

## ¿Es la asociación de *Helicobacter pylori* con los humanos un clásico ejemplo de parasitismo?

DSc Guillermo I Pérez-Pérez\*

\* Associate Professor of Medicine and Microbiology Division of Infectious Diseases. New York University School of Medicine

Correspondencia: Guillermo I Pérez-Pérez, DSc. Division of Infectious Diseases New York University School of Medicine. New York, NY 10016

Tel. 212-252-7169. Fax. 212-252-7167. E-mail: guillermo.perez-perez@med.nyu.edu

Recibido para publicación: 29 de septiembre de 2000.

**RESUMEN.** Desde el primer reporte sobre la posible asociación de *Helicobacter pylori* con padecimientos de la parte superior del tubo digestivo, se ha establecido una intensa controversia alrededor de este microorganismo. Primero para aceptar su papel como agente etiológico de enfermedades como la úlcera duodenal y gástrica. Mas adelante, *H. pylori* ha sido el centro de discusión sobre su papel como principal factor de riesgo en el desarrollo del carcinoma gástrico. Paradójicamente, al tiempo en el que se alcanza un consenso casi mundial sobre su papel como patógeno, se publica una serie de estudios que sugieren que la erradicación de *H. pylori* en personas no sintomáticas representa un riesgo para el desarrollo de otros padecimientos del tubo digestivo como reflujo esofágico y cáncer del esófago. El propósito de esta revisión es señalar los factores de virulencia que *H. pylori* tiene así como el tipo de interacciones que tiene con su huésped, que nos hace pensar que *H. pylori* es más un componente de la flora normal que un patógeno verdadero.

**Palabras clave:** *Helicobacter pylori*, dispepsia, fisiopatología, factores de virulencia.

### INTRODUCCIÓN

En 1982 JR Warren y BJ Marshall fueron capaces de cultivar la bacteria que desde 1979 Warren había observado en biopsias gástricas de pacientes humanos. Sin embargo, nunca se imaginaron la serie de cambios que en conceptos médicos, particularmente en gastroenterología e infectología, iban a provocar.<sup>1,2</sup> Basta recordar que antes de 1979 la mayoría de las comunidades, médicas y científicas, consideraban al estómago como un compartimiento estéril y que las bacterias que ocasionalmente se aislaban eran consideradas parte de los contaminantes propios de la comida.<sup>3</sup> Se especulaba que el ácido presente en el estómago destruía cualquier orga-

**SUMMARY.** Since the first report of the potential role of *Helicobacter pylori* as cause of disease of the upper intestinal tract of humans, a major controversial has developed. First, the role of *H. pylori* as the etiological agent of duodenal and gastric ulcer has been questioned. Second, the possibility of *H. pylori* as a major risk factor in the development of distal gastric cancer has not been fully accepted. It is interesting that at the time when the etiological role of *H. pylori* is almost universally accepted, series of publications have suggested that the elimination of *H. pylori* from asymptomatic individuals might represent a risk for the development of other upper gastrointestinal diseases such as GERD and cancer of the esophagus.

The main goal of this revision is to describe the virulence factors associated with *H. pylori* as well as its interaction with the human host, to establish whether *H. pylori* should be considered a true pathogen or only a comensal.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, dyspepsia, pathogenesis, virulence factors.

nismo lo que prevenía la colonización de la mucosa gástrica.

Al mismo tiempo varias generaciones de estudiantes de medicina habían aprendido que el estrés era la única causa principal de que el estómago produjera ácido en exceso, el cual a su vez era la única causa reconocida de la enfermedad ulceropéptica. Esta teoría se originó en 1910 y ganó mayor credibilidad en los 70 cuando fueron introducidos compuestos farmacológicos seguros y efectivos para reducir la acidez gástrica. El papel de estrés en el incremento de ácido en el estómago ha sido confirmado sin lugar a dudas.<sup>4</sup> Medicamentos como los bloqueadores de los receptores de la histamina fueron inicialmente un éxito para tratar la enfermedad ulcero-

péptica. Sin embargo, si los pacientes<sup>5</sup> interrumpían el tratamiento, la úlcera volvía a presentarse.

