en 70% de los pacientes. En este contexto, la histología se considera por muchos como el estándar de oro para el diagnóstico de la infección por H. pylori, obteniendo una sensibilidad mayor al 95%, la cual se mejora cuando se obtienen las muestras siguiendo el protocolo de Sydney durante la endoscopia (27). En nuestra opinión, factores inherentes a las características de las bacterias o factores ambientales relacionados a la infección por H. pylori también deben de ser considerados, para poder explicar las diferencias entre estos dos estudios. En este punto, dos antígenos de H. pylori (gammaglutamiltranspeptidasa y VacA) han sido observados como causantes de inducir actividad regulatoria de células T (Tregs) en la mucosa gástrica de animales experimentales, resultando en el desarrollo de tolerancia y disminución de la respuesta alérgica especialmente en asma inducida por alérgenos. (28).

La mitad de la población el mundo está infectada por H. pylori. Sin embargo, la prevalencia varía dependiendo de la región estudiada (<35% en los Estados Unidos, Canadá, el norte de Europa y Australia, 35-50% en los países del sur y este de Europa; 50-70% en México, India y China y >70% en América del Sur y África) (18). La prevalencia está directamente asociada con el desarrollo socioeconómico

(29) y los hábitos socio-culturales que aumentan el riesgo de transmitir esta infección.

Para explicar un efecto “protector” de la infección por *H.pylori* en la EEO y otras enfermedades alérgicas, se ha propuesto que la infección en la infancia puede inducir una redirección en la respuesta inflamatoria Th1 y Th2. En la reacción inflamatoria Th1, los linfocitos helper producen citosinas inflamatorias como la IL-2, interferón- γ y FNT- α , los cuales actúan en la inmunidad mediada por células. En contraste, los linfocitos T, actúan en la inflamación tipo Th2, produciendo IL-4, IL-5 e IL-13 las cuales contribuyen a la producción de inmunoglobulinas tipo E (IgE) y estimulan la respuesta alérgica mediada por eosinófilos (30).

En este contexto se ha demostrado que la prevalencia de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica ha aumentado en las últimas 3 décadas en países desarrollados, así como la de la EEO (31,32). Esto ha coincidido con la mejoría en las condiciones socioeconómicas de los países, sin embargo, también ha coincidido con la implementación de estrategias de erradicación de *H. pylori*, con el objetivo de reducir la incidencia de enfermedad úlcero-péptica y el cáncer gástrico (33). Algunos meta-análisis han encontrado una relación inversa entre *H. pylori* y atopia (34,35), mientras que otros metaanálisis no han confirmado estos hallazgos (36). Estas diferencias pueden ser explicadas por inconsistencias en la definición de enfermedades atópicas e infección por *H. pylori* (37). Mientras que en nuestro estudio se encontró una asociación inversa significativa entre *H. pylori* y las enfermedades atópicas, en el estudio de Molina-Infante se observó solo una relación marginal inversa.

Todos los argumentos discutidos previamente, reflejan la compleja relación entre *H. pylori*, la EEO y las enfermedades alérgicas. El rol putativo del *H. pylori* en la fisiopatología de la EEO en estudios experimentales no se ha determinado aún en seres humanos. Por otro lado, ningún estudio que evalúe la asociación entre EEO y *H. pylori* ha considerado la exposición a otros factores de riesgo (nivel socioeconómico, etnicidad, parto transvaginal, alimentación por seno materno, infecciones no letales en la infancia, etc.) hasta el día de hoy (10,38). El rol de las modificaciones de la microbiota del esófago y del intestino en la fisiopatología de los pacientes adultos con EEO no ha sido determinado aún (39).

