

Helicobacter pylori y enfermedades relacionadas

PATOGENIA

EPIDEMIOLOGÍA pág. 251

GASTRITIS Y ÚLCERA PÉPTICA pág. 262

ENF. NO DIGESTIVAS pág. 267

J. IGNASI ELIZALDE

Servicio de Gastroenterología.
Institut de Malalties Digestives i
Metabòliques. Hospital Clínic de
Barcelona. Barcelona. España.

Patogenia de la infección por *Helicobacter pylori*

Puntos clave

 *Helicobacter pylori* cuenta con un amplio potencial para producir lesiones en el epitelio a través de la amplificación de la respuesta inflamatoria, alteraciones en la secreción gástrica o producción directa de productos tóxicos.

 La interleucina 8 tiene un papel prominente en la repuesta inflamatoria asociada a la colonización por *H. pylori*.

 Enzimas como la ureasa, lipasas y proteasas, el lipopolisacárido bacteriano o diversas toxinas (CagA, VacA, IceA, OipA) son los factores de patogenia mejor caracterizados de *H. pylori*.

 La infección por *H. pylori* ocasiona una pérdida del control fisiológico de la secreción ácida.

Helicobacter pylori es un germen con una elevada variabilidad genética¹, lo que dificulta que el análisis de un único gen o factor de patogenia pueda poseer un valor pronóstico muy elevado. Además, la aparición de lesiones no depende sólo de las características del germen, sino que algunos marcadores de predisposición genética del huésped tienen un papel muy importante en ella². En la génesis del daño epitelial se han involucrado factores bacterianos que actuarían de manera directa, aunque cada vez existen más datos que conceden a la respuesta inflamatoria desencadenada por el germen un papel preponderante en la inducción de las lesiones. Las alteraciones en la fisiología de la secreción ácida asociadas a la colonización por *H. pylori* también contribuyen al desarrollo de lesiones de la mucosa.

Factores de patogenia y virulencia de *Helicobacter pylori*

Entre los factores determinantes de la capacidad de la bacteria para colonizar la mucosa gástrica y adaptarse al medio ácido destacan su motilidad, las actividades ureasa y catalasa, y su capacidad de adhesión a las células epiteliales gástricas. La motilidad de *H. pylori*, conferida por su forma espirilar y la presencia de flagelos en uno de sus polos, es un factor esencial y, así, las variantes no flageladas resultan incapaces de colonizar la mucosa de cerdos gnotobióticos. Se han descrito hasta 40 proteínas relacionadas con la regulación, la secreción y el ensamblaje de la estructura flagelar, codificadas por los genes *flbA*, *flgE*, *flgK*, *flgD*, *motA*, *motB* o *fljS*. Además, variaciones alélicas en los genes que codifican las subunidades de la flagelina (*flaA* y *flaB*) po-

drían comportar diferencias en la motilidad³, aunque no ha podido demostrarse que esta variabilidad posea relevancia clínica. La ureasa, localizada en el citosol y la membrana bacteriana, permite a *H. pylori* generar amonio a partir de la urea, con lo que su entorno inmediato se convierte en un medio relativamente alcalino. Se han descrito diversas variantes de los genes que la codifican⁴, aunque no parecen afectar la virulencia del germen. La elevada actividad catalasa presente en todas las cepas de *H. pylori* le confiere protección frente a la acción de radicales libres de oxígeno generados por los neutrófilos. Únicamente una pequeña proporción de *Helicobacter* se adhiere a la superficie epitelial, mientras que la mayoría permanece en la capa de mucosidad. Las moléculas bacterianas implicadas en la adhesión son diversas y no todas bien conocidas, aunque recientemente se ha caracterizado la adhesina (BabA) que interaccionaría con el antígeno Lewis^{b5}. Su participación podría contribuir a explicar la mayor prevalencia de úlcera péptica en pacientes del grupo sanguíneo 0 y no secretores, aunque datos recientes sugieren que el papel de esta molécula como receptor de la adhesión bacteriana es limitado⁶. Sin embargo, algunas cepas de *H. pylori* poseen la capacidad de secretar antígenos (Lewis^x, Lewis^y) similares a Lewis^b, que podrían estar implicados en la patogenia de la infección y desencadenar fenómenos autoinmunes. Entre las observaciones que ponen de manifiesto la importancia patogénica de la adhesión de *Helicobacter* destaca que la intensidad de los fenómenos de adhesión de *H. pylori* al epitelio gástrico está relacionada con la gravedad de las lesiones histológicas. La unión de la bacteria al epitelio comporta modificaciones del citoesqueleto de la célula epitelial que conducen a la formación de pedestales y fosforilación de tirosinas en proteínas celulares adyacentes, de forma similar a lo que ocurre en la infección por *E. coli* enteropató-