Por esto resulta impresionante el cambio en la práctica médica al aceptar el concepto de una bacteria colonizando la mucosa gástrica del estómago y que este organismo pueda ser el responsable de diferentes cuadros clínicos. Actualmente se reconoce que más de la mitad de la población mundial está colonizada con *Helicobacter pylori* y esta bacteria se considera la causa más importante no sólo de la enfermedad ulceropéptica sino también del adenocarcinoma gástrico, particularmente en la porción distal del estómago, y de ciertos trastornos linfoproliferativos del estómago.<sup>3</sup>

Es importante en la infección por *H. pylori* que el tratamiento con antimicrobianos puede no sólo curar la gastritis infecciosa producida por *H. pylori* y la enfermedad ulceropéptica, sino que disminuye notablemente el riesgo de recaídas asociadas a la enfermedad ulceropéptica y, quizás más importante, disminuye significativamente el riesgo a desarrollar trastornos linfoproliferativos y adenocarcinoma gástrico.

Dada la gravedad de estos padecimientos y el éxito que se ha tenido en la eliminación de *H. pylori* con tratamientos a base de antimicrobianos, se ha sugerido que se debería eliminar *H. pylori* en todas las personas colonizadas, independientemente de la presencia o no de síntomas. Sin embargo, antes de promover campañas multinacionales para eliminar *H. pylori* en humanos, es necesario hacer estudios de riesgo y beneficio a esta estrategia. Los propósitos de este capítulo son revisar el tipo de asociación entre *H. pylori* y los humanos, presentar evidencias de que *H. pylori* tiene pocas habilidades para ser considerado un patógeno y señalar los posibles beneficios en la interacción de *H. pylori* y el ser humano.

### TIPO DE ASOCIACIÓN ENTRE *H. PYLORI* Y EL HOMBRE

Tradicionalmente la relación de un huésped con un microorganismo puede dividirse en tres categorías: parasitismo, comensalismo y simbiosis.<sup>6</sup> El parasitismo es una relación en la cual una especie se beneficia a expensas de la otra; la mayoría de los agentes causales de enfermedades infecciosas caen en esta categoría. El comensalismo se define como una relación en la cual una especie recibe beneficio y la otra no se afecta, el ejemplo clásico es la flora normal que coloniza a los humanos. La simbiosis es la asociación biológica en la que las dos especies involucradas obtienen beneficio mutuo, esta asociación ha sido poco estudiada en huma-

nos.<sup>7</sup> *H. pylori* puede considerarse capaz de establecer una asociación con el ser humano en por lo menos dos de las tres categorías. Pero no está claro todavía cuál de estas asociaciones define mejor a *H. pylori*.

*H. pylori* puede ser considerado como el primero de una nueva clase de patógenos al cual Blaser ha denominado A patógeno lento.<sup>8</sup> Las características de la infección son las siguientes: 1) la infección persistente por décadas (probablemente de por vida) en la mayoría de las personas colonizadas en la ausencia de tratamiento. 2) a diferencia de otras infecciones persistentes en las que hay un estado de latencia, en *H. pylori* invariablemente hay una infección activa y 3) la exquisita adaptación al huésped como se demuestra por ser los humanos y primates no humanos las únicas especies que se infectan naturalmente por esta bacteria.<sup>9</sup>

*H. pylori* es un organismo adaptado a vivir en el estómago de humanos y primates no-humanos. Esta bacteria desde el punto de vista ecológico es un parásito obligado ya que no se han identificado reservorios naturales en los que se aisle *H. pylori*.<sup>10</sup> Además, el limitado número de huéspedes que esta bacteria es capaz de colonizar corrobora la especificidad de *H. pylori* para la mucosa gástrica de primates incluyendo al hombre.<sup>11</sup> La especificidad es tal que esta bacteria sólo coloniza el tejido epitelial gástrico.

