

# ***Helicobacter pylori, patología gástrica y cirugía. Descubrimiento que mereció el Premio Nobel en Medicina 2005***

***Helicobacter pylori, gastric pathology and surgery.  
A discovery that merited the 2005 Nobel Prize in Medicine and Physiology***

**Dr. Eduardo E. Montalvo-Javé, Dr. César E. Montalvo-Arenas, Dr. Luis Humberto Ortega-León,  
Dra. Julieta Pena-Sánchez, Dr. Armando Valdés Rodríguez, Dr. Armando Martínez Gil,  
Dr. Juan Miguel Abdo-Francis, Dr. Fernando Bernal-Sahagún**

## **Resumen**

**Objetivo:** Proporcionar una revisión actualizada de la literatura en relación a la infección por *Helicobacter pylori* (Hp), abordando los aspectos etiológicos, inmunológicos y su relación clínica con el diagnóstico, prevalencia, tratamiento y patología gástrica.

**Sede:** Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México y los Servicios de Cirugía General y Gastroenterología del Hospital General de México.

**Diseño:** Trabajo de revisión.

**Material y métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica empleando las bases de datos de Medline, Index-Medicus, PubMed y Artemisa, se incluyeron 71 artículos relevantes publicados en relación al tema, con mayor énfasis de 2004 a 2008.

**Resultados:** Hp es una bacteria gram-negativa, de forma bacilar que coloniza primariamente la mucosa gástrica humana, representa un problema de salud pública mundial, su impacto en la medicina moderna ha sido relevante desde su descubrimiento, en 1984, y su presentación como infección gastrointestinal asociada, desde la edad pediátrica, y con mayor prevalencia en adultos. Existe una estrecha relación entre esta infección y el desarrollo de diversos padecimientos digestivos como la gastritis, la úlcera péptica, lesiones premalignas como la gastritis atrófica y, en especial, el cáncer gástrico. El conocimiento obtenido en relación al Hp, en

## **Abstract**

**Objective:** To provide an up-dated literature review on *Helicobacter pylori* (Hp) infection, covering the etiological and immunological aspects and its relation with the diagnosis, prevalence, treatment, and gastric pathology.

**Setting:** Department of Surgery, National School of Medicine, UNAM, General Surgery and Gastroenterology Services of the General Hospital of Mexico.

**Design:** Review of the literature.

**Material and methods:** Medline, Index Medicus, PubMed, and Artemisa databases were reviewed, selecting the 71 most relevant articles published on the subject, emphasizing on those from 2004 to 2008.

**Results:** Hp is a gram-negative bacillus-shaped bacterium that colonizes primarily the human gastric mucosa. It represents a worldwide public health problem, and its impact on modern medicine has been very relevant, since its discovery in 1984, as well as its presentation as associated gastrointestinal infection since childhood with greater prevalence in adults. There is a tight relation between this infection and diverse digestive disorders, such as gastritis, peptic ulcer, premalignant lesions, such as atrophic gastritis and, in particular, with gastric cancer. Knowledge obtained on Hp has been impressing in the last decades and has changed completely the fields of gastroenterology and gastrointestinal surgery. The scientists that

Departamento de Cirugía, Biología Celular y Tisular.

Facultad de Medicina. UNAM. Dpto. Biología Molecular. Instituto de Investigaciones Biomédicas. UNAM.  
Servicios de Cirugía General y Gastroenterología. Hospital General de México.

Recibido para publicación: 16 Septiembre 2008

Aceptado para publicación: 20 Noviembre 2008

Correspondencia: Dr. Eduardo E. Montalvo Javé. FACS. Dpto. de Cirugía. Facultad de Medicina. UNAM.  
Círculo Universitario 3000. Delegación Coyoacán. 04510. D.F. México.

E-mail: HYPERLINK "mailto:montalvoeduardo@hotmail.com" montalvoeduardo@hotmail.com

las últimas décadas, ha sido impresionante, ha revolucionado el campo de la gastroenterología y la cirugía gastrointestinal. Los científicos que lograron este descubrimiento fueron galardonados con el premio Nobel de Medicina en 2005, se trata de los Dres. Barry J. Marshall, gastroenterólogo y J. Robin Warren, patólogo.

**Conclusión:** El diagnóstico, identificación de la infección por Hp, tratamiento y seguimiento de los casos forma parte fundamental del protocolo de estudio del paciente con "gastritis" y/o enfermedad ácido-péptica. En relación al cáncer de estómago, la infección por Hp participa en la fisiopatología e inflamación crónica del tejido gástrico, así como en las lesiones premalignas tipo MALT.