Conclusiones y perspectivas a futuro

En conclusión, en nuestro estudio encontramos una relación inversa entre la infección por *H. pylori* y EEO, así como con la infección con las enfermedades atópicas en general, particularmente con rinitis alérgica e alergia a los alimentos en pacientes mexicanos. Sin embargo, debido al diseño del estudio no es posible definir si el *H. pylori* tiene un factor "protector" contra la EEO. Es necesario considerar más estudios prospectivos, con un mayor número de pacientes reclutados. Además, es bienvenido en futuros estudios considerar factores como el nivel socioeconómico de los pacientes, factores raciales, ambientales y modificaciones en la microbiota. Por otra parte, estudios experimentales acerca de los mecanismos de acción del *H. pylori* en la inmunidad mediada por Th2 también pueden ser útiles. Solo de esta manera es posible definir si la infección por *H. pylori* representa un epifenómeno de otros factores involucrados en la patogénesis de la EEO.

Tabla 1 Características basales de la población en estudio comparando casos con controles.

Edad, media \pm DE, mediana, [rango]	40.39 \pm 15.56, 40, [17-79]	43.62 \pm 14.22, 45, [13-69]	0.221
10-19 años	3 (7.9)	69	0.709
20-29 años	6 (15.8)	9 (5.9)	0.920
30-39 años	9 (23.7)	23 (15.1)	0.494
40-49 años	12 (31.6)	28 (18.4)	0.408
50-59 años	3 (7.9)	37 (24.3)	0.144
> 60 años	5 (13.2)	29 (19.1)	0.805
		25 (16.4)	
Género masculino, n (%)	25 (65.8)	78 (51.3)	0.145
Género femenino, n (%)	13 (34.2)	74 (48.7)	0.145
Atopia, n (%)	23 (60.5)	24 (15.8)	< 0.001
Asma	2 (5.3)	7 (4.6)	0.864
Rinitis	13 (34.2)	7 (4.6)	< 0.001
Dermatitis	2 (5.3)	6 (3.9)	0.661
Alergias ambientales	6 (15.8)	1 (0.7)	< 0.001
Alergia medicamentos	6 (15.8)	16 (10.5)	0.396
Alergia alimentos	6 (15.8)	4 (2.6)	0.005
Eosinofilia, n (%)	10 (26.3)	1 (0.7)	< 0.001
Síntomas, n (%)			
Pirosis / Regurgitación	27 (71.1)	119 (78.3)	0.391
Dolor retroesternal	13 (34.2)	67 (44.1)	0.359
Disfagia	26 (68.4)	36 (23.7)	< 0.001
Impactación	7 (18.4)	3 (2)	0.001
T. Evolución, media \pm DE, mediana, [rango]	46.93 \pm 58.07, 33, [1-240]	21.59 \pm 4.4, 12, [1-240]	< 0.001
Hallazgos endoscópicos, n (%)			
Esofagitis erosiva	3 (7.9)	28 (18.4)	0.144
Esófago Barrett	1 (2.6)	17 (11.2)	0.131
Hernia hiatal	5 (13.2)	47 (30.9)	0.040
Moteado esofágico	20 (52.6)	20 (13.2)	< 0.001
Surcos longitudinales	14 (36.8)	5 (3.3)	< 0.001
Anillos circulares	19 (50)	15 (9.9)	< 0.001
Estenosis no tumoral	6 (15.8)	7 (4.6)	0.025
Esófago normal	3 (7.9)	71 (46.7)	< 0.001
EREFS, media \pm DE, mediana, [rango]	3.50 \pm 2.06, 4, [0-8]		
Eosinófilos/campo, media \pm DE, mediana, [rango]	37.26 \pm 18.64, 34.5, [16-90]		
Fibrosis subepitelial, n (%)	4 (10.5)		
<i>Helicobacter pylori</i> , n (%)	14 (36.8)	107 (70.4)	< 0.001

Tabla 2 Subanálisis que evalúan la prevalencia de la infección por *H. pylori* en función del estado atópico y la presencia de diferentes patologías alérgicas