geno. Asimismo, induce la secreción por la célula epitelial de interleucina 8 (IL-8), citocina que tiene un papel prominente en la respuesta inflamatoria asociada a la colonización por *H. pylori*.

Además de la capacidad de adhesión al epitelio gástrico, también se han involucrado en la patogenia de la lesión epitelial inducida por *H. pylori* diversas enzimas (como la ureasa, las lipasas y las proteasas), el lipopolisacárido (LPS) bacteriano o diversas toxinas (CagA, VacA), que constituyen los factores de patogenicidad mejor caracterizados de esta bacteria.

La ureasa, además de permitir la colonización bacteriana, contribuye de manera significativa al daño tisular asociado a la infección a través de mecanismos directos e indirectos. Por una parte, la reacción del amonio con agua produce hidróxidos de amonio que ejercen un efecto vacuolizante directo sobre las células epiteliales gástricas. Sin embargo, diversas evidencias experimentales sugieren que los efectos nocivos más prominentes derivados de la ureasa se producen a través de su capacidad de estimular la respuesta inmune. La ureasa constituye el componente proteico más abundante de *H. pylori* y posee una elevada capacidad inmunógena; además, podría actuar como quimiotáctico para leucocitos, y activar monocitos y neutrófilos y promover la formación y liberación de radicales libres de oxígeno que ayudarían a amplificar y perpetuar la respuesta inflamatoria local⁷. La reacción entre el amonio y el ácido hipocloroso producido por los leucocitos activados da lugar a la formación de metabolitos como hidroxilamina o monocloramina que podrían, asimismo, contribuir al desarrollo de la lesión celular producida por la infección.

Uno de los factores de patogenicidad de *H. pylori* mejor caracterizados es la citotoxina vacuolizante VacA. A pesar de que no todas las cepas de *H. pylori* expresan actividad de esta toxina *in vitro*, el gen *vacA* está presente en todas ellas. Se han descrito variantes alélicas del gen *vacA* que afectan al péptido señal (s1a, s1b y s2) y a la región central de la proteína (m1 y m2), que se correlacionan con la capacidad de producir citotoxina y enfermedad ulcerosa. En un estudio efectuado en biopsias gástricas humanas se ha demostrado que los fenómenos inflamatorios irían ligados a la región s del gen, mientras que la intensidad de la lesión epitelial dependería de la región m⁸. Ese y otros estudios sugieren un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad ulcerosa péptica en caso de infección por cepas s1a de *H. pylori*. Además de su efecto vacuolizante, VacA es capaz de inducir fenómenos

de apoptosis en líneas celulares en cultivo a través de sus efectos sobre la mitocondria y la liberación de citocromo c, y se ha postulado un efecto ulcerogénico independiente mediado por receptores tipo tirosina-fosfatasa⁹. Además, VacA permite a *H. pylori* adaptarse a su microambiente, puesto que aumenta la permeabilidad de las células del huésped a la urea creando en ellas canales transmembrana que permiten su difusión pasiva. De esa forma, la presencia de la toxina aumenta la disponibilidad de urea, lo que probablemente contribuye a justificar la mayor capacidad que presentan las cepas VacA positivas para colonizar a sus huéspedes¹⁰. Además, VacA bloquea vías de presentación antigénica¹¹ e inhibe la activación linfocitaria¹².