**Palabras clave:** *Helicobacter pylori*, Premio Nobel, cirugía, cáncer, estómago, gastritis, enfermedad ácido-péptica, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Cir Gen 2009;31:115-124

## Introducción

El *Helicobacter pylori* (Hp) es uno de los más viejos y cercanos compañeros de la humanidad; desde hace más de un siglo se reconocieron bacterias en forma de espiral que colonizaban la mucosa gástrica; pero, debido a que estos organismos no podían cultivarse, este descubrimiento fue ignorado y olvidado.<sup>1</sup> No fue hasta hace un poco más de dos décadas cuando los científicos australianos Barry J. Marshall, gastroenterólogo, y Robin Warren, patólogo, lograron cultivar por primera vez al Hp, descubrieron su naturaleza infecciosa y posteriormente caracterizaron los síntomas clínicos asociados a la enfermedad; ante el escepticismo de sus colegas, Marshall demostró que la infección cumplía con los postulados de Koch, en el año 1985, al ingerir aproximadamente un millón de bacterias con el subsecuente desarrollo de un cuadro clínico de gastritis.<sup>2</sup> Este descubrimiento fue reconocido 20 años después con el premio Nobel de Medicina y Fisiología.<sup>3</sup>

La bacteria fue originalmente descrita como un organismo parecido a *Campylobacter* (*Campylobacter-like organism, CLO*). Después, fue renombrada como *C. pyloridis* para reflejar su presencia en el píloro, después *C. pylori* y, finalmente, en 1989, fue denominada por primera vez *Helicobacter pylori*, al demostrarse que no tiene ninguna relación con el género *Campylobacter*.<sup>4,5</sup>

## Antecedentes

Aunque el Hp ha colonizado el estómago humano por largo tiempo, la mejoría de las condiciones sanitarias y el uso de antibióticos ha disminuido drásticamente su prevalencia en los países desarrollados.<sup>6</sup>

Los individuos portadores de esta bacteria tienen un riesgo relativamente elevado de desarrollar úlceras pépticas y cáncer gástrico si los comparamos con los sujetos no infectados; las publicaciones en este cam-

achieved this discovery were honored with the Nobel Prize in Medicine in 2005, they are Drs. Barry J. Marshall, gastroenterologist, and J. Robin Warren, pathologist.

**Conclusion:** The diagnosis, identification of Hp infection, treatment, and follow-up of the patients is a fundamental part of the study protocol of patients with "gastritis" and/or acid peptic disease. Regarding stomach cancer, Hp infection participates in the physiopathology and inflammation of the gastric tissue, as well as in MALT-type premalignant lesions.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, Nobel Prize, surgery, cancer, stomach, gastritis, acid peptic disease due to gastroesophageal reflux.

Cir Gen 2009;31:115-124

po de la medicina han generado más de 26,800 artículos relacionados con Hp hasta abril del 2009, fecha de redacción final del presente manuscrito, basados en la búsqueda electrónica vía Pub Med y Medline.

Cabe destacar que en la actualidad se han encontrado cerca de veinte especies de *Helicobacter*, agrupadas según su sitio anatómico de colonización, ya sea gástrica o entérica.<sup>5,7</sup> Esta bacteria posee una motilidad excepcional aun en ambientes viscosos, como la mucosa gástrica, gracias a que posee de 1 a 6 flagelos polares que han demostrado ser esenciales para la colonización exitosa dentro del hospedero; estos flagelos le permiten a la bacteria alcanzar el pH más neutro, por debajo del moco, propiedad que le permite resistir las intensas contracciones musculares que regularmente vacían al estómago.<sup>7</sup>

En las preparaciones teñidas con hematoxilina-eosina (H-E), el Hp que mide de 3 a 5  $\mu\text{m}$  de largo y 0.5 de diámetro se identifica curvo o angulado, y con un tinte gris pálido, aunque cabe mencionar que se han descrito, en cortes histológicos, formas cocoides.<sup>4</sup> El Hp es reconocido como agente causal de gastritis y úlcera péptica y ha sido clasificado, por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como carcinógeno clase I,<sup>6</sup> comparándose este riesgo con el de la infección por virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino. La infección con Hp es un fenómeno de carácter mundial, aunque la prevalencia de éste varía entre países y entre poblaciones dentro del mismo país; dicha prevalencia está relacionada de manera importante con condiciones socioeconómicas y geográficas.<sup>8</sup>

Actualmente se reconocen mundialmente cuatro enfermedades digestivas causadas por *Helicobacter pylori*: úlcera duodenal, úlcera gástrica, adenocarcinoma del estómago distal (antro) y linfoma de tejido linfóide asociado a mucosas (MALT, por sus siglas en inglés).<sup>9</sup> Tomándolas juntas, cada año, al menos, 7

millones de casos de estas entidades ocurren a nivel mundial, resultando en un problema serio de salud pública.<sup>10</sup> Las vías más importantes de transmisión que se han descrito son la oral-oral, fecal-oral y gástrico-oral.<sup>11</sup>

La mayoría de las infecciones se adquieren por la ingestión oral de la bacteria, pero obedece a un patrón de transmisión intrafamiliar, especialmente durante la niñez.<sup>12,13</sup>

