REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA
www.revistachilenadepediatria.cl
www.scielo.cl

Rev Chil Pediatr. 2020;91(3):363-370
DOI: 10.32641/rchped.v91i3.1431

ARTÍCULO ORIGINAL

Respuesta inmune Th1/Th2 en pacientes co-infectados con *Helicobacter pylori* y helmintos

Immune response Th1/Th2 to *Helicobacter pylori* and Helminths in co-infected patients

Luis Eduardo Bravo[a], Andrés Jenuer Matta[a,b], José Manuel Restrepo-Avenia[a]

[a]Registro Poblacional de Cáncer de Cali, Departamento de Patología, Escuela de Medicina, Universidad del Valle. Cali, Colombia
[b]Facultad de Ciencias de la Educación y del Deporte, Escuela Nacional del Deporte. Cali, Colombia

Recibido: 1 de octubre de 2019; Aceptado: 16 de marzo de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La infección por *H. pylori* se relaciona con las lesiones gástricas y la inflamación asociada con *H. pylori* es mediada por la respuesta inmune tipo LTCD4+ tipo Th1 en la mucosa gástrica en las células inflamatorias del hospedero.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Las infecciones por helmintos inducen una polarización de la respuesta inmune tipo LTCD4+ Th2, y pueden modular la respuesta proinflamatoria por *H. pylori* desde un perfil tipo LTCD4+ Th1 hacia una respuesta menos perjudicial tipo LTCD4 + Th2.

Resumen

La inflamación asociada con la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) se relaciona con la progresión de las lesiones precancerosas gástricas. Las infecciones por helmintos podrían modular la respuesta proinflamatoria a la infección por *H. pylori* desde un perfil tipo LTCD4$^+$ Th1 hacia una respuesta menos perjudicial tipo LTCD4$^+$ Th2. **Objetivo**: Caracterizar la polarización de la respuesta inmune tipo LTCD4$^+$ Th1/Th2 de pacientes coinfectados por *H. pylori* y helmintiasis procedentes de áreas de bajo riego para el desarrollo de cáncer gástrico. **Pacientes y Método:** Se analizaron 63 pacientes, 40 adultos y 23 niños infectados con *H. pylori*. La determinación de los perfiles séricos de las interleucinas asociadas con la polarización de la respuesta inmune tipo LTCD4$^+$ Th1 (IL-1β, INF-γ y TNF-α) y tipo LTCD4$^+$ Th2 (IL-4, IL-10 e IL-13) se realizó con Análisis Multiplex (xMAP). La relación entre el estado de coinfección por helmintos en pacientes infectados con *H. pylori* y la polarización de la respuesta inmune mediada por LTCD4$^+$ Th1 y LTCD4$^+$ Th2, se estudió con un modelo de regresión logístico de efectos mixtos. **Resultados:** La frecuencia de helmintos fue similar en adultos (15%) y niños (17%). La polarización de la respuesta inmune fue más prevalente hacia el tipo LTCD4$^+$ Th1. Los valores séricos de las interleucinas asociadas con la polarización de la respuesta inmune tipo LTCD4$^+$ Th1 (IL-1β, INF-γ y TNF-α) y tipo LTCD4$^+$ Th2 (IL-4, IL-10 e IL-13) fueron independientes del estado de infestación por helmintos. **Conclusión:** La prevalencia de infección por parasitismo intestinal fue alta y la polarización de la respuesta inmune fue predominantemente hacia un perfil tipo LTCD4 + Th1.

Palabras clave:
Infección;
Helicobacter pylori;
respuesta inmune;
helminto

Correspondencia:
Luis Eduardo Bravo
luis.bravo@correounivalle.edu.co

Cómo citar este artículo: Rev Chil Pediatr. 2020;91(3):363-370. DOI: 10.32641/rchped.v91i3.1431

Abstract

Introduction: Inflammation associated with *Helicobacter pylori* (*H. pylori)* infection is linked to the development of a gastric precancerous lesion. Helminth infections could influence the pro-inflammatory response to such infection from LTCD4$^+$ Th1 to a less harmful LTCD4$^+$ Th2 response. **Objective:** To characterize the polarization of the LTCD4$^+$ Th2 immune response in co-infected patients with *H. pylori* and helminths from low-risk areas for developing gastric cancer. **Patients and Method:** We analyzed 63 patients infected by *H.* pylori (40 adults and 23 children). Through the Multiplex Analysis technology (xMAP), we determined the serum profiles of the interleukins associated with the polarization of the immune response of LTCD4$^+$ Th1 (IL-1β, INF-γ, TNF-α) as well as the LTCD4$^+$ Th2 (IL-4, IL-10, and IL-13). The ratio between helminths co-infection status in *H. pylori*-infected patients and the polarization of the immune response mediated by LTCD4$^+$ Th1 and LTCD4$^+$ Th2 was assessed using a Mixed Effects Logistic Regression Model. **Results:** The frequency of helminths was similar between adults (15%) and children (17%). The polarization of the immune response was more prevalent in LTCD4$^+$ Th1. Serum values of interleukins associated with the immune response polarization of LTCD4$^+$ Th1 (IL-1β, INF-γ, and TNF-α) and LTCD4$^+$ Th2 (IL-4, IL-10, and IL-13) were independent of helminths infection status. **Conclusion:** The prevalence of intestinal parasitic infection was high and the immune response polarization was mainly LTCD4 + Th1.

