

Factores implicados en la patogenia de la infección por *Helicobacter pylori*

D. Olivares y J. P. Gisbert

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

ABREVIATURAS

vacA: citotoxina vacuolizante A; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial; *cagA*: gen asociado a la citotoxina A; kinasas MAP: proteín-kinasas activadas por mitógenos; IL: interleucina; LPS: lipopolisacárido; MHC II: complejo principal de histocompatibilidad II; COX: ciclooxigenasa; ROS: especies reactivas del oxígeno; SOD: superóxido dismutasa; iNOS: óxido nítrico sintasa inducible; NO: óxido nítrico.

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori es una bacteria que coloniza de manera crónica el epitelio gástrico e infecta a la mitad de la población mundial humana aproximadamente. Este patógeno es responsable de la gastritis crónica y de un porcentaje alto de las úlceras pépticas, y su presencia se ha correlacionado con la aparición del cáncer gástrico (1-4).

Hay varios factores que se han relacionado con la agresividad del germen y por tanto, implicados en el daño epitelial, tales como la citotoxina vacuolizante (VacA), el gen asociado a la citotoxina A (*cagA*), el lipopolisacárido (LPS) de superficie, la ureasa bacteriana, los flagelos, las adhesinas de superficie, los radicales oxidantes o las citocinas producidos por los leucocitos en respuesta a su infección.

Por otro lado, cada vez hay mayor evidencia de que las especies de *H. pylori* son genéticamente muy diversas y que tal diversidad está asociada a una diferente agresividad en la mucosa y por tanto con una mayor o menor inflamación de la mucosa gástrica y un diferente pronóstico clínico de los pacientes infectados (5). El genoma de *H. pylori* consta de más de 1.000 genes conservados y genes específicos de ciertas cepas. Esta bacteria puede adquirir o perder DNA exógeno, consiguiendo así un modelo de microevolución continua, permitiendo una gran variabilidad genética que puede generar cepas adaptadas a multitud de ambientes adversos. Tal variabilidad está provocada también por una alta tasa de recombinación durante la colonización de especies de *H. pylori* no relacionadas en un mismo huésped, además de poseer una alta frecuencia de mutaciones (6-11).

El objetivo de este artículo es revisar las características y los efectos *in vivo* e *in vitro* de los principales factores bacterianos que se han relacionado con la virulencia de *H. pylori* sobre las células epiteliales humanas y los efectos derivados de su variabilidad genética intrínseca.

ADHESINAS

El proceso de la adquisición de la infección por *H. pylori* se puede dividir en dos fases: a) la adhesión a la capa celular epitelial; y b) la inducción de citocinas proinflamatorias (12-14). La adhesión está mediada por las adhesinas de *H. pylori*, entre las cuales está BabA, que se une al epítipo Lewis^b del huésped, habiéndose sugerido que esta molécula juega un papel crucial en el desarrollo del adenocarcinoma gástrico, la úlcera péptica y la gastritis crónica (15-21). El gen polimórfico *babA* tiene dos alelos, *babA1* y *babA2*, codificando este último para la proteína BabA. Tan sólo se diferencian en una serie de repeticiones de 10 pares de bases que contienen un codón de inicio de la transcripción (19). Se ha observado que la presencia de *babA2* se correlaciona con la de otros genes patógenos (*cagA* y los alelos s1 y m1 de *vacA*) (22).

Otra proteína implicada en la adhesión es la proteína NAP (proteína activadora de neutrófilos), codificada por el gen *napA* y aislada de la fracción proteica de la membrana plasmática externa de *H. pylori*. Aparte de su función de bacterioferritina en la captación de hierro, tiene funciones muy diferentes cuando se secreta o se presenta en la superficie bacteriana, como la afinidad por las ceramidas presentes en las membranas plasmáticas celulares. La proteína NAP también tiene una alta afinidad por ceramidas sulfatadas, por el grupo antigénico sanguíneo SO₃-Lewis^a y en menor medida por los Lewis^x y SO₃-Lewis^x, lo que demuestra que NAP funciona como una adhesina (23).

H. pylori posee también una hemaglutinina codificada por el gen *hpaA* que se une a restos de N-acetilneuraminil α (2,3)-lactosa y a restos de ácido siálico, puesto que se ha demostrado la reversibilidad de la unión de *H. pylori* a las células gástricas usando sialilactosa o la glucoproteína fetuina (24-26).