Parámetro	Prevalencia <i>H. pylori</i>		OR (IC 95%)	p
	Atopia	No atopía		
Grupo total (190)	25 (13.1)	96 (50.5)	4.94 (IC 95% 1.54-15.83)	< 0.001
Casos (38)	7 (18.4)	7 (18.4)	2.97 (IC 95% 1.51-5.82)	0.009
Controles (152)	18 (11.8)	89 (58.5)	0.60 (IC 95% 0.35-1.02)	< 0.001
	Rinitis	No rinitis		
Grupo total (190)	8 (4.2)	113 (59.4)	10.3 (IC 95% 2.22 – 47.58)	<0.001
Casos (38)	4 (10.5)	10 (26.3)	7.64 (IC 95% 2.14 - 27.18)	0.006
Controles (152)	4 (2.6)	103 (67.7)	0.74 (IC 95% 0.53-1.03)	0.002
	Asma	No asma		
Grupo total (190)	5 (2.6)	116 (61)	1.15 (IC 95% 0.22 - 5.77)	0.864
Casos (38)	0	14 (36.8)	No calculable	No calculable
Controles (152)	5 (3.2)	102 (67.1)	1.04 (IC 95% 1.006-1.094)	0.606
	Alimento	No alimento		
Grupo total (190)	8 (4.2)	113 (59.4)	10.30 (IC 95% 2.22 – 47.58)	0.005
Casos (38)	4 (10.5)	10 (26.3)	7.64 (IC 95% 2.14 – 27.18)	0.006
Controles (152)	4 (2.6)	103 (67.7)	0.74 (IC 95% 0.53-1.03)	0.118
	Ambiente	No ambiente		
Grupo total (190)	2 (1)	119 (62.6)	8.15 (IC 95% 0.48 – 138.31)	< 0.001
Casos (38)	1 (2.6)	13 (34.2)	7.64 (IC 95% 0.50 – 115.47)	0.219
Controles (152)	1 (0.6)	106 (69.7)	0.93 (IC 95% 0.81-1.08)	0.004
	Dermatitis	No dermatitis		
Grupo total (190)	4 (2.1)	117 (61.5)	2.66 (IC 95% 0.25-27.55)	0.661
Casos (38)	1 (2.6)	13 (34.2)	2.54 (IC 95% 0.28-22.80)	0.393
Controles (152)	3 (1.97)	104 (68.4)	0.95 (IC 95% 0.82-1.10)	0.672
	Medicamentos	No medicamentos		
Grupo total (190)	13 (6.8)	108 (56.8)	1.45 (IC 95% 0.28- 7.36)	0.396
Casos (38)	2 (5.2)	12 (31.5)	1.39 (IC 95% 0.34 – 5.63)	0.646
Controles (152)	11 (7.2)	96 (63.1)	0.95 (IC 95% 0.76-1.19)	0.709

Tabla 3: Análisis comparativo de todos los estudios de casos y controles evaluando la asociación entre infección por *H. pylori* y eosinofilia esofágica o EEO.