Keywords:
Infection;
Helicobacter pylori;
Immune Response;
helminths

Introducción

H. pylori desde su descubrimiento en 1983[1], ha sido reconocido como un agente etiológico de la gastritis aguda y crónica además como un factor de riesgo importante en la predisposición de enfermedades como la úlcera péptica, aparición del linfoma tipo MALT (Tejido Linfoide Asociado a la Mucosa) y es uno de los principales determinantes del cáncer gástrico[2], la tercera causa de mortalidad por cáncer en Colombia[3].

Se estima que más del 50% de la población mundial está infectada por *H. pylori,* sin embargo, una minoría de los infectados desarrollan una enfermedad gastrointestinal más seria[4]. En la mayoría de los casos la infección es adquirida en la niñez y persiste durante la vida, causando la inflamación crónica y la progresión de las lesiones en la mucosa gástrica, ya que la respuesta inmune del hospedero no es capaz de eliminar esta bacteria[5,6].

La respuesta inmune a los patógenos se diferencia según el patrón de secreción de interleucinas y en general, la polarización de la respuesta inmune hacia un perfil tipo LTCD4$^+$ Th1 está relacionada con microorganismos intracelulares incluyendo bacterias, protozoos y hongos, con producción de interleucina-1 (IL-1β), interferón gamma (IFN-γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α). Mientras que helmintos inducen la polarización de la respuesta inmune hacia el tipo LTCD4$^+$ Th2, con producción de interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10) e interleucina-13 (IL-13), e inducen activación de linfocitos B y su diferenciación. El grado de la polarización puede variar dependiendo de la naturaleza de la infección y su persistencia en el hospedero[7,8].

La inflamación asociada con la infección por *H. pylori* es mediada por los LTCD4$^+$ tipo Th1 en la mucosa gástrica a través de la liberación de IFN-γ por las células inflamatorias del hospedero[9,10]. Teniendo en cuenta que las infecciones concurrentes con helmintos inducen una polarización de la respuesta inmune tipo LTCD4$^+$ Th2[11] y son endémicas en países en vías de desarrollo con una alta prevalencia de infección por *H. pylori*, las infecciones por helmintos podrían modular la respuesta proinflamatoria a la infección por *H. pylori* tipo LTCD4$^+$ Th1 hacia una respuesta menos perjudicial tipo LTCD4$^+$ Th2.

El objetivo de este estudio es conocer cuál es el perfil de respuesta inmune en personas coinfectadas por *H, pylori* y helmintiasis en Tumaco, Nariño, Colombia donde la prevalencia de la infección es > 80%[12]. Este nuevo conocimiento permitirá definir perfiles de interleucinas más frecuentes en poblaciones con alta prevalencia de *H. pylori* y bajo riesgo de desarrollar cáncer gástrico y que pueden llegar a mostrar grandes diferencias a nivel regional.

Pacientes y Método

Tipo de estudio y población de estudio

Se realizó un estudio descriptivo en el que participaron 63 personas de la región de Tumaco (40 adultos con diagnóstico histopatológico de gastritis crónica asociada a *H. pylori* y 23 niños del programa de Crecimiento y Desarrollo de los centros de salud de Tumaco con diagnóstico positivo para *H. pylori* mediante la prueba en aliento con [^{13}C]-Urea) para comparar la

respuesta inmune tipo LTCD4+ Th1/Th2. A cada participante le fue recolectada una muestra de sangre (15 ml) para la evaluación del perfil inmune y muestras de heces para la detección de parásitos intestinales durante tres ciclos diferentes. El ciclo se refiere al momento en que se administró la terapia antiparasitaria y se tomaron las muestras de sangre y heces respectivas, cada uno con tres meses de diferencia. Para cada ciclo se realizó un examen coprológico de control, los pacientes con diagnóstico positivo para parasitismo intestinal recibieron tratamiento antiparasitario con albendazol (400 mg para dos dosis con 15 días de diferencia) y tinidazol (2 g cada día durante dos días) en un lapso no mayor a 15 días desde la obtención de los resultados coprológicos.

La investigación tuvo el aval del Comité Institucional de Revisión de Ética Humana (CIREH) de la Universidad del Valle. El consentimiento informado se obtuvo de todos los participantes adultos y de los padres o representantes legales del menor, al igual que el asentimiento los niños.