En resumen, se puede concluir que la presencia de adhesinas permite a la cepa que la posea una mayor capacidad de infección en la mucosa.

LA CITOTOXINA VACUOLIZANTE (VacA)

Todas las cepas de *H. pylori* poseen el gen *vacA*, que codifica para una citotoxina de 87 kDa que causa la vacuolización de las células epiteliales (27-32), aunque sólo entre el 50 y el 65% de las cepas de *H. pylori* producen la proteína citotóxica. Se ha observado que la infección por cepas de *H. pylori* que producen la toxina es más frecuente en pacientes con úlcera péptica (30,33-35) y cáncer gástrico (35-38) que en pacientes sólo con gastritis.

Se ha evidenciado que existen dos regiones polimórficas dentro de *vacA* (39). Una está en la segunda mitad de la secuencia señal (s1a/s1b/s1c o s2) y la otra en la región central (m1 o m2). La secuencia s1, pero no la s2, está estrechamente ligada a la actividad *in vitro* de la citotoxina, con la úlcera péptica y con la presencia del gen *cagA* (33,39). Por el contrario, *cagA* no está asociado con la citotoxicidad en células epiteliales, como se ha comprobado en un estudio tras la mutación del gen *cagA* (40). Por tanto, en la inducción de la citotoxicidad no es imprescindible la presencia de *cagA*.

En contraste con las cepas s1, las cepas s2 sólo expresan la proteína VacA en pequeñas cantidades y sólo muestran una débil vacuolización celular (38). En este sentido, se ha postulado que la progresión clínica de la infección por *H. pylori* es dependiente del genotipo de *vacA*. Esta hipótesis se pudo comprobar en un estudio llevado a cabo con cepas provenientes de pacientes, las cuales eran mayoritariamente s1-m1 o s1-m2, y se demostró que la cepa s1 estaba presente en todos los enfermos con úlcera péptica analizados y en la mayoría de los diagnosticados de gastritis, mientras que todas las cepas s2 provenían sólo de pacientes con gastritis. Por otra parte, la combinación s2-m1 no se halló en ningún paciente de dicho estudio (38). Puede por tanto concluirse que el alelo s1 está ligado al desarrollo de úlcera péptica y consecuentemente a una mayor virulencia. Sin embargo, a pesar de la asociación entre el genotipo s1/m1 de *vacA* y la presencia de úlcera péptica, junto con un aumento en la infiltración de neutrófilos y linfocitos *in vivo*, mayores en los pacientes ulcerosos que en los diagnosticados de gastritis, dicha asociación no es tan evidente en los países asiáticos, donde ambas enfermedades presentan una incidencia parecida del genotipo s1/m1 (41,42).

Se conoce sólo parcialmente el mecanismo por el cual VacA induce vacuolización. Se cree que la proteína es hexamérica, y que se ensambla favorecida por el pH ácido formando un canal selectivo de aniones a través de la bicapa lipídica celular (43-46). Posteriormente se trasloca al citosol, donde interfiere con el tráfico vesicular de los lisosomas, pudiendo volver a formar un canal iónico en las membranas endosomales, lo cual es responsable en parte del proceso de vacuolización (47,48).

El proceso por el que VacA induce la apoptosis (la muerte celular genéticamente "programada") está menos claro. Se ha propuesto la activación del receptor Fas/CD95 (49), conduciendo a la apoptosis a través de la activación de las caspasas 3 y 8. En un estudio se ha observado que la microinyección del DNA que codifica la citotoxina conduce a la liberación del citocromo c y a la apoptosis. Recientemente se ha descubierto que VacA interacciona con la mitocondria, potenciando la apoptosis (50). No obstante, debe haber otros factores distintos de VacA implicados en la apoptosis, puesto que la inmunodepleción de VacA *in vitro* no conduce a la total desaparición de la apoptosis (43).