Autor, país, años de publicación.	Diseño del estudio, tipo de población	Número de casos / controles	Definición de casos	Definición de controles	Información de erradicación previa de <i>H. pylori</i>	Definición de infección por <i>H. pylori</i>	<i>H. pylori</i> prevalencia casos%	<i>H. pylori</i> prevalencia controles %	Valor <i>p</i> u odds ratio (95% IC)
Dellon, EUA, 2011	Retrospectivo, Niños y adultos	5,767/56,301	Cualquier eosinofilia esofágica	Biopsia normal del esófago	Sin datos	Histología	5.1	7.2	0.69 (0.57-0.83)
Furuta, Japón, 2014	Retrospectivo, Sin datos	17/54	>15 eos/CAP	No tenían biopsia de esófago	Sin datos	Anticuerpos anti <i>H. pylori</i>	22.2	55.6	0.22 (0.06-0.78)
Elitsur, EUA, 2014	Retrospectivo, Niños	62/904	>15 eos/CAP. Sin respuesta a IBP	<15 eos/CAP	Sin datos	Histología y TRU	1.6	3.3	0.47 (0.06-3.56)
Von Arnim, Alemania, 2016	Retrospectivo, Adultos	58/116	>15 eos/CAP	No tenían biopsia de esófago	Sin datos	Anticuerpos anti <i>H. pylori</i>	5.2	37.9	0.26 (0.11-0.60)
Sonnenberg EUA, 2016	Retrospectivo, Niños y adultos	25,969/284,552	Síntomas esofágicos >15 eos/CAP	<15 eos/CAP	Sin datos	Histología	4.5	7.3	0.59 (0.55-0.63)
Molina-Infante, España, 2018	Prospectivo, Niños y adultos	404/404	Síntomas esofágicos, >15 eos/CAP	<5 eos/CAP	Todos los casos y controles no tenían tratamiento previo de erradicación	TAU, TRU, Agheces, histología	37	40	0.97 (0.73-1.30)
Estudio actual, 2022	Prospectivo, Adultos	38/152	Síntomas esofágicos, >15 eos/CAP	<15 eos/CAP	Todos los casos y controles no tenían tratamiento previo de erradicación	Histología	36.8	70.4	0.21 (0.08-0.69)

IC: intervalo de confianza, eos/CAP: eosinófilos por campo de alto poder, TRU: test rápido de ureasa, Agheces: antígeno en heces, TAU: test aliento de urea.

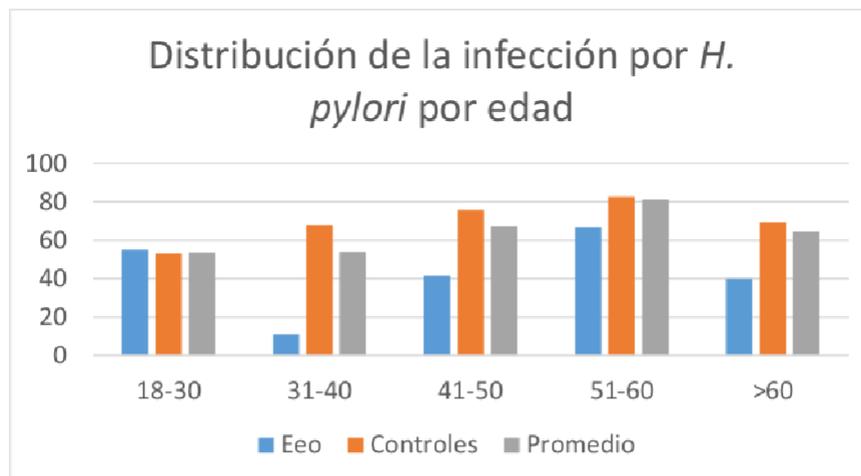


Figura 1.

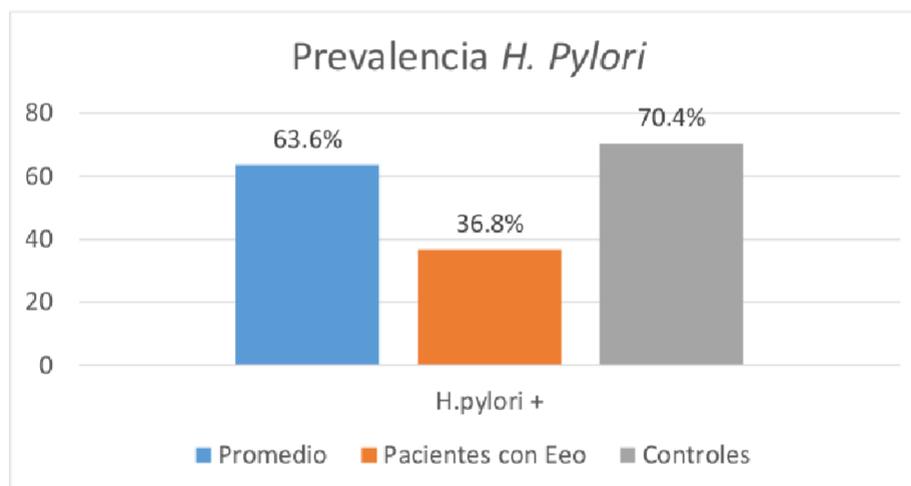


Figura 2.