Procedimientos de histopatología

De cada uno de los participantes se obtuvieron tres fragmentos de mucosa gástrica: Uno de mucosa corporal de la parte media de la pared anterior y dos de la región antral: uno en la curvatura menor adyacente a la incisura angularis y el otro en la cara anterior a 5 cm del píloro. Cada uno de los fragmentos obtenidos fue fijado, procesado y examinado separadamente, con un protocolo de deshidratación de 2 h, seguido de inclusión en parafina en las primeras 24 h. Las secciones histológicas cortadas en micrótomo (Accu-Cut® SRM) se tiñeron con hematoxilina-eosina (H & amp; E). Para determinar la presencia de *H. pylori* se utilizó la tinción de Giemsa modificada en busca de bacilos curvos y espirilados[13].

Prueba de aliento con [^{13}C]–Urea (UBT)

Se recolectó una muestra basal de aire espirado en un tubo (Exateiner®) de 10 ml. Inmediatamente se suministró, para su ingestión, 100 ml de una solución de glucosa que contenía 100 mg de [^{13}C]-Urea (Cambridge Isotope Laboratories®). Otra muestra de aliento se recolectó 30 min después de la ingestión de la solución Se determinó la concentración de [^{13}C]-Urea gas radio isotopo estable en estado basal y 30 min postingestión, por medio de en un analizador de Isótopos Infra Rojo (Iris® Doc-Wagner)[14]. La medición de la razón $^{13}CO_2/^{12}CO_2$ fue comparada con un gas de referencia con razón isotópica conocida.

Diagnóstico de parasitismo intestinal

Dos alícuotas de cada muestra de materia fecal fueron emulsionadas en formalina neutra al 10% para examen directo por concentración en flotación de sulfato de zinc[15]. Una tercera alícuota fue sumergida en solución de Schaudinn[16], para tinción tricrómica como gold estándar de control y comparación[15]. La identificación de los parásitos se realizó por morfología siguiendo las Guías de la Sociedad Americana de Parasitología. Los participantes con diagnóstico de parasitismo intestinal fueron tratados con Albendazol (400 mg por dos dosis con 15 días de diferencia) y tinidazol (2 g cada día por dos días) en un lapso no mayor a 15 días desde la obtención de los resultados.

Caracterización de la respuesta inmune tipo LTCD4+ Th1/Th2

La determinación de los perfiles séricos de las interleucinas asociadas con la polarización de la respuesta inmune tipo LTCD4+ Th1 (IL-1β, INF-γ y TNF-α) y tipo LTCD4+ Th2 (IL-4, IL-10 e IL-13) se realizó mediante tecnología de Análisis Multiplex (xMAP) acorde con las instrucciones del fabricante.

Análisis estadístico

El supuesto de normalidad para la distribución de los valores de cada interleucina fue abordado mediante el análisis de los residuales de un ANOVA de medidas repetidas a través de la prueba de Shapiro Wilk. Para determinar la existencia de diferencias significativas de cada interleucina en los ciclos del estudio, se realizó la prueba de Friedman. Para estudiar la relación entre el estado de coinfección por helmintos en pacientes infectados con *H. pylori* y la polarización de la respuesta inmune mediada por LTCD4+ Th1 y LTCD4+ Th2, se construyó un modelo de regresión logístico de efectos mixtos. La variable respuesta fue la presencia/ausencia de helmintos y las variables predictoras, la edad, sexo y las mediciones de las interleucinas que caracterizan a la respuesta inmune tipo LTCD4+ Th1 y LTCD4+ Th2.

Resultados

La edad promedio (media desviación estándar) en los participantes adultos fue de 49,6 5,0 años y en su mayoría fueron mujeres (80%). En el caso de los niños la edad promedio fue de 11,0 2,4 años e igualmente la mayoría correspondió a pacientes del sexo femenino (57%). Los adultos y niños participantes estuvieron colonizados por *H. pylori* de acuerdo con los resultados de las pruebas de histopatología y Urea (UBT).

Parasitismo intestinal

La frecuencia de parasitismo intestinal fue más alta en adultos que en niños (67% y 48% respectivamente) con un valor $p = 0{,}001$ y la infestación por helmintos fue independiente de la edad. Los protozoarios fueron más frecuentes en adultos, $p = 0{,}058$ (tabla 1).

El tricocéfalo (*T. trichiura*) y el áscari (*A. lumbricoides*) fueron las especies de helmintos más frecuentes en adultos y niños. No se observaron *Enterobius, Strongyloides* y *Ancylostoma* en niños; y en adultos no se observó *Giardia* (figura 1).

Perfil de citoquinas en adultos y niños

En los adultos se presentaron altos niveles séricos de IFN-γ and TNF-α, sin embargo, estas interleucinas relacionadas con el perfil de respuesta LTCD4⁺ Th1 no mostraron variación en los diferentes ciclos. En contraste, en los niños, las determinaciones séricas de IL-1β, IFN-γ y TNF-α fueron consistentemente más altas en el ciclo III (tabla 2). Al estudiar las interleucinas relacionadas con el perfil de respuesta LTCD4⁺ Th2 se observó en los niños un aumento significativo de los niveles séricos de IL4-, IL-10 y IL-13 a través de los diferentes ciclos. En los adultos, el comportamiento fue similar sólo en los valores de IL-4. Las otras interleucinas (IL-10 y IL-13) mostraron disminución significativa de las concentraciones séricas en el ciclo III, en comparación con los valores observados en el ciclo I (figura 2).