La adaptación de *H. pylori* al estómago humano le ha permitido desarrollar mecanismos para neutralizar o para incrementar la acidez gástrica (ureasa y la producción de N-methyl-histamina, respectivamente).<sup>12,13</sup> Esto sugiere que *H. pylori* tiene la capacidad de regular el pH del ambiente que le rodea de acuerdo a sus propias necesidades.<sup>14</sup> Sobre la base de estas observaciones, la colonización de la cavidad gástrica con *H. pylori* en humanos puede ser una asociación benéfica tanto desde el punto de vista fisiológico en la regulación de la acidez gástrica, como desde el punto de vista preventivo gracias a que la acidez producida por la presencia de *H. pylori* disminuiría la posibilidad de infección de enteropatógenos como *Vibrio cholerae* y *Salmonella typhi*. Sin embargo el riesgo por estas infecciones ha disminuido notablemente en países desarrollados, por lo que el posible papel de *H. pylori* como un simbiote se ha visto opacado por su papel como productor de enfermedad.<sup>15</sup> Es posible que los términos parásito, comensal o simbiote no sean aplicables a microorganismos como *H. pylori* (u otros microorganismos como *Bacteroides*), los cuales han coevolucionado con un solo huésped, el hombre. *H. pylori* tiene mecanismos que le permiten regular el tipo e intensidad del daño a la mucosa gástrica,

el conocimiento de estos mecanismos puede ser de gran utilidad para intervenir más racionalmente en la prevención y eliminación de las complicaciones más graves de la colonización por *H. pylori*.

### EL PAPEL DE *H. PYLORI* COMO PATÓGENO

A pesar del número de personas que se encuentran colonizadas por *H. pylori*, la proporción de individuos que desarrollan alguna sintomatología es sólo de 10%.

¿Cómo explicar esta paradoja de un organismo que tiene una capacidad enorme para persistir en la mucosa gástrica pero al mismo tiempo provoca sólo un daño mínimo?

Una posible explicación sería que la respuesta inmune natural y adquirida mantienen la infección bajo control con un limitado número de microorganismos en la cavidad gástrica. Otra explicación sería que los microorganismos presentes tienen una actividad metabólica mínima. Estas explicaciones sin embargo son contrarias al modelo de persistencia propuesto por Blaser y Kirschner,<sup>16</sup> los cuales proponen un mecanismo de autorregulación por parte de *H. pylori* y no un control por parte del huésped. Además, numerosos estudios han demostrado que la respuesta inmune que se establece como resultado de la presencia de *H. pylori* es vigorosa.<sup>17</sup> En pacientes colonizados con *H. pylori* es fácil demostrar la presencia de anticuerpos específicos para *H. pylori* tanto en suero como en jugo gástrico.<sup>18</sup> Una respuesta inmune celular también ha sido claramente demostrada con la participación de linfocitos T y producción de diferentes citocinas.<sup>19,20</sup> También está claro que los microorganismos que colonizan la mucosa gástrica tienen completa expresión de su actividad enzimática y metabólica,<sup>10</sup> como se demuestra con la prueba del aliento de la urea y la actividad de la ureasa presente en las biopsias gástricas.

Otra forma de explicar la baja prevalencia de sintomatología en las personas colonizadas con *H. pylori* sería por las características propias de esta bacteria. Es claro que las cepas de *H. pylori* son diferentes en el ámbito genético, lo cual se confirma por la presencia de elementos genéticos móviles, rearrreglos cromosomales a gran escala y otras diferencias a nivel del genotipo.<sup>21-23</sup> Diferencias a nivel del fenotipo entre cepas de *H. pylori* se han comenzado a reportar sólo recientemente. Una de las diferencias más importante es la presencia o ausencia de una isla de patogenicidad denominada *cag*.<sup>24,25</sup> En 1989, se reportó por primera vez la presencia de una proteína con un peso molecular de 120 a 130 kDa que

estaba presente en 60 a 80% de las cepas dependiendo de la población estudiada.<sup>26</sup> Poco después Cover et al<sup>27</sup> reportaron que 100% de las personas que padecían de úlcera duodenal tenían anticuerpos de la clase IgG que reconocían una banda de 128 kDa, mientras que en personas con gastritis superficial sólo 60% la reconocen. La asociación entre la presencia de anticuerpos específicos para la proteína *CagA* y la presencia de úlcera duodenal ha sido confirmada.<sup>28,29</sup>