Bibliografía:

- 1.- Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1640-1648.
- 2.- Shaheen NJ, Mukkada V, Eichinger CS, Schofield H, Todorova L, Falk GW. Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course. *Dis Esophagus.* 2018;31(8): 1-14.
- 3.- Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology.* 1978;74(6):1298-1301.
- 4.- Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci.* 1993;38(1):109-116.
- 5.- Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154(2):319-332.e3.
- 6.- Whitney-Miller CL, Katzka D, Furth EE. Eosinophilic esophagitis: a retrospective review of esophageal biopsy specimens from 1992 to 2004 at an adult academic medical center. *Am J Clin Pathol.* 2009;131(6):788-792.
- 7.- O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154(2):333-345.
- 8.- Davis BP. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(1):19-42.

- 9.- Benninger MS, Strohl M, Holy CE, Hanick AL, Bryson PC. Prevalence of atopic disease in patients with eosinophilic esophagitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(8):757-762.
- 10.- García-Compeán D, González-González JA, González-Moreno EI, Maldonado-Garza HJ. Eosinophilic esophagitis. The North against the South? A bio-economic-social mechanistic approach and clinical implications. *La esofagitis eosinofílica. ¿El Norte contra el Sur? Enfoque mecanicista bio-económico-social e implicaciones clínicas.* *Rev Gastroenterol Mex.* 2017;82(4):328-336.
- 11.- Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2014;19 Suppl 1:1-5.
- 12.- Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, et al. V Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. V Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol.* 2022;45(5):392-417.
- 13.- Shah SC, Tepler A, Peek RM Jr, Colombel JF, Hirano I, Narula N. Association Between *Helicobacter pylori* Exposure and Decreased Odds of Eosinophilic Esophagitis-A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Oct;17(11):2185-2198.e3.
- 14.- Molina-Infante J, Gutierrez-Junquera C, Savarino E, et al. *Helicobacter Pylori* Infection Does Not Protect Against Eosinophilic Esophagitis: Results From a Large Multicenter Case-Control Study. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113: 72-979.

- 15.- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(10):1161-1181.
- 16.- Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013;62(4):489-495.
- 17.- Wechsler JB, Bolton SM, Amsden K, Wershil BK, Hirano I, Kagalwalla AF. Eosinophilic Esophagitis Reference Score Accurately Identifies Disease Activity and Treatment Effects in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(7):1056-1063.
- 18.- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(2):420-429.
- 19.- De la Cruz-Patiño E, Ruíz Juárez I, Meixueiro Daza A, Grube Pagola P, Roesch-Dietlen F, Remes-Troche JM. Eosinophilic esophagitis prevalence in an adult population undergoing upper endoscopy in southeastern Mexico. *Dis Esophagus.* 2015;28(6):524-529.
- 20.- García-Compeán D, González-González JA, Duran-Castro JJ, Herrera-Quiñones G, Borjas-Almaguer OD, Maldonado-Garza HJ. Low Prevalence of Biopsy-Proven Eosinophilic Esophagitis in Patients with Esophageal Food Impaction in Mexican Population. *Dig Dis Sci.* 2018;63(6):1506-1512.