Tabla 1. Prevalencia de protozoarios, helmintos

Parásitos	Adultos n (%)	Pediátricos n (%)	p-valor
Sin infección parasitaria	13 (32)	12 (52)	
Con infección parasitaria	27 (67)	11 (48)	0,001
Protozoarios solos	21 (52)	7 (30)	
Helmintos solos	3 (7)	1 (4)	
Coinfección	3 (7)	3 (13)	
Todos los protozoarios	24 (60)	10 (43)	0,058
Todos los helmintos	6 (15)	4 (17)	0,92

Respuesta inmune tipo LTCD4+ Th1/Th2 en coinfectados por *Helicobacter pylori* y helmintiasis

En niños y adultos se observa que las interleucinas IFN-γ y TNF-α tienen los mayores valores séricos, sugiriendo un predominio del perfil de respuesta inmune tipo LTCD4⁺ Th1, sin embargo, las determinaciones séricas de las diferentes interleucinas relacionadas con la respuesta inmune tipo LTCD4⁺ Th1/Th2 son independientes del estado de infestación por helmintos intestinales (tabla 2).

Modelo de regresión logística de efectos mixtos

Se incluyeron todas las variables (ciclos, IL-1β, IFN-γ, TNF-α, IL-4, IL-10 y IL-13) adicionando el

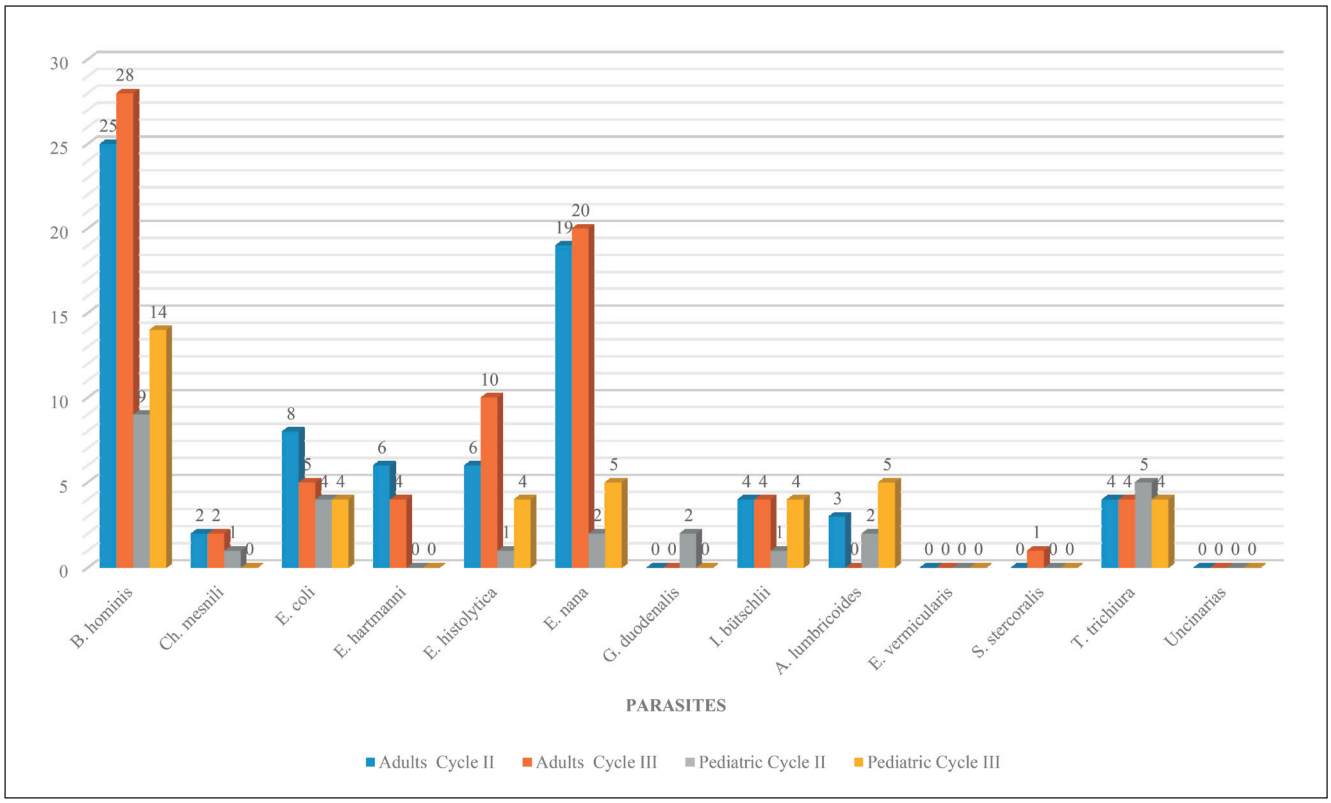

Figura 1. Especies de parásitos detectadas en muestras de materia fecal según el ciclo del estudio.