En países industrializados la transmisión directa de persona a persona por el vómito, saliva o heces es predominante, mientras que otras vías de transmisión, como el agua, son más importantes en países en vías de desarrollo.<sup>14</sup>

Los niños representan una población ideal para estudiar la interacción entre *H. pylori* y mucosa gástrica ya que la edad pediátrica está libre de causas comunes de enfermedades secundarias gastrointestinales o gastropatías reactivas (fármacos, tabaco y alcohol).<sup>8,12</sup> El estándar de oro, hasta el momento, para la detección de la infección en adultos sigue siendo la endoscopia con análisis de biopsia, aunque los métodos no invasivos toman cada vez mayor auge y uso a nivel clínico, siendo estos métodos los más adecuados para pacientes pediátricos, aunque no excluyentes en los adultos. Debido a la dificultad que representan los métodos invasivos, se recomiendan métodos no invasivos como serología, prueba de aliento y estudio en heces, útiles para el diagnóstico y también para confirmar la erradicación después del tratamiento.<sup>15,16</sup>

### Morfología y estructura

El Hp es un bacilo gram-negativo, con forma de espiral que coloniza la mucosa gástrica del ser humano. Se estima que aproximadamente el 50% de la población mundial puede verse afectada en algún momento de su vida.<sup>7</sup> El Hp posee un genoma de 1,667,867 pares de bases y 1,590 secuencias codificadoras.<sup>17</sup>

En individuos sanos, la mucosa gástrica se encuentra bien protegida contra infecciones bacterianas, dado el pH ácido del estómago, aclaramiento o vaciamiento del estómago, la presencia de moco, enzimas, inmunoglobulinas, entre otras; sin embargo, el Hp posee ciertas características especiales, las cuales le permiten entrar y, posteriormente, establecerse dentro de la mucosa, unirse a las células epiteliales, evadir la respuesta inmune y, por último, como resultado, colonizar la mucosa gástrica. Los factores necesarios para la colonización y la supervivencia de *H. pylori* en el estómago humano son la ureasa y los flagelos, expresados por todas las cepas de Helicobacter.<sup>10,11</sup>

La ureasa ayuda a descomponer la urea en amonio y bicarbonato, este último es convertido en agua y dióxido de carbono, el cual neutraliza el ácido durante la colonización gástrica. La protección dada por esta enzima a la bacteria también induce apoptosis de células gástricas *in vitro* e inhibe la liberación de somatostatina gástrica en animales, lo cual repercute en la fisiología digestiva.<sup>18</sup>

El amoniaco alcaliniza el microambiente que rodea a la bacteria, aunque el Hp requiere un ambiente algo ácido para crecer y replicarse, ya que estos dos procesos se inhiben cuando el pH es > 7.0.<sup>4</sup>

### Inmunología

Muchas cepas de Hp producen una proteína de alto peso molecular llamada citotóxica, asociada a antígeno (cagA); esta proteína se ha encontrado altamente inmunogénica.<sup>19,20</sup> Otra proteína es la denominada vacA que induce la formación de vacuolas intracelulares en células eucariotas *in vitro*. El gen vacA contiene dos partes variables. Dos secuencias, llamadas s1 y s2 las cuales ya han sido identificadas. A su vez, se han identificado los subtipos s1, s1a, s1b y s1c; la región m (media) contiene los tipos m1 y m2, de igual forma del tipo m1 se han identificado los subtipos m1a y m1b.<sup>20-22</sup>

En general, los tipos s1/m1 y s1/m2 producen niveles moderados y hasta altos de la toxina, mientras que s2/m2 produce muy poca o nada.<sup>20</sup>

Las cepas de *H. pylori* se han dividido en dos grandes familias, tipo I y tipo II, en base a si poseen o no los genes vacA y cagA. Las cepas tipo I tienen la habilidad de producir vacA y cagA, mientras que las de tipo II carecen de esta habilidad.<sup>23</sup>

La proteína cagA es directamente transferida a las células epiteliales vía el sistema de secreción tipo IV, una maquinaria de exportación especializada en transferir una variedad de complejos multinucleares a través de la membrana bacteriana al espacio extracelular o dentro de otras células (como la proteína cagA de 120 kDa) y que es activada durante la infección.<sup>24</sup>

La ureasa, la citotoxina vacuolante VacA y los productos de los genes de la isla de patogenicidad (cag PAI) son los principales factores de virulencia de Hp. La cagPAI contiene 31 genes, 6 de los cuales se cree que son componentes del sistema de secreción tipo IV bacteriano.<sup>24,25</sup>