Además, varios estudios han mostrado una asociación entre la colonización con una cepa de *H. pylori cagA+* y el aumento en el riesgo a desarrollar gastritis atrófica<sup>30</sup> y carcinoma gástrico.<sup>31-33</sup>

Es evidente que organismos *cagA+* y *cagA-* tienen diferente relación con el huésped al que colonizan. Las cepas *cagA+* por ser más virulentas inducen una mayor inflamación que las cepas *cagA-*. Se ha demostrado que las cepas *cagA+* en promedio tienen una carga bacteriana seis veces mayor en el antro del estómago que las cepas *cagA-*. También las cepas *cagA+* producen tanto *in vivo* como *in vitro* niveles más altos de citocinas que las cepas *cagA-*.<sup>34</sup> Sin embargo, la colonización con cepas *cagA+* puede ser considerada una marca de protección para el eventual desarrollo de padecimientos gastroesofágicos.<sup>35</sup>

Otro factor de virulencia es la citotoxina vacuolizante (*VacA*) que Leunk et al<sup>36</sup> reportaron en 1988. La toxina *VacA* se excreta en cultivo sobrenadantes de *H. pylori* y es capaz de inducir la formación de vacuolas en un número variado de líneas celulares. Se ha reportado que 50% de las cepas expresan ésta. La toxina ha sido purificada y se ha estimado con un peso molecular de 87 kDa en geles de poliacrilamida. Se sabe que algunas pero no todas las personas colonizadas con cepas *vacA+* producen anticuerpos neutralizantes contra esta toxina *in vivo*.<sup>27,37</sup> Las cepas citotóxicas *VacA+* se aíslan más frecuentemente de pacientes con úlcera péptica que de pacientes afectados de gastritis crónica superficial, por lo que la citotoxina representa una marca para cepas virulentas. Un hallazgo interesante es el hecho de que sólo 50% de las cepas expresan actividad vacuolizante a pesar de que el 100% de las cepas poseen el gene *vacA*.<sup>38</sup> Aparentemente las cepas citotóxicas forman una familia sobre la base de las semejanzas en la secuencia de bases de la porción media del gene de la toxina (> 90% de similitudes en la región media). Las cepas no toxigénicas forman una segunda familia de cepas con secuencias semejantes (> 90%). Estudios realizados por Artherton et al.<sup>22</sup> para explicar la diversidad en el gene *vacA* han encontrado correlaciones clínicas importan-

tes. Se han definido dos tipos en la región media (m1 y m2) y 3 tipos en la secuencia de inicio (S1a, S1b y S2).

Esta variación genotípica en *H. pylori* y su asociación con expresiones fenotípicas observadas a nivel de aislamientos, es congruente con la hipótesis de que ciertas cepas pueden ser poco o no virulentas mientras que otras pueden ser virulentas. Incluso, las cepas virulentas de *H. pylori* responden de manera diferente al tratamiento antimicrobiano, Van Doorn et al.<sup>39</sup> han reportado mayor eficacia en la eliminación de la infección con el tipo más virulento de citotoxina (**VacA**) que es el S1, que con el tipo Vac S2. El mismo autor propone que las cepas de pacientes con úlcera regularmente crecen más rápido, producen más toxina, inducen más inflamación, y por eso son más fáciles de eliminar con las concentraciones de antibióticos que se alcanzan en el tejido inflamado en donde principalmente hay bacterias en fase de crecimiento las cuales son fácilmente eliminadas, Otro factor de virulencia importante es el lipopolisacárido (LPS) o endotoxina clásica que se encuentra localizado en la membrana externa de la mayoría de las bacterias gramnegativas.<sup>40</sup> Se ha reportado que el LPS de *H. pylori* tiene una actividad biológica baja comparada con el LPS de otras bacterias gramnegativas.<sup>41</sup> Aunado a esta pobre actividad del LPS, *H. pylori* posee antígenos semejantes a los de los grupos sanguíneos de Lewis como parte de las cadenas de carbohidratos en la región polisacárido de su LPS.<sup>42,43</sup> Es posible pensar que compartir antígenos comunes entre la bacteria y el huésped, permite al patógeno evadir la respuesta inmune o por lo menos no estimularla a niveles no controlables. Una función parecida la tienen también las proteínas de choque térmico groEL y groES (58 y 13 kDa respectivamente). Es interesante mencionar que a pesar de que HspA está presente en 100% de las cepas de *H. pylori*, sólo 30% de las personas colonizadas desarrolla anticuerpos específicos para esta proteína.<sup>44</sup>