Tabla 2. Análisis descriptivo para helmintos por ciclo

Respuesta inmune LTCD4+		Adultos		Pediátricos	
	Ciclo	Positivos	Negativos	Positivos	Negativos
		DE	DE	DE	DE
Th1 – Citoquinas					
IL-1β	II	1,41 (1,4)	1,8 (2,2)	3,4 (2,7)	3,6 (2,6)
	III	1,4 (0,3)	1,6 (1,8)	4,2 (1,5)	3,5 (1,4)
IFN-γ	II	46,9 (26,7)	73,9 (84,6)	97,1 (109,5)	123,1 (64,1)
	III	73,2 (38,6)	78,3 (55,8)	94,0 (37,5)	102,0 (44,7)
TNF-α	II	16,6 (10,1)	32,5 (42,7)	70,7 (99,2)	62,3 (29,8)
	III	21,2 (11,0)	29,6 (28,7)	41,7 (16,3)	49,4 (20,0)
Th2 – Citoquinas					
IL-4	II	2,2 (1,3)	2,4 (1,3)	2,5 (2,3)	3,1 (1,3)
	III	2,6 (0,8)	3,0 (1,3)	3,9 (1,8)	3,2 (1,5)
IL-10	II	6,2 (5,4)	4,4 (5,9)	3,2 (5,2)	6,3 (8,8)
	III	4,3 (5,2)	4,5 (6,5)	6,3 (5,1)	7,2 (11,7)
IL-13	II	5,2 (2,5)	5,4 (5,7)	6,2 (2,9)	5,8 (1,7)
	III	4,8 (3,0)	4,0 (1,8)	7,1 (1,8)	7,0 (3,0)

DE: Desviación estándar.