- 21.- Dellon ES, Peery AF, Shaheen NJ, et al. Inverse association of esophageal eosinophilia with *Helicobacter pylori* based on analysis of a US pathology database. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1586-1592.
- 22.- Furuta K, Adachi K, Aimi M, et al. Case-control study of association of eosinophilic gastrointestinal disorders with *Helicobacter pylori* infection in Japan. *J Clin Biochem Nutr*. 2013 Jul;53(1):60-2.
- 23.- Elitsur Y, Alrazzak BA, Preston D, Demetieva Y. Does *Helicobacter pylori* protect against eosinophilic esophagitis in children?. *Helicobacter*. 2014;19(5):367-371.
- 24.- von Arnim U, Wex T, Link A, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with a reduced risk of developing eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(7):825-830.
- 25.- Sonnenberg A, Dellon ES, Turner KO, Genta RM. The influence of *Helicobacter pylori* on the ethnic distribution of esophageal eosinophilia. *Helicobacter*. 2017;22(3):10.1111/hel.12370.
- 26.- Woodward M. *Epidemiology: Study Design and Data Analysis*. 2nd Ed Chapman & Hall/CRC; 2005. pp. 1–849.
- 27.- Crowe SE. *Helicobacter pylori* Infection. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1158-1165.
- 28.- Oertli M, Noben M, Engler DB, et al. *Helicobacter pylori* γ -glutamyl transpeptidase and vacuolating cytotoxin promote gastric persistence and immune tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(8):3047-3052.

- 29.- Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol.* 2010;160(1):1-9.
- 30.- Bruce MG, Maarros HI. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2008;13 Suppl 1:1-6.
- 31.- Hansen TE, Evjenth B, Holt J. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren: three surveys during the period 1985-2008. *Acta Paediatr.* 2013;102(1):47-52.
- 32.- Gershon AS, Guan J, Wang C, To T. Trends in asthma prevalence and incidence in Ontario, Canada, 1996-2005: a population study. *Am J Epidemiol.* 2010;172(6):728-736.
- 33.- Lee YC, Chen TH, Chiu HM, et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut.* 2013;62(5):676-682.
- 34.- Lionetti E, Leonardi S, Lanzafame A, et al. *Helicobacter pylori* infection and atopic diseases: is there a relationship? A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(46):17635-47.
- 35.- Taye B, Enquesselassie F, Tsegaye A, Medhin G, Davey G, Venn A. Is *Helicobacter Pylori* infection inversely associated with atopy? A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(5):882-890.
- 36.- Wang Y, Bi Y, Zhang L, Wang C. Is *Helicobacter pylori* infection associated with asthma risk? A meta-analysis based on 770 cases and 785 controls. *Int J Med Sci.* 2012; 9:603–610.

- 37.- Miftahussurur M, Nusi IA, Graham DY, Yamaoka Y. Helicobacter, Hygiene, Atopy, and Asthma. *Front Microbiol.* 2017;8:1034.
- 38.-. Doulberis M, Kountouras J, Rogler G. Reconsidering the "protective" hypothesis of Helicobacter pylori infection in eosinophilic esophagitis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2020;1481:59-71
- 39.- Lynch SV. The Lung Microbiome and Airway Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13 Suppl 2(Suppl 5):S462-S465.

Tesis 2023

INFORME DE ORIGINALIDAD

5%

INDICE DE SIMILITUD

4%

FUENTES DE INTERNET

1%

PUBLICACIONES

0%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

ENCONTRAR COINCIDENCIAS CON TODAS LAS FUENTES (SOLO SE IMPRIMIRÁ LA FUENTE SELECCIONADA)

< 1%

★ www.alimarket.es

Fuente de Internet

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 5 words

Excluir bibliografía

Activo

Tesis 2023

INFORME DE GRADEMARK

NOTA FINAL

/0

COMENTARIOS GENERALES

Instructor

PÁGINA 1

PÁGINA 2

PÁGINA 3

PÁGINA 4

PÁGINA 5

PÁGINA 6

PÁGINA 7

PÁGINA 8

PÁGINA 9

PÁGINA 10

PÁGINA 11

PÁGINA 12

PÁGINA 13

PÁGINA 14

PÁGINA 15

PÁGINA 16

PÁGINA 17

PÁGINA 18

PÁGINA 19

PÁGINA 20

PÁGINA 21

PÁGINA 22

PÁGINA 23