De esta forma, los individuos infectados con cepas que expresen estos factores, probablemente, manifiesten una marcada inflamación local que podría inducir el desarrollo de úlcera péptica y cáncer gástrico. Pero, en condiciones normales, la secreción normal de ácido por la mucosa gástrica del hospedero no permite a Hp interactuar con la mucosa ni precipitar la reacción inflamatoria,<sup>26</sup> ya que las cepas mutantes, catalasa negativas, presentan una escasa sobrevida, relacionada al estrés oxidativo.<sup>25</sup> Se ha encontrado que las cepas de Hp cagA-positivas se asocian a un alto riesgo de desarrollo de gastritis atrófica y cáncer gástrico.<sup>26,27</sup>

Por otra parte, se conoce que la actividad enzimática de Hp es regulada por un único canal de urea con apertura por pH, Ure I, el cual se abre a un bajo pH y cierra el flujo de urea bajo condiciones neutrales.<sup>28</sup> El grupo de genes de la ureasa consiste en siete genes, ureA y ureB que codifican las subunidades de la estructura de la ureasa y ureE, -F, -G y -H son las que codifican las proteínas accesorias.<sup>17,28</sup> Es conveniente reconocer que la actividad enzimática de Ure I no es

electrogénica, no necesita energía proveniente del ATP para funcionar, el transporte de urea vía Ure I permite al *H. pylori* generar amoniaco aun en un ambiente ácido, la inhibición de Ure I sería de mucha utilidad para erradicar al microorganismo y, actualmente, constituye una alternativa para el desarrollo de nuevos tratamientos.<sup>28</sup>

Con base en lo anterior, cabe mencionar que se ha demostrado que, en pacientes no infectados por Hp, es raro encontrar evidencias histológicas de gastritis, tales como infiltrado inflamatorio con polimorfonucleares (neutrófilos) y escasa atrofia de la mucosa gástrica; esta asociación se continúa analizando en varios protocolos prospectivos.<sup>29</sup>

### Pruebas serológicas y diagnóstico

El Hp puede ser detectado tanto por métodos no invasivos como invasivos, dentro de los que se incluye a la endoscopia y la toma de biopsia.<sup>30</sup> Dentro de los métodos no invasivos encontramos la medición de CO<sub>2</sub> exhalado (conocido como prueba de aspiración de urea o prueba de aliento) (UBT), pruebas serológicas y análisis de heces, saliva y orina.<sup>31</sup>

La presencia de Hp en heces demuestra que es posible una ruta de transmisión fecal-oral.<sup>32</sup> Esta prueba es particularmente útil en niños, ya que se puede obtener la muestra sin su colaboración y, en la población adulta, para dar seguimiento al tratamiento de erradicación.<sup>15,33</sup>

Para la detección, el primer método es la serología mediante ELISA, para revisar niveles IgG; su sensibilidad y especificidad se estiman en 80 a 90%; desgraciadamente, este método no diferencia entre una nueva infección o una existente y una exposición previa, después del tratamiento y erradicación los niveles de anticuerpos permanecen positivos por años, aunque los títulos pueden descender al 50% en 12 meses.<sup>31,33</sup>

Otro método de mucha utilidad son los indicadores de pH, efectuados durante la endoscopia; éste evalúa la presencia de ureasa; su sensibilidad y especificidad son altas (95-98%); debemos tomar en cuenta que si el paciente se encuentra bajo un esquema de antibióticos, tomando bismuto o un inhibidor de la bomba de protones (IBP) por un lapso mínimo de 2 semanas, pueden dar falsos negativos; este método tampoco es caro, pero requiere endoscopia, lo que eleva su costo.<sup>32,33</sup>

El estudio histológico, el cual se realiza al momento de la endoscopia, consiste en tomar múltiples muestras, en general, de cuatro a ocho biopsias de todo el estómago, poniendo énfasis especialmente en el antró y fondo gástrico. En casos específicos se recomienda toma de muestra duodenal, posterior al análisis de patología; la presencia de gastritis activa crónica sugiere infección, mientras que la ausencia de gastritis activa crónica virtualmente excluye la infección. Se han usado tinciones convencionales como hematoxilina y eosina (H y E), Giemsa, siendo la tinción Warthin-Starry específica para identificar *H. pylori*. Su sensibilidad y especificidad alcanzan el 95%.<sup>29</sup>

Otro método útil es el cultivo, empleado como parte del protocolo de estudio, aunque ha sido mayormente empleado para aquellos pacientes que han recibido tratamiento pero han presentado recurrencia; dicha muestra; se envía posteriormente a laboratorio para determinar si existe resistencia a antibióticos.<sup>34,34</sup>

Para realizar pruebas respiratorias, se aplica a los pacientes una pequeña cantidad de carbón marcado C13 o C14 acoplado a urea; la ureasa rompe la urea, produciendo bicarbonato radioactivo, éste es absorbido a través de la mucosa gástrica y convertido en 13CO<sub>2</sub> o 14CO<sub>2</sub>, el cual es capaz de ser medido mientras el paciente respira en un contenedor; su sensibilidad y su especificidad son cercanas al 95%, este método encuentra su utilidad en determinar la erradicación de *H. pylori* después del tratamiento y como método no invasivo, como parte complementaria del diagnóstico.<sup>33,34</sup>