Junto a VacA, otro de los factores de patogenicidad más estudiados de *H. pylori* es la proteína CagA. Los estudios iniciales revelaron que ésta estaba presente en prácticamente la totalidad de las cepas aisladas en pacientes afectados de enfermedad ulcerosa, mientras que este porcentaje era muy inferior en individuos con gastritis crónica. Este hallazgo, asociado a que la expresión de CagA coincidía en la mayoría de casos con la existencia de actividad vacuolizante (VacA), promovió la clasificación de las cepas de *H. pylori* en 2 tipos, I y II, en función de la presencia o ausencia de ambos factores de patogenicidad. Además, la expresión de la citotoxina CagA se ha asociado con valores elevados de IL-8, citocina que tiene un papel fundamental en los fenómenos inflamatorios asociados a la infección por *H. pylori*. Sin embargo, estudios efectuados con posterioridad han puesto en entredicho el papel de CagA como factor de patogenicidad; así, la producción de IL-8 inducida por cepas *cagA*⁻, obtenidas por mutación, es similar a la desencadenada por colonias no mutadas *cagA*⁺; por otro lado, algunos estudios clínicos no han observado diferencias en la prevalencia de infección por cepas de *H. pylori* CagA⁺ entre pacientes afectados de gastritis crónica o úlcera péptica. Algunas de estas divergencias se han intentado explicar estudiando la expresión de otros genes, como *picA/picB* ligados a *cagA*. En la actualidad se sabe que el gen *cagA* forma parte de un islote de patogenicidad que contiene otros muchos genes (entre los que se incluyen *picA/picB*), muchos de los cuales presentan homología con translocasas, permeasas o proteínas flagelares de otros microorganismos. La producción de IL-8 no depende de *cagA*, aunque sí de varios segmentos codificantes de proteína del islote de patogenicidad *cag*, en el que, además, existen secuencias que probablemente están involucra-

Lectura rápida



Helicobacter pylori es un germen con una elevada variabilidad genética.

La motilidad de *H. pylori*, conferida por su forma espirilar y la presencia de flagelos en uno de sus polos, es un factor esencial para la colonización de la mucosa.

La ureasa permite a *H. pylori* generar amonio a partir de la urea, por lo que su entorno inmediato se convierte en un medio relativamente alcalino.

La intensidad de los fenómenos de adhesión de *H. pylori* al epitelio gástrico está relacionada con la gravedad de las lesiones histológicas.



Lectura rápida



Los efectos nocivos más prominentes derivados de la ureasa se producen a través de su capacidad de estimular la respuesta inmune.

VacA tiene un papel prominente en la inducción del daño epitelial causado por la infección.

Se han descrito variantes alélicas del gen *vacA* que afectan al péptido señal (s1a, s1b y s2) y a la región central de la proteína (m1 y m2), que se correlacionan con la capacidad de producir citotoxina y enfermedad ulcerosa.



das en procesos de transposición que justifican la elevada variabilidad en el genoma de *H. pylori*. Esto hace que, a pesar de que la expresión de CagA pueda considerarse un marcador de patogenidad al revelar la existencia del islote de patogenidad *cag*, los efectos biológicos con los que se ha correlacionado pueden depender de otros genes no siempre coincidentes.

Recientemente se han caracterizado los efectos de CagA sobre fosfatasa implicadas en la regulación del ciclo celular. La proteína CagA presenta una elevada variabilidad en su secuencia de aminoácidos e incluye diversas secuencias susceptibles de fosforilación. En función del estado de fosforilación de CagA, esta es, a su vez, capaz de inducir fosforilación de diversas proteínas del huésped. *In vitro*, tras la fosforilación de tirosinas de CagA por miembros de la familia de las Src-quinasas, la toxina actúa negativamente sobre la actividad de la fosfatasa SHP-2 e induce alteraciones en la proliferación celular que podrían hallarse implicadas en la carcinogénesis gástrica¹³. La importancia otorgada al gen *iceA* como predictor de riesgo de lesiones ulcerosas ha ido decreciendo paralelamente al interés creciente hacia otros marcadores como *oipA*¹⁴, aunque su relevancia definitiva está lejos de haber sido establecida.