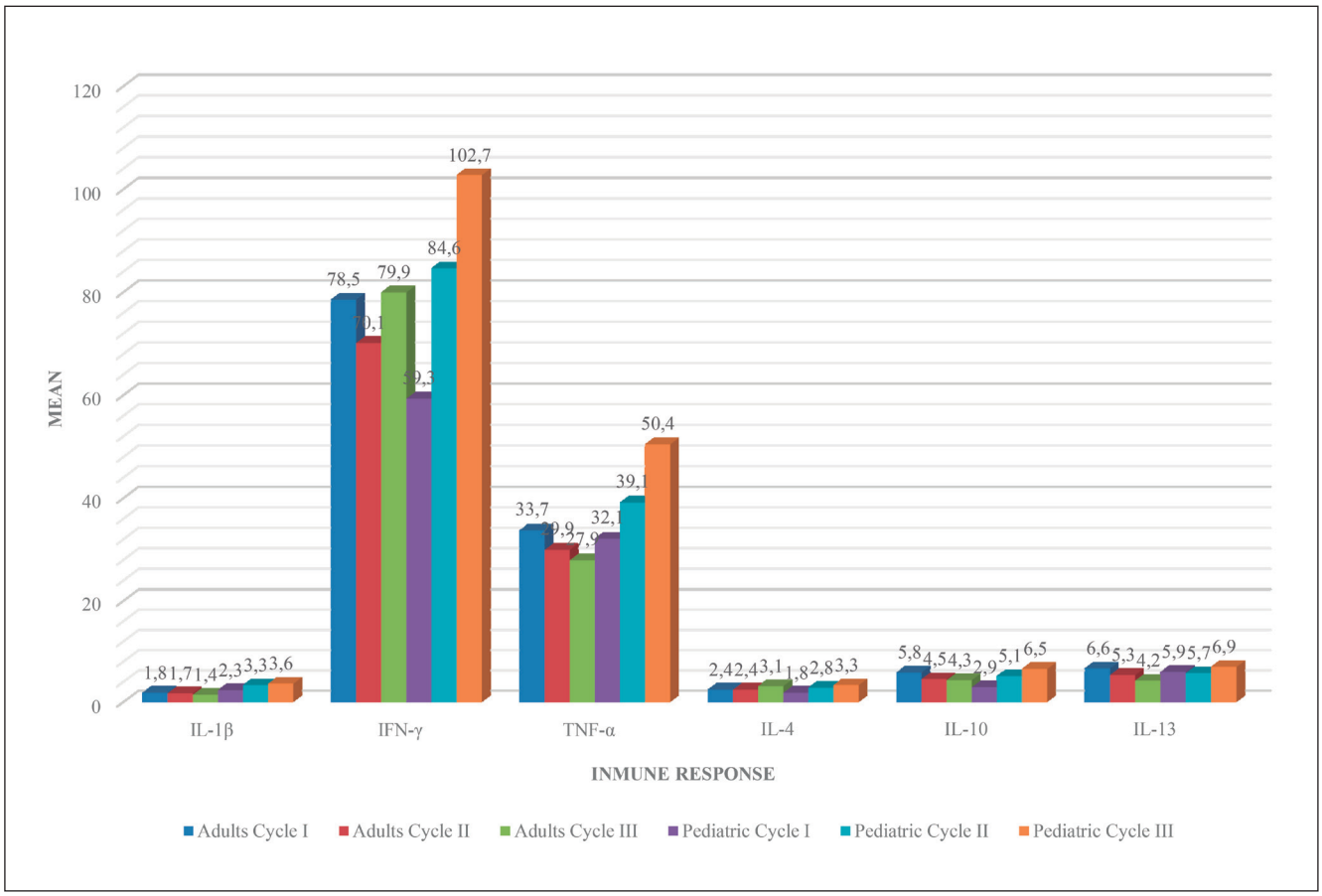

Figura 2. Perfil de citoquinas LTCD4+ Th1 (pg/ml) en adultos y niños, por ciclo.

Tabla 3. Relación entre el perfil de interleuquinas asociadas a la polarización de la respuesta inmune tipo LTCD4+ Th1/Th2 y el estado de coinfección por *Helicobacter pylori* y helmintiasis

Parámetro	Adultos			Niños		
	Estimación	IC 95%	p-valor	Estimación	IC 95%	p-valor
Intercepto	-0,142	(-2,704; 2,419)	0,913	-1,721	(-4,4758; 1,0320)	0,220
Ciclos	-0,178	(-1,534; 1,178)	0,797	0,316	(-1,1980; 1,8307)	0,682
IL-1β	0,250	(-0,368; 0,869)	0,428	-0,096	(-0,7893; 0,5956)	0,784
IFN-γ	0,0156	(-0,153; 0,024)	0,157	0,062	(-0,0410; 0,1656)	0,237
TNF-α	-0,064	(-0,015; 0,047)	0,329	-0,012	(-0,1169; 0,0913)	0,809
IL-4	-0,718	(-1,803; 0,367)	0,195	-0,116	(-2,5107; 2,2783)	0,924
IL-10	0,078	(-0,035; 0.192)	0,176	-0,080	(-0,2809; 0.1191)	0.428
IL-13	0,02762	(-0,133; 0,188)	0,737	-0,043	(-0,4178; 0,3305)	0,819
$\sigma^2\upsilon_{i0}$	0,06783			0		
Devianza	61,5			49,4		

Categoría de referencia: Pacientes infectados por *Helicobacter pylori* sin helmintiasis.

intercepto aleatorio para evaluar la influencia de cada paciente a lo largo del estudio. El modelo se ajustó de manera individual tanto en adultos como en niños. No hubo relación entre el estado de co-infección de *H. pylori/helmintiasis* con los perfiles de respuesta inmune tipo LTCD4+ Th1/Th2 (tabla 3).

Discusión

La infección por *H. pylori* se adquiere durante la infancia y la prevalencia aumenta dramáticamente durante los primeros cuatro años de vida[11,17]; existen estudios que sugieren que el núcleo de la infección es el hogar durante los primeros años de vida, aunque aún existen grandes vacíos en el conocimiento con respecto a los predictores de la adquisición inicial[18,19]. Este estudio se realizó con participantes con infección positiva por *H. pylori* tanto en los adultos como en niños de la población de Tumaco que se encuentra localizada a nivel del mar donde las condiciones sanitarias y ambientales (calor y humedad) favorecen el ciclo de vida y la transmisión de geo-parásitos como los helmintos[20]. Este estudio no evaluó la presencia de comorbilidades comunes en áreas tropicales, como la malaria o la lehismaniasis, como ha sido abordado por otros autores[21].

Los protozoos (*Blastocystis hominis* y *Endolimax nana*) fueron la infestación parasitaria más prevalente en la población adulta e infantil, ambos considerados no patógenos[17,20] y los helmintos más frecuentes en la población pediátrica fueron *Ascaris lumbricoides* y *Trichuris trichiura*. Un aspecto destacado fueron las técnicas de recolección, procesamiento, almacenamiento y transporte de los coprológicos, pues a pesar de la distancia entre el sitio de recolección (Tumaco) y el lugar de procesamiento (Cali), se lograron identificar formas quísticas, trofozoitos y formas parasitarias adultas; lo anterior favorecido también por el uso de las técnicas de análisis (directo, tricromica y Schaudinn).

En la búsqueda de modelos de la respuesta inmune del huésped contra la infección con *H. pylori*, se ha sugerido que la polarización de la respuesta inmune hacia un perfil de tipo LTCD4+ Th1 contribuye al daño de la mucosa gástrica[2,5]. Sin embargo, otros autores no encuentran asociación entre la infección por *H. pylori* y las interleucinas proinflamatorias circulantes, que se ha identificado específicamente en niños y se ha atribuido a una supuesta inactividad de *H. pylori* durante la infancia en ausencia de tejido ulcerado[21].