### Tratamiento médico

Es posible que en un inicio y con el pasar de los años, la comunidad médica observará, con escepticismo, que las úlceras estomacales tienen origen bacteriano y pueden ser tratadas con antibióticos. La infección por Hp es la causa principal de la enfermedad ácido-péptica, que en una de sus manifestaciones ocasiona ulceración de la mucosa del estómago y duodeno; este concepto ha cambiado dramáticamente el manejo de las enfermedades causadas por esta bacteria, que son actualmente consideradas como enfermedades infecciosas y tratadas con antibióticos, la terapia triple incluye dos antibióticos (por ejemplo, claritromicina y amoxicilina) y un inhibidor de la bomba de protones durante una a dos semanas. Este esquema ha sido considerado como el tratamiento de elección en varios consensos internacionales, ajustándose de acuerdo a la población estudiada;<sup>33-35</sup> el tratamiento con triple esquema antimicrobiano, incluyendo y sin emplear sales de bismuto, representa la opción terapéutica de acuerdo a varios estudios de meta-análisis.<sup>36</sup>

Sin embargo, este tratamiento puede fallar por varias razones y la principal se debe a la resistencia de Hp a ciertos antibióticos; por ejemplo, en nuestro país, existe un porcentaje elevado de casos resistentes al esquema que incluye al metronidazol, por el indiscriminado uso que se realiza en México, situación que es inversa en otros países donde la prevalencia de otra entidad como la amebiasis no es un problema de salud pública. Otros fármacos empleados a los que la bacteria presenta menor resistencia son las tetraciclinas y fluoroquinolonas.<sup>35,37</sup>

Parte fundamental es el seguimiento de estos pacientes, que debe realizarse al concluir el tratamiento; en caso de estar asociado a úlcera péptica o duodenal, es altamente recomendable el método invasivo con endoscopia y biopsia, tanto para valorar la mejoría del cuadro y de lesiones ulcerosas, como la erradicación del Hp. En caso de lesiones premalignas tipo-MALT o cáncer en fases iniciales, deberá valorarse la radio o quimioterapia preoperatoria, así como el tratamiento

médico pre o postoperatorio, de acuerdo a las condiciones generales del paciente.<sup>38</sup>

En caso de cáncer en fases avanzadas, el tratamiento médico para Hp debe valorarse de manera conjunta o posterior con el tratamiento antineoplásico.

### ***Helicobacter pylori:* su relación con lesiones premalignas y cáncer**

El descubrimiento del Hp y su relación con la patología gastrointestinal hace más de veinte años, por Robin Warren y Barry Marshall, fue motivo de que en el año 2005,<sup>39</sup> estos científicos australianos se hicieran acreedores al premio Nobel de Medicina por su descubrimiento e impacto en el conocimiento de la gastroenterología y cirugía moderna.<sup>3,38</sup>

La infección por Hp es actualmente considerada como el factor etiológico más importante en el desarrollo de entidades patológicas gastrointestinales, como la gastritis, úlcera péptica y linfoma asociado a mucosas y tejido linfoide (MALToma). La infección por Hp conduce a inflamación de la mucosa gástrica, la cual puede ser disminuida tras la erradicación del microorganismo.<sup>40</sup> La importancia de un diagnóstico temprano y de la erradicación temprana de Hp radica en la prevención de las complicaciones que esta infección ocasiona.<sup>41</sup>

La asociación entre Hp y cáncer gástrico es una extrapolación de la asociación conocida entre gastritis y cáncer gástrico; la gastritis crónica inducida por Hp puede progresar a gastritis atrófica crónica y metaplasia intestinal, que son precursoras del cáncer gástrico; en el mundo, cada año mueren aproximadamente 800,000 personas por cáncer gástrico.<sup>42</sup> Entre el 50 y 75% de esas muertes están relacionadas con Hp; estudios serológicos demuestran una asociación entre Hp y cáncer; se han encontrado anticuerpos IgG contra la bacteria en 70% de los individuos con cáncer gástrico, que se incrementa 20% más si se cultivan muestras de la mucosa gástrica en aquellos pacientes con exámenes negativos. También se ha demostrado una asociación entre Hp y el linfoma asociado al tejido linfoide de la mucosa gástrica (MALT, mucosa-associated lymphoid tissue); hasta 90% o más de las personas con esta variedad de linfoma estuvieron infectadas por la bacteria.<sup>43</sup>