Por otra parte, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), un factor angiogénico bien caracterizado, capaz de inducir la reconstrucción de la mucosa estimulando la vascularización y el aporte de nutrientes (51). Se ha observado la sobreexpresión de VEGF en carcinomas gástricos humanos (52-54), así como la sobreexpresión de factores similares al factor de crecimiento endotelial y de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), la enzima productora de prostaglandinas, tanto *in vitro* (55,56) como en la mucosa *in vivo* (57-59), y estas últimas pueden a su vez estimular la producción de VEGF (29). En un estudio se ha comprobado que las cepas de *H. pylori* que expresan la proteína VacA (denominadas también Tox⁺) sobreexpresan la producción de VEGF a través de la activación de las quinasas MAP, mientras que las cepas Tox⁻ no lo hacen (51). Por tanto, la presencia de VacA puede inducir la expresión de VEGF y provocar el desarrollo de procesos tumorigénicos.

EL GEN *cagA*

El gen asociado a la citotoxina A (*cagA*) codifica para una proteína de alto peso molecular (120-140 kDa) muy inmunorreactiva presente en aproximadamente el 60% de las cepas de *H. pylori* (28). Los estudios *in vitro* han demostrado que es variable la capacidad de *H. pylori* para inducir quimocinas en líneas celulares epiteliales gástricas, produciéndose sólo cuando se observa la presencia del fenotipo CagA (60-62). *In vivo*, la infección con cepas CagA induce una mayor respuesta inmunitaria y una gastritis más intensa (63-65). Varios estudios han mostrado que la infección con cepas *cagA*⁺ se asocia con mayor frecuencia a la úlcera péptica (65,66), la atrofia gástrica (63-65) y el cáncer gástrico (67-69) excepto en los sujetos asiáticos. Como ocurre en el caso de *vacA*, no hay asociación entre el genotipo de *cagA* y su estado clínico en sujetos asiáticos: tanto los individuos asintomáticos como los pacientes diagnosticados de úlcera duodenal o cáncer gástrico expresan CagA y VacA con la misma frecuencia (70,71).

El gen *cagA* forma parte de una isla de patogeneidad (*cag*-PAI) de unos 40 kDa, la cual contiene 31 genes, cuyos productos intervienen en la estimulación de quimoci-

nas y en la activación de las quinasas MAP (familia de proteínas capaces de fosforilar a su sustrato e implicadas en numerosas rutas de señalización celular), y la consiguiente inducción de factores proinflamatorios. Se ha evidenciado que la capacidad de producir interleucina-8 (IL-8) por parte de las células epiteliales no se ve afectada al emplear cepas mutantes con el gen *cagA* delecionado (es decir, cepas carentes de este gen). Por el contrario, la delección de otros genes del *cag*-PAI sí que llega a suprimirla (20,21,72,73).

Puesto que *H. pylori* puede perder o adquirir DNA exógeno fácilmente, el *cag*-PAI podría haber sido adquirido de otro organismo por transferencia horizontal, ya que su contenido en G+C difiere del contenido en el resto del genoma (74-77). Varios estudios han revelado que el *cag*-PAI puede presentarse como una única unidad ininterrumpida, separada en dos regiones por la secuencia insercional IS605 o por un fragmento cromosómico, o bien presentarse parcialmente delecionado (28,76,78,79).

La capacidad de las cepas de *H. pylori* de inducir IL-8 se correlaciona con la presencia del *cag*-PAI. Aunque la presencia del *cag*-PAI prevalece en pacientes dispépticos o con úlcera duodenal, no hay diferencias significativas entre ambas patologías en cuanto a su presencia (78,80).

Algunos de los productos del *cag*-PAI muestran homología con los del sistema de traslocación tipo IV de *Agrobacterium tumefaciens* y *Bordetella pertussis*, cuya función es el traspaso de factores bacterianos dentro de la célula huésped (76,81,82). A través de este sistema, *H. pylori* podría "inyectar" directamente dentro de la célula epitelial varios factores, entre los que se encuentran la proteína CagA, la cual se ha observado que es fosforilada (83) y es capaz de unirse a la fosfatasa celular SHP-2 (37), la cual está implicada en el crecimiento y movilidad celular, y por tanto su desregulación puede conducir a alteraciones en la proliferación celular y al desarrollo del cáncer gástrico.

Los análisis estructurales han demostrado que CagA varía en tamaño entre las distintas cepas de *H. pylori* (84-87). Esta variación proviene de la presencia de un número de repeticiones de una secuencia aminoacídica localizada en el extremo carboxilo-terminal, las cuales pueden influir en la patogenicidad de las distintas cepas *cagA*⁺ debido a la variación en el número de sitios de fosforilación y, por tanto, en la actividad de la proteína en términos de efectividad en su unión a SHP-2 (51).