Respuesta inflamatoria frente a *Helicobacter pylori*

La respuesta inicial a la infección por *H. pylori* en el hombre, aunque ha sido escasamente documentada, se asocia a un marcado componente inflamatorio neutrofílico. Probablemente en su génesis intervienen tanto factores directamente producidos por el germen, como la HP-NAP (proteína soluble de *H. pylori* activadora de neutrófilos), como citocinas producidas en respuesta a la presencia de la bacteria (fig. 1). En la actualidad se cree que la adhesión de *H. pylori* a las células epiteliales gástricas supondría uno de los estímulos iniciales más potentes para desencadenar la respuesta inflamatoria. La activación subsiguiente de la célula epitelial comporta la liberación de factores como el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, el interferón (IFN) e IL-1, IL-6 e IL-8, que actúan promoviendo el reclutamiento y activación de leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos al lugar de la infección.

H. pylori produce muchos factores que pueden activar a los neutrófilos e inducir su adhesión a las células endoteliales¹⁵. Extractos de *H. pylori* inducen la expresión de CD11b/CD18 en los neutrófilos y facilitan, así, la adhesión y posterior migración leucocitaria por interacción de esta molécula con ICAM-1. Además, a diferencia de lo que ocurre con otras bacterias, la activación leucocitaria inducida por extractos acuosos de *H. pylori* no induce la liberación de L-selectina de la superficie leucocitaria, lo que crea las condiciones favorables para que los neutrófilos mantengan de forma más prolongada las interacciones de rodamiento con la superficie endotelial. Los fenómenos de rodamiento leucocitario en la microcirculación gástrica inducidos por la infección por *H. pylori* han sido caracterizados en un modelo animal, y se ha demostrado que esas interacciones iniciales dependen de las moléculas L- y P-selectina¹⁶.

En todos los casos de infección por *H. pylori* aparece un infiltrado inflamatorio crónico en el que se demuestra un marcado predominio de linfocitos T. En función del perfil de secreción de citocinas, los linfocitos T-helper pueden clasificarse en 2 tipos: Th-1 y Th-2. Los linfocitos Th-1 producen IL-2 e IFN gamma, por lo que favorecen la respuesta inmunitaria celular, mientras que los linfocitos Th-2 secretan IL-4, IL-5 e IL-10, citocinas esenciales para promover la respuesta humoral. A pesar de que los efectos de estas citocinas sobre las diversas subpoblaciones linfocitarias son complejos, las evidencias disponibles en la actualidad indican que la infección por *H. pylori* promueve una respuesta predominantemente Th-1¹⁷, y que esto probablemente contribuye a la persistencia de la infección a pesar de producirse una respuesta inflamatoria tan intensa (fig. 2).

La producción de óxido nítrico por parte de las células inflamatorias también se ha involucrado en el daño tisular producido por la infección por *H. pylori*, tras haberse comprobado un incremento en la actividad NO sintasa inducible en la mucosa gástrica de pacientes con gastritis crónica y úlcera duodenal¹⁸. Mientras estudios *in vitro* han demostrado que extractos de *H. pylori* inducen la expresión de NO sintasa en líneas celulares macrofágicas, utilizando técnicas de inmunohistoquímica se ha observado que el origen de esta actividad en biopsias antrales de pacientes con gastritis crónica radica en las células mononucleares y neutrófilos. Además de su participación en los fenómenos inflamatorios, su asociación temporal y espacial con la formación de nitrotirosinas y fenóme-