*H. pylori* presenta un número importante de factores de virulencia, los cuales pueden ser de utilidad durante la fase de colonización o para asegurar su persistencia en el humano. Un punto que es importante destacar es que a pesar del alto número de factores de virulencia que se han reportado en *H. pylori* (*Cuadro 1*), no hay uno de ellos en el que se haya demostrado el mecanismo exacto del tipo y extensión de daño que es capaz de producir en el huésped. Hasta hoy, estos factores de virulencia son solamente marcadores indirectos del potencial que tienen algunas cepas para producir enfermedad, pero ninguno de los factores de virulencia solos o en combinación son capaces de producir el cuadro clínico que se observa con el orga-

**CUADRO 1**  
FACTORES DE VIRULENCIA EN *H. PYLORI*

---

Participan en colonización • Participan en daño tisular • Ureasa • Flagelos • Adhesinas • Catalasa • Citotoxina • Productos relacionados con la ureasa • Lipopolisacárido • Proteínas de choque térmico • Antígeno de Lewis X/Y • Isla de patogenicidad *cag* • Proteína *CagA* Proteína *PicB* Otros

---

nismo completo. Además, a diferencia de otros factores de virulencia reportados en bacterias gramnegativas, la presencia de los factores de virulencia en *H. pylori* no explican las diferentes sintomatologías que se observan en los cuadros clínicos.

### PAPEL DE *H. PYLORI* COMO COMENSAL

Como ya se mencionó, un pequeño porcentaje de individuos colonizados con *H. pylori* desarrollan un cuadro clínico acompañado de sintomatología. La eliminación de *H. pylori* previene no sólo el desarrollo de gastritis a nivel del cuerpo sino que reduce significativamente la presencia de gastritis superficial en el antro del estómago además de otras complicaciones. Sin embargo, estudios recientes han reportado que la eliminación de *H. pylori* ha provocado un aumento en el desarrollo de trastornos a nivel del esófago entre los que se incluyen esofagitis y cáncer del esófago.<sup>45,46</sup>

Nuestro conocimiento en *H. pylori* es todavía muy limitado. Habrá que esperar el desarrollo y establecimiento de criterios que permitan clasificar las cepas de *H. pylori* en subespecies, biotipos, serotipos etc. en base a criterios taxonómicos o clínicos que están todavía por definirse.

Desde el punto de vista epidemiológico se necesita una mejor caracterización de los riesgos que pueden influir para adquirir ciertas enfermedades en personas colonizadas con *H. pylori*. Aparentemente la infección por esta bacteria puede tener consecuencias diferentes en poblaciones diferentes, ya sea por variaciones en las características de las cepas infectantes, por diferencias en el huésped o por factores ambientales.