Esta asociación, entre *H pylori* y cáncer gástrico, es la más importante dentro de toda la patología gastrointestinal relacionada con la infección por dicha bacteria debido a la severidad de las consecuencias; por lo tanto, es importante definir criterios para identificar quiénes son más susceptibles de desarrollar cáncer en asociación con esta bacteria. La mayoría de los países con altos índices de cáncer gástrico presentan una prevalencia alta de Hp, la excepción a esta regla se da en los países africanos,<sup>8</sup> donde la infección está muy extendida y, a pesar de esto, no existen índices altos de cáncer gástrico.<sup>44</sup> La evidencia experimental de esta asociación, entre Hp y adenocarcinoma gástrico, revela que se desencadena como una respuesta proliferativa en el epitelio gástrico, quizás en relación a

una descarga de la toxina CagA dentro de las células epiteliales, la apoptosis se incrementa para balancear el efecto proliferativo, la presencia en la zona afectada de inflamación asociada, óxido nítrico, ácido clorhídrico, radicales libres de oxígeno y amonio, pueden generar elementos carcinogénicos, como la nitrosodimetilamina. Se ha sugerido también que las diferencias en algunos factores de virulencia que caracterizan a diferentes cepas de Hp pudieran influir en el curso clínico de la infección. Los factores de virulencia más conocidos y estudiados son las toxinas VacA y CagA, las cepas positivas a CagA inducen niveles más elevados de interleucina 8 (IL-8), resultando en mayores niveles de inflamación de la mucosa gástrica, y se relacionan también con un riesgo mayor de desarrollar cáncer gástrico.<sup>21</sup>

Existen dos mecanismos conocidos por los cuales el Hp puede favorecer el desarrollo de cáncer gástrico: primero, el daño epitelial resultado de la inflamación producida por la bacteria que produce mutaciones celulares en la mucosa gástrica, y segundo, los productos descargados sobre el epitelio pueden ejercer alteraciones directamente sobre las células del epitelio gástrico, causando cambios de transducción y expresión genética, lo que explicaría los cambios observados en la apoptosis celular.<sup>21</sup>

### **Asociación de *Helicobacter pylori* y gastritis**

Actualmente se considera a la infección por Hp como la causa más común de gastritis crónica activa alrededor del mundo, ésta se encuentra, tanto epidemiológicamente como biológicamente, unida al desarrollo de cáncer gástrico, destacando que la infección por Hp ha sido calificada como un carcinógeno tipo I.<sup>2,28</sup>

La gastritis representa el paso inicial de un proceso que puede concluir en cáncer gástrico (CG); el riesgo relativo de CG es de 18.1 y 4.6 en sujetos con atrofia de antró o cuerpo, respectivamente. Las tres causas más importantes de gastritis son la infección por *H. pylori*, el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y, por último, las causas autoinmunes.<sup>42</sup> El Hp puede provocar gastritis de predominio antral (asociada a la alta producción de ácido causada por la ingesta de alimento), la cual predispone a ulceración duodenal, o bien, gastritis predominante en cuerpo (asociada a baja secreción ácida) que se relaciona a ulceración gástrica y adenocarcinoma gástrico distal.<sup>43</sup>

Dentro de los factores reconocidos por los que existe daño a la mucosa gástrica se encuentra la presencia de la proteína cagA, la cual es codificada por el gen cagA, localizado en la denominada isla patogénica cag (PAI), que cobra importancia por el hecho de que la presencia de este gen se ha asociado a la úlcera duodenal y al cáncer gástrico. Las proteínas codificadas por la PAI inducen la producción de interleucina 8 (IL-8), la cual está involucrada, junto con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e interleucina 1b (IL-1b), en el proceso inflamatorio crónico mediante infiltración de polimorfonucleares (PMN).<sup>38</sup>

El otro factor de virulencia del Hp es la proteína vacA; se asocia a la apertura de canales de membrana de las células epiteliales; afecta la membrana mitocondrial provocando liberación de citocromo C e induciendo apoptosis.<sup>38</sup> La proteína vacA causa degeneración vacuolar masiva de células epiteliales *in vitro* y erosión epitelial *in vivo*.<sup>21</sup>

El mecanismo por el cual se provoca la gastritis no está actualmente del todo claro; sin embargo, se ha visto que, por una parte, durante la infección se elevan los niveles de gastrina, la cual juega un papel muy importante en la regulación fisiológica de la secreción de ácido gástrico, que, a su vez, es factor en el desarrollo de úlcera péptica, ya que estos pacientes presentan una tasa de secreción gástrica tres veces más alta que los individuos no infectados y, por otra, el mecanismo inhibitorio representado por la somatostatina, se encuentra alterado debido a la inflamación provocada por la infección. Un dato a destacar es que la erradicación de la bacteria provoca que los niveles de gastrina regresen a la normalidad, dándole importancia a este mecanismo.<sup>38,41</sup> En resumen, la gastritis está desencadenada primeramente por la unión de Hp a las células epiteliales; una vez unida, la bacteria invade la lámina propia mediante un sistema de secreción tipo IV e interacción con las integrinas, que se relacionan con procesos inflamatorios y cáncer.<sup>45</sup>