Otro de los genes que se encuentra en el *cag*-PAI es *cagE*, el cual forma parte del sistema de secreción del tipo IV (81). Es necesario para la inducción de IL-8 y muestra homología con los genes *ptfF* y *virB4* de *B. pertussis* y *A. tumefaciens* respectivamente (82). Por último, se ha demostrado una correlación positiva entre la presencia de cepas de *H. pylori cagE*⁺ y la úlcera duodenal.

EL LIPOPOLISACÁRIDO

El lipopolisacárido (LPS) de *H. pylori* también ha sido implicado en la interacción entre la bacteria y su huésped. El LPS está compuesto por tres partes: el lípido A hidrofóbico, la región antigénica-O polisacáridica e hidrofílica y el núcleo polisacáridico que conecta las otras dos (88). El lípido A es el componente responsable de las propiedades inmunológicas y endotóxicas del LPS. El LPS de *H. pylori* presenta una baja toxicidad comparada por ejemplo el de *Salmonella* o *Escherichia coli* (89). Esta baja actividad biológica podría contribuir a la prolongación de la infección y a la inflamación crónica de la mucosa (90).

La estructura antigénica del LPS es similar a la de los antígenos de los grupos sanguíneos Lewis^x y Lewis^y del huésped (91), lo que puede explicar la presencia de autoanticuerpos inducidos por *H. pylori*, que contribuirían al desarrollo de gastritis atrófica. Además, se ha observado que la bomba H⁺/K⁺ tiene epítomos Lewis^y y podría ser un objetivo del sistema inmune en casos de gastritis crónica (92). También se ha constatado que los antígenos de *H. pylori* similares a los de Lewis se expresan más frecuentemente en cepas *cagA*⁺ comparadas con cepas *cagA*⁻, lo que estimularía una respuesta autoinmune más intensa en las bacterias portadoras de gen *cagA* (93).

Por otra parte, dentro del genoma de *H. pylori* se han identificado ciertas regiones con un alto número de repeticiones de un mismo nucleótido o de una pareja de ellos, estando algunas de estas repeticiones dentro de secuencias ORFs (*Open Reading Frames*), que corresponden a promotores de posibles genes (77). El desapareamiento entre los nucleótidos al desplazarse una de la hebras del DNA sobre la otra es un fenómeno que provoca la "ganancia" o la "pérdida" de una unidad en la pauta de lectura en el proceso de transcripción, de modo que puede resultar en la pérdida del codón de inicio o en mutaciones en las proteínas y por tanto es un factor que incrementa la variabilidad genética de *H. pylori* (el proceso es conocido como *Slipped-strand mispairing*) (94). Secuencias repetitivas similares se han encontrado en otros microorganismos como *Haemophilus influenzae* (95,96). Del tipo "genes de fase variable" son varios genes que codifican enzimas que intervienen en la biosíntesis del LPS, para proteínas de membrana o algunos otros tipos (por ejemplo *cagA*), pudiendo producir variantes distintas del producto génico en una misma población bacteriana.

FLAGELOS Y MOVILIDAD

La movilidad de *H. pylori* es facilitada por los flagelos, estructuras extracelulares complejas que requieren energía para funcionar. *H. pylori* lleva de 5 a 7 flagelos agrupados en uno de sus polos. Normalmente, las inmunoglobulinas humanas están dirigidas contra las proteínas flagelares de *H. pylori* (97). Una característica particular

de los flagelos de esta bacteria es que están cubiertos por una vaina lipoproteica que los protege de los ácidos gástricos (98).

Las cepas de *H. pylori* con flagelos mutados son menos virulentas que las del tipo silvestre, lo que indica que los flagelos son cruciales en el proceso patogénico. Cada flagelo está compuesto por dos flagelinas, FlaA y FlaB (99), característica inusual distinta del resto de proteínas flagelares, las cuales son homopoliméricas. FlaB se localiza en la base del flagelo, mientras que la más abundante, FlaA, se encuentra en el exterior. La eliminación de ambas flagelinas (FlaA⁻/FlaB⁻) da como resultado bacterias inmóviles (100), que sin embargo conservan una capacidad de adherencia similar a la del tipo silvestre (14), pero tan sólo capaces de infectar de manera eficiente en los estadios tempranos de la infección.