Cambios en la ecología de *H. pylori* han ocurrido en los últimos 100 años. La frecuencia de infecciones múltiples, lo cual es común en los países en desarrollo, es un fenómeno raro en países desarrollados.<sup>47</sup> Infecciones con múltiples cepas de *H. pylori* permiten una interacción más balanceada con el huésped, probablemente parecido a lo que se observa con organismos comensa-

les de la boca, colon o vagina. La ausencia de flora competitiva puede hacer que una sola cepa sea capaz de producir daño tisular extenso, lo cual puede no ocurrir en infecciones con cepas con diferentes grados de virulencia que están compitiendo por el mismo nicho ecológico. El grado de adaptación que *H. pylori* tiene en el estómago de primates hace suponer una serie de beneficios potenciales como resultado de la infección con este organismo. Sin embargo, hasta ahora no se ha logrado demostrar con exactitud beneficio alguno. El hecho de que *H. pylori* tiene muchas actividades bioquímicas que pueden afectar el metabolismo de carbono y de nitrógeno propio del estómago, hace sospechar que esta bacteria tiene funciones aún por descubrir. Un caso particular es la alta prevalencia de la enfermedad de reflujo gastroesofágico en países desarrollados, en particular en personas adultas, lo cual había permanecido como un enigma por mucho tiempo. El descubrimiento de *H. pylori* ha permitido proponer la hipótesis de que la inflamación crónica de la mucosa gástrica en la región del cuerpo como consecuencia a la infección por esta bacteria, reduce el número de glándulas gástricas funcionales, y por lo tanto, la secreción ácida. A largo plazo, esto puede conducir a gastritis atrófica y aclorhidria y por este motivo reducir o prevenir la aparición de la enfermedad de reflujo gastroesofágico.<sup>46</sup> Por lo tanto, la extinción natural de la infección por *H. pylori* como resultado de la industrialización de los países desarrollados permite explicar el incremento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico preferente en los adultos del grupo étnico mayoritario de estos países.

## CONCLUSIONES

Es posible pensar que existen diferentes asociaciones de *H. pylori* y su huésped natural, el hombre. Podemos reconocer el papel de *H. pylori* como patógeno, que en este caso serían las cepas con los marcadores de virulencia ya mencionados, y por otro, su papel como comensal o simbiote con la posible existencia de cepas de *H. pylori* que pueden considerarse como Aneutrales o Abuenas, aquí entrarían las cepas con la presencia de pocos o ninguno de los factores de virulencia que se han propuesto para *H. pylori*.

El conocimiento sobre la diversidad de *H. pylori* es todavía limitado, más aún el tipo y propósito de las interacciones con el huésped humano que es al que principalmente coloniza. Proponer la completa eliminación de este tipo de asociación bacteria-huésped, por medio de tratamientos antimicrobianos a gran escala aunque posi-

ble, en estos momentos es prematuro hasta que no tengamos un sistema que permita evaluar de manera precisa los riesgos y las consecuencias de este tipo de acciones.

Es importante estudiar con más detalle las consecuencias que se derivan de la eliminación de *H. pylori* en personas no sólo en países desarrollados sino lo que ocurre en países en vías de desarrollo. El papel del gastroenterólogo en este punto es crítico.