El hecho de que el Hp se encuentre en la lámina propia puede ser un factor importante en el desarrollo de inflamación gástrica, ya que esta invasión estimula las células inflamatorias de la mucosa de una forma más intensa que la unión bacteriana a células epiteliales; si mediante la translocación bacteriana la infección llega a los linfónodos gástricos se mantiene estimulado el sistema inmunológico de manera crónica, persistiendo el proceso inflamatorio como consecuencia.<sup>21,44</sup> El Hp altera la expresión en las mucinas, glicoproteínas que protegen la superficie gástrica de daño enzimático, químico, mecánico y microbiano y dicha alteración se relaciona con el desarrollo de atrofia gástrica con metaplasia intestinal, la cual, a su vez, contribuye a la carcinogénesis; aunque no se encuentra del todo clara esta relación, se sabe que los niveles de mucina se encuentran normales en pacientes bajo tratamiento, hecho que evidencia que estos cambios están envueltos en los mecanismos de inflamación gástrica, ulcerogénesis y carcinogénesis.<sup>46</sup>

### **El Hp y su relación con la enfermedad ácido-péptica**

#### *Enfermedad por reflujo gastroesofágico.*

En años recientes, los estudios epidemiológicos han reportado una asociación negativa entre la infección por Hp y la enfermedad del reflujo gastroesofágico (ERGE), implicando un efecto protector del Hp contra la enfermedad.<sup>46,47</sup> La erradicación del Hp ha sido asociada con la emergencia de ERGE en algunos pacientes con úlcera duodenal. Entre los pacientes con ERGE, aquéllos con infección por Hp tuvieron una esofagitis menos severa respecto a aquéllos sin infección. El

efecto protector de la infección por Hp probablemente sea atribuido a la gastritis corporal, la cual inhibe la secreción ácida gástrica y, por tanto, reduce la exposición ácido-esofágica. Se ha podido demostrar también que el Hp aumenta el efecto ácido-supresivo de los inhibidores de la bomba de protones, de manera que los pacientes con ERGE infectados con Hp tienen una tasa de curación más alta de esofagitis por reflujo y un mejor alivio de los síntomas durante el tratamiento respecto a los no infectados. Sin embargo, aún no está claro si la erradicación del Hp empeora la actividad de la enfermedad en la ERGE. Los estudios de seguimiento respecto a la exposición ácido-esofágica y severidad clínica en los pacientes con ERGE que reciben tratamiento de erradicación de Hp son escasos y, en los casos estudiados, los datos son controversiales.<sup>47,48</sup>

Evidencias epidemiológicas indican que la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en los pacientes con enfermedad por ERGE es menor que en sus respectivos controles, lo que sugeriría que la bacteria representa un elemento protector de esta enfermedad. Por otra parte, la mayoría de los estudios demuestran que la presencia de *H. pylori* en los pacientes con ERGE no afecta de manera adversa la eficacia terapéutica de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y, en caso de influir negativamente sobre ella, los efectos son clínicamente irrelevantes y fácilmente controlables con el tratamiento antisecretor habitual. La erradicación de *H. pylori* no parece inducir, en la mayoría de los pacientes, la aparición de ERGE, ni empeorar esta enfermedad en caso de preexistencia.<sup>49</sup>

En los raros casos en los que la erradicación de *H. pylori* tenga efectos negativos sobre la ERGE, su relevancia clínica es menor y los síntomas de reflujo o la esofagitis responderán favorablemente al tratamiento antisecretor estándar con IBP. La erradicación del Hp está asociada con un incremento en la exposición ácido-esofágica y puede afectar negativamente el curso clínico del ERGE en algunos casos. Aunque la asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la enfermedad por reflujo gastroesofágico ha sido ampliamente estudiada con resultados controvertidos, no existe suficiente información al respecto en poblaciones con alta prevalencia de la infección. La prevalencia de infección por Hp en pacientes con esofagitis por reflujo oscila entre 50-65% y es similar a la de pacientes sin ERGE.<sup>50</sup>

Mientras que en los países desarrollados la infección por *H. pylori* se relaciona con la aparición de gastritis, la cual a su vez conduce al desarrollo de úlcera péptica y cáncer gástrico, en países en vías de desarrollo, donde se encuentra una prevalencia de hasta 90% de infección, se asocia a diferentes entidades gastroenteríticas, tales como diarrea crónica, malnutrición, así como predisposición a otras infecciones, incluyendo fiebre tifoidea y cólera.<sup>50</sup>

#### **Enfermedad ácido-péptica**

Una vez identificado el problema del tratamiento que se refleja en la alta frecuencia de resistencia a los

antibióticos, así como en la alta recurrencia tras un tratamiento exitoso, por lo que un factor importante es la sanidad pública.<sup>51,52</sup> Es importante destacar que sólo cerca del 15% de los individuos afectados por *H. pylori* desarrollan úlcera péptica, lo cual depende de factores bacterianos y aquéllos propios del hospedero.<sup>51</sup>