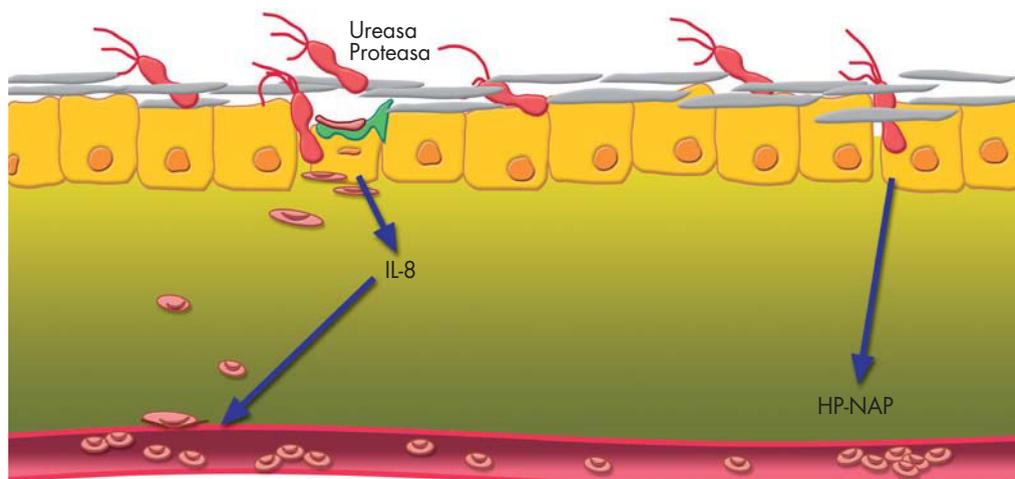


Figura 1. Los estímulos proinflamatorios iniciales mejor caracterizados durante la infección por *Helicobacter pylori* son la secreción de interleucina 8 (IL-8) por parte de las células epiteliales y la producción de HP-NAP (proteína activadora de neutrófilos).

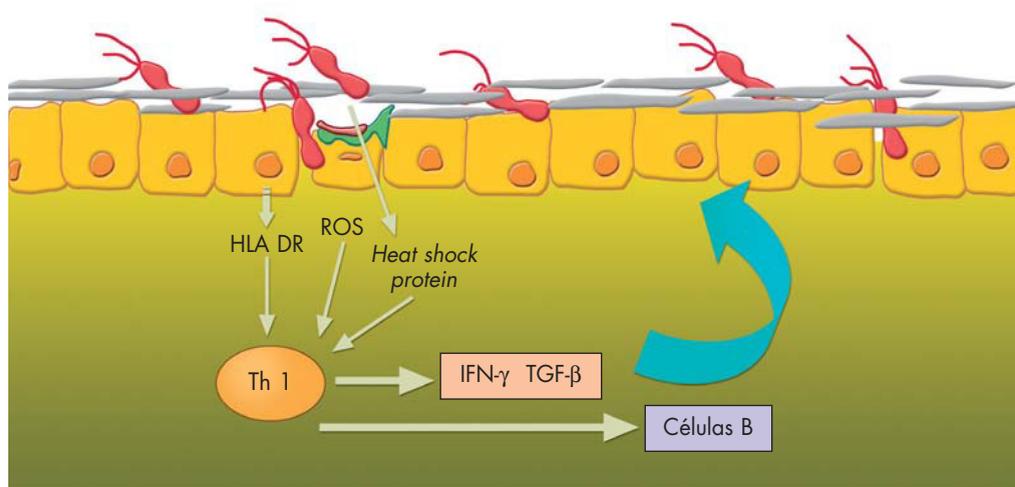


Figura 2. La infección por *Helicobacter pylori* induce un aumento en la expresión de moléculas del sistema mayor de compatibilidad de clase II, liberación de radicales de oxígeno y otros mediadores inmunes que condicionan una respuesta linfocitaria predominantemente Th-1, caracterizada por la secreción de interferón (IFN) gamma y factor de crecimiento tumoral (TGF) beta.

nos de apoptosis sugieren un posible papel en la patogenia del adenocarcinoma gástrico.