En nuestro estudio encontramos que los participantes adultos y pediátricos, infectados por *H. pylori*, dilucidaron una polarización de la respuesta inmune hacia LTCD4+ Th1 en ambas poblaciones. En adultos hubo una mayor concentración de IFN-γ y TNF-α en todos los ciclos, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Esto puede estar relacionado con la cronicidad de la infección por *H. pylori*, induciendo una respuesta inmune que produce una reacción inflamatoria principalmente[6]. Se encontró un hallazgo similar en la población pediátrica, donde se observaron concentraciones más altas de interleucinas proinflamatorias asociadas con la polarización de la respuesta inmune hacia un perfil tipo LTCD4+ Th1, con mayor IFN-γ y TNF-α, en contraste con lo publicado[21]. Hay que tener precaución en la interpretación de los resultados, porque estos modelos de respuesta inmune (LTCD4+ Th1, LTCD4+ Th2) son teóricos en los seres humanos y la mayoría de la evidencia de estos modelos proviene de estudios en murinos.

Los helmintos son el mejor ejemplo de estímulo

para inducir una reacción en células LTCD4+ tipo Th2 en humanos y en modelos experimentales, como se ha observado eosinofilia, mastocitosis y alta producción de IgE en los tejidos afectados[22,23]. En nuestro caso, se encontraron altas concentraciones de IL-10 e IL-13 al comienzo del estudio, pero hubo una leve elevación de IL-4 en pacientes adultos al final del estudio, momento en el que ya habían recibido dos dosis de medicación antiparasitaria y puede reflejar la fácil reinfección de la población que vive en zonas de riesgo[22]. En contraste, para la población pediátrica, encontramos niveles más altos de IL-13 al comienzo del estudio; Sin embargo, en la etapa final del estudio, las interleucinas más proinflamatorias fueron elevadas comparadas con las interleucinas antiinflamatorias, por lo que se observó una relación parcial entre el estado de co-infección (*H. pylori*-helmintos) y la polarización de la respuesta inmune hacia un perfil LTCD4+ Th2 especialmente en niños. En otras investigaciones se ha comparado la expresión de la respuesta Th1 frente a Th2, en pacientes adultos y pediátricos con gastritis o úlcera, en comparación con pacientes normales y se ha reportado que los pacientes infectados con *H. pylori* tienen concentraciones más altas de Th1 frente a Th2, sin embargo, en pacientes no infectados, se observó una mayor expresión de Th2 frente a Th1[24], lo que sugiere que la respuesta inmune de niños y adultos contra una infección por *H. pylori* sigue principalmente una vía Th1. Este aumento en Th1 es directamente proporcional al grado de gastritis que se observa y, por lo tanto, a la inflamación de la mucosa gástrica. Esta diferencia en la secreción contra pacientes con *H. pylori* positivo en comparación con pacientes con *H. pylori* negativo puede indicar un papel importante de esta citosina contra la gastritis causada por *H. pylori*[24].

Este estudio contrasta con publicaciones anteriores sobre la modulación de la respuesta inmune del huésped coinfectada con *H. pylori* y helmintiasis. Aunque existen informes en la literatura en los que en modelos murinos la polarización de la respuesta inmune es evidente para un perfil LTCD4+ Th2[25] y la base inmunológica confirma una respuesta celular mediada por LTCD4+ Th2 en presencia de parásitos intestinales asociados con altos niveles de IgE e IgG1[26] también evidentes en ciertas poblaciones, nuestro estudio no encontró tal asociación o, al menos, fue parcialmente durante el análisis bivariado como se explicó anteriormente.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y Consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Esta investigación fue financiada por**:** Universidad del Valle: 1106-40820552; COLCIENCIAS Programa jóvenes investigadores e innovadores: No.645-2014; Univalle-Universidad de Vandervilt- NIH-USA (Prime Award No.2 P01 CA028842-24. Subaward No. VUMC3239, 2009-2015).

Agradecimientos

Al Laboratorio de Microbiología, Histopatología y Biología Molecular del Departamento de Patología de la Universidad del Valle que permitieron utilizar las instalaciones para desarrollar esta investigación. Al personal técnico del Registro Poblacional de Cáncer de Cali y al Departamento de Patología de la Escuela de Medicina de la Universidad del Valle.