## REFERENCIAS

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-1315.
2. Marshall BJ. History of the discovery of *Campylobacter pylori*, 7-24. In: MJ Blaser, (ed) *Campylobacter pylori in gastritis and peptic ulcer disease*. Igaku Shoin Publishers, New York, NY 1989.
3. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 720-741.
4. Peters MN, Richardson CT. Stressful life events, acid hypersecretion, and ulcer disease. *Gastroenterology* 1983; 84: 114.
5. Holtmann G, Talley NJ. Clinical approach to the *Helicobacter* infected patient 565-587. In: MJ Blaser, PF Smith, J Ravolin, H Greenberg, RL Guerrant (eds). *Infections of the gastrointestinal tract*. Raven Press New York, NY 1995.
6. Mackowiak P. The normal microbial flora. *N Engl J Med* 1982; 307: 83-93.
7. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1997; 31: 107-133.
8. Blaser MJ. *Helicobacter pylori*: Lessons of "slow" bacteria for the host-parasite interaction. In: *Essentials of Mucosal Immunology*. Anonymous 1996: 377-389.
9. Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infections. *Epidemiologic Rev* 1991; 13: 42-59.
10. Taylor DN, Parsonnet JE. Epidemiology and natural history of *H. pylori* infections 551-564. In: MJ Blaser, PF Smith, J Ravolin, H Greenberg, RL Guerrant (eds). *Infections of the gastrointestinal tract*. Raven Press New York, NY 1995.
11. Blaser MJ. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *J Clin Invest* 1997; 100: 759-762.
12. McGowan CC, Cover TL, Blaser MJ. The proton-pump inhibitor, omeprazole inhibits survival of *Helicobacter pylori* at low pH by a urease-independent mechanism. *Gastroenterology* 1994; 107: 738-743.
13. Courrillin-Mallet A, Launay JM, Roucayrol AM, Callebert J, Emond JP, Tabuteau F, Cattani D. *Helicobacter pylori* infection physiopathologic implication of N-methylhistamine. *Gastroenterology* 1995; 108: 959.
14. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* persistence and injury of the human stomach In: *Vaccines 97: Molecular approaches to the control of infectious diseases*. Brown F, Burton D, Doherty P, Mekalanos J, Norrby E (eds) Cold Spring Harbor Laboratory Press 1997: 175.
15. Blaser MJ. Not all *Helicobacter pylori* strains are created equal: should all be eliminated? *Lancet* 1997; 349: 1020-1022.
16. Kirschner DE, Blaser MJ. The dynamics of *Helicobacter pylori* infection of the human stomach. *J Theoret Biol* 1995; 176: 281-290.
17. Harris PR, Smith PD. *The role of the mononuclear phagocyte in H. pylori from pathogenesis to prevention* PB Ernst, P Michetti, PD Smith, (eds) Lippincott-Raven Publishers Philadelphia 1997.
18. Pérez-Pérez GI, Gaensbauer J, Bhat M, Tham KT, Peer RM, Blaser MJ. Correlates of gastric body inflammation based on humoral responses to *H. pylori* and *CagA* antigens. *Gastroenterology* 1998; 114 in press.
19. Peek RM Jr, Miller GG, Tham KT, Pérez-Pérez GI, Zhao XM, Atherton JC, Blaser MJ. Heightened inflammatory response and cytokine expression *in vivo* to *cagA+* *Helicobacter pylori* strains. *Lab Invest* 1995; 71: 760-770.