Efectos de *Helicobacter pylori* sobre la secreción gástrica

Las consecuencias de la infección por *H. pylori* sobre la secreción gástrica difieren en función de la fase en que ésta se encuentra (aguda frente a crónica), la intensidad de la colonización y el patrón de distribución de la bacteria (gastritis antral, pangastritis) (fig. 3). Durante la fase aguda de la infección, difícil

de documentar en adultos, se produce una disminución de la secreción ácida. Esta hipoclorhidria probablemente se deba a la afectación predominante, durante la gastritis aguda, de las células parietales u oxínticas frente a las células principales, ya que se asocia a hiperpepsinogenemia I. En esta fase también suele detectarse un discreto aumento de la gastrinemia, aunque esto puede ser consecuencia de los efectos derivados de la secreción de IL-8 o bien de la disminución de la secreción ácida. Los efectos de la infección aguda sobre la secreción ácida podrían estar mediados por la inhibición de AMP cíclico a través de una proteína existente en extractos de *H. pylori*. También se ha postulado que una producción local intensa de leucotrienos en la fase aguda

Lectura rápida



Además, *VacA* bloquea vías de presentación antigénica e inhibe la activación linfocitaria.

El gen *cagA* forma parte de un islote de patogenidad.

Tras la fosforilación de tirosinas de *CagA* por miembros de la familia de las Src-quinasas, la toxina actúa negativamente sobre la actividad de la fosfatasa SHP-2 e induce alteraciones en la proliferación celular.

La adhesión de *H. pylori* a las células epiteliales gástricas supone uno de los estímulos iniciales más potentes para desencadenar la respuesta inflamatoria.



Lectura rápida



H. pylori produce muchos factores que pueden activar a los neutrófilos e inducir su adhesión a las células endoteliales.

La infección por *H. pylori* promueve una respuesta predominantemente Th-1 y esto contribuye, probablemente, a su persistencia.

Las consecuencias de la infección por *H. pylori* sobre la secreción gástrica difieren en función de la fase de ésta, la intensidad de la colonización y el patrón de distribución de la bacteria.

Durante la infección crónica por *H. pylori* el fenómeno secretor más relevante es la disminución en la síntesis de somatostatina antral, lo que origina una incapacidad para inhibir la gastrina en presencia de iones de hidrógeno.

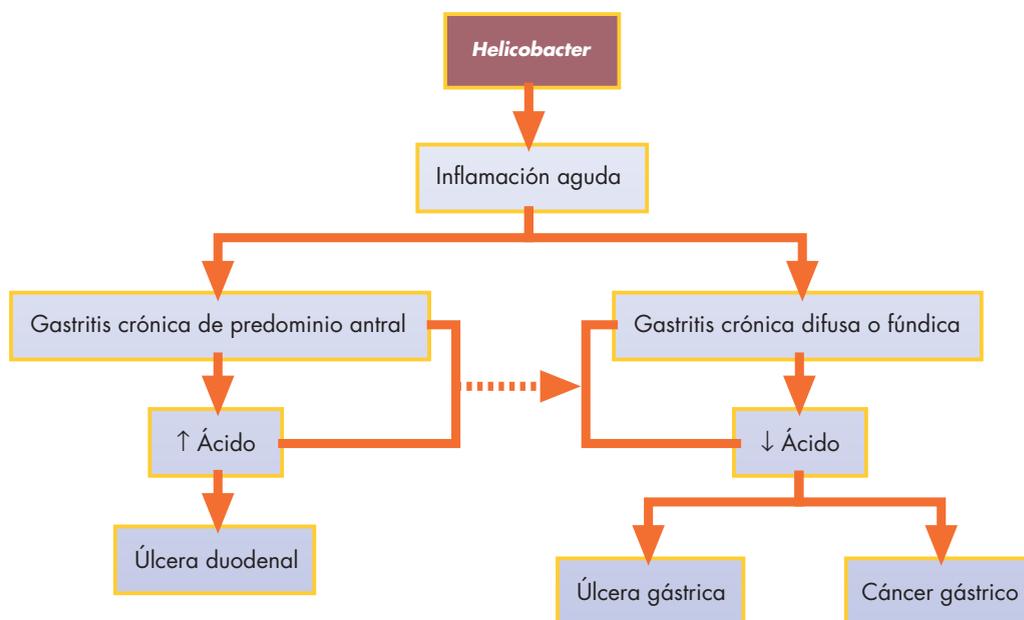


Figura 3. Efectos de la infección por *Helicobacter pylori* sobre la secreción ácida gástrica.

de la infección podría causar fenómenos de isquemia en la microcirculación gástrica con aumento de la retrodifusión de hidrogeniones y lesión secundaria de las células epiteliales.