Referencias

1. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet. 1983; 1(8336):1273-5. PMID: 6134060.
2. Mitchell HM, Ally R, Wadee A, Wiseman M, Segal I. Major differences in the IgG subclass response to *Helicobacter pylori* in the first and third worlds. Scand J Gastroenterol. 2002; 37(5):517-22. DOI: 10.1080/00365520252903044.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2018; 68:394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
4. Burucoa C, Axon A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2017; 22 Suppl 1. DOI: 10.1111/hel.12403.
5. Correa P, Piazuelo MB. Natural history of *Helicobacter pylori* infection. Dig Liver Dis. 2008; 40(7):490-6. DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.035.
6. Camargo MC, Yepez MC, Ceron C, et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: comparison of two areas with contrasting risk of gastric cancer. Helicobacter. 2004;9(3):262-70. DOI: 10.1111/j.1083-4389.2004.00221.x
7. Bamford KB, Fan X, Crowe SE, et al. Lymphocytes in the human gastric mucosa during *Helicobacter pylori* have a T helper cell 1 phenotype. Gastroenterology. 1998;114(3):482-92. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70531-1.
8. Holcombe C. *Helicobacter pylori:* the African enigma. Gut. 1992;33(4):429-31. DOI: 10.1136/gut.33.4.429.
9. Cherian S, Burgener DP, Cook AG, Sanfilippo FM, Forbes DA. Associations between *Helicobacter pylori infection*, co-morbid infections, gastrointestinal symptoms, and circulating cytokines in African children. Helicobacter. 2010(15):88-97. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00740.x.
10. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamiento de Desparasitación Antihelmíntica Masiva, en el Marco de la Estrategia "Quimioterapia Preventiva Antihelmíntica de OMS". 2013;50. DOI: 10.17533/udea.rfnsp.v33n2a15.
11. Whary MT, Saudina N, Bravo LE, et al. Intestinal helminthiasis in Colombian children promotes a Th2 response to *Helicobacter pylori*: possible implications for gastric carcinogenesis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(6):1464-9. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0095.
12. Matta AJ, Pazos AJ, Bustamante-Rengifo JA, Bravo LE. Genomic variability of *Helicobacter pylori* isolates of gastric regions from two Colombian populations. World J Gastroenterol. 2017;23(5):800-809. DOI: 10.3748/wjg.v23.i5.800.
13. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;53(2):230-43. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182227e90.
14. Malaty HM, el-Zimaity HM, Genta RM, Klein PD, Graham DY. Twenty-minute fasting version of the US 13C-urea breath test for the diagnosis of *H. pylori* infection. Helicobacter. 1996;1(3):165-7. DOI: 10.1111/j.1523-5378.1996.tb00032.x.
15. Horen WP. Modification of Schaudinn fixative. J Clin Microbiol. 1981;13(1):204-5. PMCID: PMC273749.
16. Styles TJ. Atlas of Human Parasitology, 5th Edition. Emerg Infect Dis. 2007;13(6):960. DOI:10.3201/eid1306.070321.
17. Smythies LE, Waites KB, Lindsey JR, Harris PR, Ghiara P, Smith PD. *Helicobacter pylori*-induced mucosal inflammation is Th1 mediated and exacerbated in IL-4, but not IFN-gamma, gene-deficient mice. J Immunol. 2000;165(2):1022-9. DOI: 10.4049/jimmunol.165.2.1022.
18. Mbulaiteye SM, Gold BD, Pfeiffer RM, et al. H. pylori-infection and antibody immune response in a rural Tanzanian population. Infect Agent Cancer. 2006;1:3. DOI: 10.1186/1750-9378-1-3.
19. De Falco M, Lucariello A, Iaquinto S, Esposito V, Guerra G, De Luca A. Molecular Mechanisms of *Helicobacter pylori* Pathogenesis. J Cell Physiol. 2015;230(8):1702-7. DOI: 10.1002/jcp.24933.
20. Serrano C, Wright SW, Bimczok D, et al. Downregulated Th17 responses are associated with reduced gastritis in *Helicobacter pylori*-infected children. Mucosal Immunol. 2013;6(5):950-959. DOI: 10.1038/mi.2012.133.
21. Cherian S, Burgner DP, Cook AG, Sanfilippo FM, Forbes DA. Associations between *Helicobacter pylori* infection, co-morbid infections, gastrointestinal symptoms, and circulating cytokines in African children. Helicobacter. Helicobacter. 2010;15(2):88-97. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00740.x.
22. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. World J Gastroenterol. 2019;25(37):5578-89. DOI: 10.3748/wjg.v25.i37.5578.
23. Krzyżek P, Gościniak G. Frequency and immunological consequences of *Helicobacter pylori* and intestinal parasite co-infections: a brief review. Ann Parasitol. 2017;63(4):255-263. DOI: 10.17420/ap6304.112.
24. Dangtakot R, Pinlaor S, Itthitaetrakool U, et al. Coinfection with *Helicobacter pylori* and Opisthorchis viverrini Enhances the Severity of Hepatobiliary Abnormalities in Hamsters. Infect Immun. 2017;85(4). pii: e00009-17. DOI: 10.1128/IAI.00009-17.
25. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994; 61:1-241. PMID: 7715068.
26. Correa P, Piazuelo MB. Gastric cancer: the Colombian enigma. Rev Col Gastroenterol. 2010;25(4):334-7. DOI: 10.1007/s10120-003-0265-0.