UREASA

H. pylori contiene ureasa, la cual es la más abundante de las enzimas producidas por la bacteria. Es un factor de supervivencia importante para *H. pylori* debido a la producción de amonio (NH₄⁺) a partir de la urea presente en el estómago. El NH₄⁺ neutraliza el HCl y permite a *H. pylori* colonizar el tracto digestivo. La concentración de NH₄⁺ en el estómago de pacientes infectados es significativamente mayor que la encontrada en sujetos no infectados (101). Asimismo, los niveles de NH₄⁺ son mayores en pacientes infectados que en estos mismos pacientes tras la erradicación de *H. pylori* (102). En el intestino, el NH₄⁺ presenta diversos efectos tóxicos, como alteraciones en la síntesis de DNA, incremento del riesgo de infecciones virales y carcinogénesis (103). Además, se ha descrito una disminución del consumo de oxígeno por las células gástricas en cultivo (104). *In vitro*, el alto nivel de NH₄⁺ generado por *H. pylori* tiene un efecto significativo en la disminución de la viabilidad celular, efecto que no es observado en ausencia de urea o en cepas con ureasa no funcional. Se ha comprobado que estos efectos son reversibles al añadir ureasa al medio, volviendo a disminuir el número de células viables (103).

La ureasa es esencial para la colonización, como se ha demostrado en experimentos utilizando cepas de *H. pylori* con ureasa no funcional (105). Este tipo de cepas son incapaces de colonizar en condiciones de hipoclorhidria (106), lo que demuestra que la ureasa es imprescindible para la supervivencia, independientemente de su capacidad para neutralizar el ácido gástrico.

Por otra parte, las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad II (MHC II) regulan la respuesta inmune a través de la presentación de antígenos a las células T CD4. Se ha estudiado la unión de *H. pylori* a través de la ureasa a las MHC II y el subsiguiente incremento en la apoptosis de las células gástricas (107). La inducción de la apoptosis es dependiente de la expresión de MHC II, ya que puede llegar a bloquearse si se usan anticuerpos

anti-MHC II, y las células deficientes en la expresión de MHC II tampoco muestran apoptosis inducida por *H. pylori* (107).

RADICALES LIBRES INDUCIDOS POR *H. PYLORI*

Los radicales de oxígeno (ión superóxido y peróxido de hidrógeno) derivados de los neutrófilos activados por la infección de *H. pylori* tienen efectos dañinos sobre la mucosa gástrica (108-113). Se ha descrito una asociación positiva entre la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) y la infección y el daño histológico por *H. pylori* (108). La protección de las células contra las ROS está inducida por la activación de enzimas secuestradoras de estas especies, tales como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y la glutatión peroxidasa.

Algunos autores, utilizando una línea celular epitelial, encontraron que si se exponían a ROS en ausencia de *H. pylori* se reducía la supervivencia celular al 84% (114). Por otra parte, si dichas células se exponían a ROS tras incubarlas con *H. pylori* se reducía la supervivencia al 73 y 39% si la cepa era *cagA*⁺ o *cagA*⁻, respectivamente. También se ha cuantificado la actividad de la SOD, comprobando que era superior en las células incubadas con cepas *cagA*⁺ comparadas con las *cagA*⁻. Igualmente se han descrito unos niveles de actividad más altos de catalasa y glutatión peroxidasa en las cepas *cagA*⁺ (114). Este aumento de actividad de las enzimas que suprimen a los agentes que potencialmente pueden causar daño en el DNA tras la exposición a cepas *cagA*⁺ es probablemente una de las causas de la mayor viabilidad de las células tras la exposición a ROS (73%), si la comparamos con las células expuestas a las *cagA*⁻ (39%) (114).

Por otra parte, la cloramina (NH₂Cl) es un agente tóxico oxidante producido en la mucosa gástrica como consecuencia de la invasión por *H. pylori*. En los neutrófilos, la enzima mieloperoxidasa cataliza la oxidación del cloruro por H₂O₂ (resultado principalmente del metabolismo aerobio de los neutrófilos activados por la presencia de organismos patógenos) a ácido hipocloroso. Este reacciona con el NH₄⁺ proveniente del metabolismo de *H. pylori* y produce cloramina (115), la cual es muy tóxica debido a su lipofilidad y bajo peso molecular, pudiendo atravesar con facilidad la membrana plasmática celular.