Durante la infección crónica por *H. pylori* el fenómeno más relevante es la disminución en la síntesis de somatostatina antral, lo que origina una incapacidad para inhibir la gastrina en presencia de iones de hidrógeno. También disminuye la secreción de colecistocinina, por lo que se pierde su efecto competitivo sobre la gastrina. La disminución de la síntesis de somatostatina se produce como consecuencia de los fenómenos inflamatorios antrales mediados por citocinas, por un efecto directo del amonio generado por la bacteria, y por el bloqueo de los receptores H3 de las células D por la N-metilhistamina liberada por *H. pylori*¹⁹. Estos efectos comportan que los individuos infectados por *H. pylori* presenten hipergastrinemia basal estimulada por la comida, incluso en condiciones de acidificación antral. Así, la infección por *H. pylori* ocasiona una pérdida del control fisiológico de la secreción ácida. La hipergastrinemia mantenida puede ejercer efectos tróficos sobre las células parietales y contribuir a aumentar la hipersecreción ácida. Frente a esos efectos, apreciados sobre todo en pacientes con gastritis de predominio antral, cuando los fenómenos inflamatorios se centran en el cuerpo o se extienden a toda la superficie mucosa gástrica se observa una disminución de la gastrinemia y una reducción de la secreción ácida como consecuencia de la pérdida de masa celular parietal.

La infección por *H. pylori* también induce cambios en la secreción de pepsinógenos y mucosidad gástrica. Cuando existe una gastritis superficial se estimula la producción de pepsinógeno I por parte de las células principales, y aumenta la relación pepsinógeno I/pepsinógeno II. Cuando existe gastritis atrófica o atrofia gástrica, la producción de pepsinógeno I disminuye. En cuanto a la mucosidad gástrica, los pacientes infectados por *H. pylori* presentan una capa de mucosidad de menor grosor y con menor viscosidad, lo que ocasiona una menor capacidad para frenar la retrodifusión de hidrogeniones. Además, existe una evidente pérdida de la hidrofobicidad de la capa de mucosidad asociada a la infección como consecuencia de la secreción de fosfolipasas por parte de *H. pylori*.

Todos estos datos ponen de relieve que los mecanismos a través de los cuales la infección por *H. pylori* produce lesiones tisulares no están todavía completamente aclarados. Sin embargo, los conocimientos actuales revelan que *H. pylori* cuenta con un amplio potencial para producir lesiones en el epitelio a través de ciertos mecanismos, como la amplificación de la respuesta inflamatoria, alteraciones en la secreción gástrica o producción directa de productos tóxicos. La asociación de estos mecanismos con factores ambientales (dieta, tabaco) y genéticos del huésped probablemente es la que condiciona que la presencia de este germen en la mucosa gástrica determine el desarrollo de una gastritis crónica, úlcera, linfoma o cáncer.

Bibliografía



www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los
resúmenes de esta bibliografía