## ¿Es la asociación de *Helicobacter pylori* con los humanos un clásico ejemplo de parasitismo?

20. Sharma SA, Miller GG, Pérez-Pérez GI, Gupta RS, Blaser MJ. Humoral and cellular immune recognition of *Helicobacter pylori* proteins are not concordant. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 126-132.
21. Tummuru MKR, Cover TL, Blaser MJ. Cloning and expression of a high molecular weight major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence of linkage to cytotoxin production. *Infect Immun* 1993; 61: 1799-1809.
22. Atherton JC, Cao P, Peek RM, Tummuru MKR, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*: association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem* 1995; 270: 17771-17777.
23. Berg IS605. *Abstracts of the Annual Meeting of the American Society of Microbiology*. ASM Press, Washington, DC 1996.
24. Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, Rappuoli R, Covacci A. Cag, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14648-14653.
25. Akopyants NS, Kersulyte D, Berg DE. *CagII*, a new multigene locus associated with virulence in *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995; 37: A1.
26. Apel I, Jacobs E, Kist M, Bredt W. Antibody response of patients against a 120 kDa surface protein of *Campylobacter pylori*. *Zbl Bakt Hyg A* 1988; 268: 271-276.
27. Cover TL, Dooley CP, Blaser MJ. Characterization of and human serologic response to proteins in *Helicobacter pylori* broth culture supernatants with vacuolizing cytotoxin activity. *Infect Immun* 1990; 58: 603-610.
28. Crabtree JE, Taylor JD, Wyatt JI, Heatley RV, Shallcross TM, Tompkins DS, Rathbone BJ. Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120 kDa protein, peptic ulceration, and gastric pathology. *Lancet* 1991; 338: 332-335.
29. Covacci A, Censini S, Bugnoli M, Petracca R, Burrone D, Macchia G, Massone A, Papini E, Xiang Z, Figura N et al. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5791-5795.
30. Kuipers EJ, Pérez-Pérez GI, Meuwissen SGM, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the *cagA* status. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1777-1780.
31. Blaser MJ, Pérez-Pérez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou PH, Stemmermann GN, Nomura A. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995; 55: 2111-2115.
32. Perez-Perez GI, Groves F, Zhang L, You WC, Fraumeni. Relationship between *CagA* seroprevalence and gastric cancer rates in chinese populations. *Gut* 1997; 41): A49.
33. Crabtree JE, Wyatt JI, Sobala GM, Miller G, Tompkins DS, Primrose JN, Morgan AG. Systemic and mucosal humoral responses to *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Gut* 1993; 34: 1339-1343.
34. Sharma SA, Tummuru MKR, Miller GG, Blaser MJ. Interleukin-8 response of gastric epithelial cell lines to *Helicobacter pylori* stimulation *in vitro*. *Infect Immun* 1995; 63: 1681-1687.
35. Perez-Pérez GI, Peek RM, Legath AJ, Heine PR, Graff LB. The role of *cagA* status in gastric and extragastric complications of *Helicobacter pylori*. *J Physiol Pharmacol* 1999; 50: 833-845.
36. Leunk RD, Johnson PT, David BC, Kraft WG, Morgan DR. Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J Med Microbiol* 1988; 26: 93-99.
37. Cover TL, Blaser MJ. Purification and characterization of the vacuolating toxin from *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem* 1992; 267: 10570-10575.
38. Cover TL, Tummuru MKR, Cao P, Thompson SA, Blaser MJ. Divergence of genetic sequences for the vacuolating cytotoxin among *Helicobacter pylori* strains. *J Biol Chem* 1994; 269: 10566-10573.
39. Van Doorn LJ, Quint W, Schneeberger P, Tytgat GNJ, de Boer WA Letter. *Lancet* 1997; 350: 71-72.
40. Riegg SJ, Dunn B, Blaser MJ. Microbiology and pathogenesis of *Helicobacter pylori*. 544. In: MJ Blaser, PF Smith, J Ravolin, H Greenberg RL. Guerrant (eds). *Infections of the gastrointestinal tract*. Raven Press New York, NY 1995.
41. Pérez-Perez GI, Shepherd VL, Morrow JD, Blaser MJ. Activation of bone marrow-derived macrophages by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1995; 63: 1183-1187.
42. Appelmeik BJ, SimoonsSmit I, Negrini R, Moran AP, Aspinall GO, Forte JG, DeVries T, Quan H, Verboom T, Maaskant JJ, Ghiara P, Kuipers EJ, Bloemena E, Tadema TM, Townsend RR, Tyagarajan K, Crothers JM, Monteiro MA, Savio A, DeGraaff J. Potential role of molecular mimicry between *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity. *Infect Immun* 1996; 64(6): 2031-2040.
43. Aspinall GO, Monteiro MA, Pang H, Walsh EJ, Moran AP. Lipopolysaccharide of the *Helicobacter pylori* type strain NCTC 11637 (ATCC 43504): structure of the O antigen and core oligosaccharide regions. *Biochemistry* 1996; 35: 2489-2497.
44. Perez-Perez GI, Thiberge JM, Labigne A, Blaser MJ. Relationship of immune response to heat-shock protein A and characteristics of *Helicobacter pylori*-infected patients. *J Infect Dis* 1996; 174: 1046-1050.
45. Chow W-H, Balsler MJ, Blot WJ, Gammon MD, Baugham TL, Risch HA, Perez-Perez GI, Schoenberg JB, Stanford JL, Rotterdam H, West AB, Fraumeni JF. An inverse relation between *cagA*+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 588-590.
46. El-Serag HB, Sonnenberg A. Associations between different forms of gastro-esophageal reflux disease. *Gut* 1997; 41: 594-599.
47. Fujimoto S, Marshall B, Blaser MJ. PCR-based restriction fragment length polymorphism typing of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 331-334.