INDUCCIÓN DE ENZIMAS Y CITOCINAS POR *H. PYLORI*

Las enzimas COX catalizan la conversión de ácido araquidónico a prostanoideos como la prostaglandina E₂, las cuales protegen la mucosa gástrica de la apoptosis, aumentando la proliferación celular (116,117). Existen dos isoenzimas: COX-1 y COX-2; la primera es constitutiva y la segunda es inducible en casos de lesión y media,

entre otros procesos, en la inflamación (116-119). Se ha demostrado cómo la gastritis debida a *H. pylori* induce su expresión, dependiendo del tipo de cepa bacteriana (58,59,120-127), lo que podría explicar en parte el distinto potencial patogénico (127,128). Se ha comprobado que la infección por cepas *H. pylori cagA*⁺ puede sobreexpresar COX-2 en pacientes con cáncer gástrico (127). Además, algunos estudios han demostrado que la erradicación del microorganismo se asocia con un descenso en la expresión gástrica de COX-2 (59,125,129).

Se ha evidenciado que otra molécula, el óxido nítrico (NO), contribuye a la protección de la mucosa gástrica aumentando el flujo sanguíneo e inhibiendo la adhesión de leucocitos al endotelio (130). En la mucosa gástrica normal no existe enzima NO sintasa inducible (iNOS), pero su expresión aumenta en pacientes con gastritis debida a *H. pylori* (59). Tanto la iNOS como la COX-2 son inducidas por citocinas, tales como la IL-1 β , el factor de necrosis tumoral- α , el interferón- γ , ésteres de forbol y factores de crecimiento en general, además de los lipopolisacáridos bacterianos (131-133).

Las células gástricas epiteliales contribuyen sustancialmente a la respuesta proinflamatoria inducida por las citocinas en respuesta a la infección por *H. pylori*, tanto por una producción activa como por captación de las citocinas producidas por la lámina propia o los leucocitos intraepiteliales. Se ha demostrado que los niveles epiteliales de IL-1 β , IL-6, IL-8 y del factor de necrosis tumoral- α son significativamente mayores en los pacientes infectados que en los sujetos sanos (134). También existe una sobreexpresión de interferón- γ , pero no de IL-4, en pacientes infectados, lo que sugiere una respuesta mediada por linfocitos Th1 (134-137).

Finalmente, los niveles incrementados de interferón- γ pueden contribuir a la inflamación gástrica no sólo activando a los fagocitos y neutrófilos, sino también induciendo la sobreexpresión del MHC II en las células epiteliales, con el consiguiente aumento de la adhesión de *H. pylori* (138).

CONCLUSIONES

H. pylori es un microorganismo patógeno de gran eficacia en términos de colonización, con el potencial de causar una serie de enfermedades que van desde la gastritis crónica hasta el cáncer gástrico. Gran parte de su eficacia colonizadora la debe a su dinamismo genético gracias al pequeño tamaño de su genoma, lo cual le confiere una mayor facilidad para llevar a cabo los procesos de recombinación, y por tanto puede producir un elevado número de productos génicos recombinantes con un alto potencial de adaptación. Además, la frecuencia de mutación es alta, al faltar algunas enzimas del sistema de reparación de DNA, lo que junto con la presencia de genes de "fase variable" permite una variabilidad genética que facilita la adaptación de la bacteria al huésped. El proceso adaptativo de *H. pylori* está mediado principalmente por el LPS, el cual le permite evadirse del sistema inmune. Otros factores de virulencia como *cagA*, *vacA* o *babA* también están sujetos a variabilidad genética, lo que amplía el rango de cepas potencialmente virulentas, dificultando su caracterización y el establecimiento de un pronóstico clínico preciso en los pacientes infectados por alguna de estas cepas. No obstante, es probable que el conocimiento más detallado de los factores patogénicos de *H. pylori* será en el futuro de gran ayuda para determinar qué cepas son las más virulentas y permitirá seleccionar qué pacientes se beneficiarán más de la administración de un tratamiento erradicador.

AGRADECIMIENTOS

Esta revisión ha sido realizada en parte gracias a una beca concedida por el Instituto de Salud Carlos III (03/02).