● Importante ● Muy importante

■ Epidemiología

- Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997;386:539-47.
- Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection: genetic and environmental influences. A study of twins. *Ann Intern Med* 1994;120:982-6.
- Forbes GM, Fang Z, Pennington TH. Allelic variation in the *Helicobacter* flagellin genes flaA and flaB: its consequences for strain typing schemes and population structure. *Epidemiol Infect* 1995;114:257-66.
- Moore RA, Kureishi A, Wong S, Bryan LE. Categorization of clinical isolates of *Helicobacter pylori* on the basis of restriction digest analysis of polymerase chain reaction-amplified ureC genes. *J Clin Microbiol* 1993;31:1334-5.
- Linden S, Nordman H, Hedenbro J, Hurtig M, Boren T, Carlstedt I. Strain and blood group-dependent binding of *Helicobacter pylori* to human gastric MUC5AC glycoforms. *Gastroenterology* 2002;123:1923-30.
- Clyne M, Drumm B. Absence of effect of Lewis A and Lewis B expression on adherence of *Helicobacter pylori* to human gastric cells. *Gastroenterology* 1997;113:72-80.
- Mai ÜEH, Pérez-Pérez GI, Allen JB, Wahl SM, Blaser MJ, Smith PD. Surface proteins from *Helicobacter pylori* exhibit chemotactic activity for human leukocytes and are present in gastric mucosa. *J Exp Med* 1992;175:517-25.
- Atherton JC, Peek RM, Tham KT, Cover TL, Blaser MJ. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997;112:92-9.
- Fujikawa A, Shirasaka D, Yamamoto S, Ota H, Yahiro K, Fukada M, et al. Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by VacA of *Helicobacter pylori*. *Nat Genet* 2003;33:375-81.
- Tombola F, Morbiato L, DelGiudice G, Rappuoli R, Zoratti M, Papini E. The *Helicobacter pylori* VacA toxin is a urea permease that promotes urea diffusion across epithelia. *J Clin Invest* 2001;108:929-37.
- Molinari M, Salio M, Galli C, Norais N, Rappuoli R, Lanzavecchia A, et al. Selective inhibition of li dependent antigen presentation by *Helicobacter pylori* toxin VacA. *J Exp Med* 1998;187:135-40.
- Gebert B, Fischer W, Weiss E, Hoffmann R, Haas R. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation. *Science* 2003;301:1099-102.
- Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, Sugiyama T, Azuma T, Asaka M, et al. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. *Science* 2002;295:683-6.
- Yamaoka Y, Kikuchi S, El-Zimaity HM, Gutiérrez O, Osato MS, Graham DY. Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin-8 production. *Gastroenterology* 2002;123:414-24.
- Yoshida Y, Granger DN, Evans DJ, Evans DG, Graham DY, Anderson DC, et al. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 1993;105:1431-40.
- Elizalde JI, Gómez J, Panés J, Lozano M, Casadevall M, Ramirez J, et al. Platelet activation in mice and human *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Invest* 1997;100:996-1005.
- Mohammadi M, Czinn S, Redline R, Nedrud J. Helicobacter-specific cell-mediated immune response displays a predominant Th1 phenotype and promote a delayed-type hypersensitivity response in the stomachs of mice. *J Immunol* 1996;156:4729-38.
- Rachmilewitz D, Karmeli F, Elizkim R, Stalnikowica R, Ackerman Z, Amir G, et al. Enhanced nitric oxide synthase activity in duodenal ulcer patients. *Gut* 1994;35:1394-7.
- Courillon-Mallet A, Launay JM, Roucaryol AM. *Helicobacter pylori* infection: physiopathologic implication of N-alpha-methyl-histamine. *Gastroenterology* 1995;108:959-66.

Bibliografía recomendada

Suerbaum S, Michetti P.
Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175-86.

Una excelente puesta al día de aspectos clínicos relativos a la infección por H. pylori acompañada de una revisión sucinta pero imprescindible de sus aspectos patogénicos, microbiológicos y epidemiológicos.

Israel DA, Peek RM. Review article: pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1271-90.

En este artículo, los autores abordan en profundidad los mecanismos implicados en la respuesta inflamatoria desencadenada por la infección por H. pylori. A pesar de su relativa antigüedad y de que no recoge los descubrimientos más recientes, este excelente trabajo de revisión analiza las evidencias que implican a factores dependientes tanto del germen como del huésped en la evolución de la infección por H. pylori.

Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest* 2004;113:321-33.

Blaser y Atherton analizan las relaciones que se establecen entre H. pylori y su huésped desde una perspectiva de parasitismo-comensalismo a partir de los efectos descritos de los factores de patogenicidad de la bacteria sobre parámetros de proliferación celular, apoptosis, diferenciación, secreción ácida o activación de la respuesta inmune. Una visión "ecológica" de la infección de obligada lectura.