En cuanto a los factores bacterianos se ha demostrado que mientras más virulenta sea la cepa del microorganismo, se incrementa el riesgo de desarrollar úlcera péptica. Como se ha mencionado, en países desarrollados, el *H. pylori* es cada vez menos común, mientras que las causas más importantes en estos países para la úlcera péptica son el uso de AINES, en especial de aspirina.<sup>21</sup>

Es muy importante recordar los factores propios del hospedero, destacando el tabaquismo, el consumo de alcohol, factores geográficos y severidad de la gastritis, entre otros. También es conveniente recordar que el patrón de la gastritis juega un papel fundamental en la aparición o no de úlcera péptica.<sup>52</sup>

En la formación de la úlcera intervienen diversos mecanismos, cobrando importancia el hecho de que en los individuos infectados por *H. pylori* se encuentra un desequilibrio entre la carga de ácido y la capacidad amortiguadora, así como en la secreción de bicarbonato, hecho demostrado por la normalidad en la secreción de este último, observado ante la erradicación de la bacteria. Una teoría es que el *H. pylori* inhibe la respuesta del bicarbonato, interfiriendo con la actividad de la óxido-nítrico-sintetasa.<sup>51</sup>

Como se señaló anteriormente, el efecto inhibitorio de la secreción de ácido a cargo de la somatostatina también se encuentra alterado y la presencia de úlcera depende de los factores de virulencia bacterianos, ya que se ha visto que en los individuos demostrados como CagA+ hay una inflamación más intensa, una mayor actividad de la IL8, y son más propensos a desarrollar úlcera péptica que los individuos CagA (-).<sup>51</sup>

### **Lesiones tipo "MALT" o MALTOMAS**

Dentro de los cánceres derivados de un proceso inflamatorio debemos incluir al MALToma, el cual se desarrolla a partir de proliferación linfoide prolongada causada por infecciones microbianas crónicas, como por ejemplo el Hp.<sup>51</sup>

Desde 1990, se encontró la participación del Hp en la presencia del desarrollo de linfoma MALT, asociación ahora innegable e importante debido a que representa el linfoma gástrico y, probablemente, gastrointestinal más común, el cual es un linfoma de células B. La infección por *H. pylori* causa una respuesta inmunológica que lleva a una gastritis crónica con formación de folículos linfoides dentro del estómago, que, en un individuo sano, no debería de ocurrir.<sup>49</sup> Se sabe que el MALT es producto de una defensa inmune contra la infección y que la proliferación es debida al estímulo antigénico.<sup>54,55</sup>

### ***Helicobacter pylori* y cáncer gástrico**

Las neoplasias gástricas se clasifican anatómicamente como proximales y distales en relación al cardias, esta última más comúnmente asociada a infección por *H. pylori* que la primera. El adenocarcinoma gástrico se define como bien diferenciado, conocido también como tipo intestinal e indiferenciado (tipo difuso).<sup>55</sup>

El tipo difuso tiene peor pronóstico respecto al tipo intestinal, su diseminación es por vía linfática, es más común en individuos jóvenes, no se encuentra tan relacionado a factores dietéticos y ambientales y se caracteriza por gastritis; histológicamente se encuentra como un infiltrado o como células malignas dispersas o islotes celulares (células en anillo de sello), mientras que en el tipo intestinal predominan la atrofia gástrica y la metaplasia intestinal, su diseminación es por vía hematogena, histológicamente se evidencia en forma de glándulas.<sup>49</sup>

El tipo intestinal predomina en áreas geográficas de alto riesgo, como el este de Asia; el tipo difuso se encuentra geográficamente distribuido de manera uniforme, no se encuentra tan relacionado a *H pylori*, pero debido a la disminución en la incidencia del tipo intestinal, el tipo difuso está incrementando mundialmente.<sup>56</sup>

El cáncer gástrico tipo intestinal surge a través de una secuencia de eventos: inflamación persistente-hipocloridria-gastritis, atrófica-metaplasia intestinal y, por último, adenocarcinoma tipo intestinal.<sup>53</sup> La metaplasia intestinal como consecuencia de gastritis provocada por *H. pylori* aparece usualmente después de muchos años de gastritis persistente, es más frecuente en sujetos mayores (correlación positiva con edad) y se asocia con gastritis atrófica.<sup>54</sup>

La etiología del cáncer gástrico es multifactorial, en la cual intervienen factores genéticos, dietéticos y, recientemente, infección por *H. pylori*, aunque la incidencia de cáncer gástrico ha disminuido en países desarrollados, éste se mantiene como un problema de salud mundial. Actualmente es el cáncer más común del tracto gastrointestinal, y el cáncer de colon se asocia en diversas poblaciones con mayor frecuencia y el cáncer gástrico es considerado con alta mortalidad sólo superado por el cáncer de pulmón y páncreas.<sup>56,57</sup>

El papel desempeñado por las enfermedades infecciosas en el desarrollo de cáncer ha cobrado importancia en los últimos años debido a que las infecciones se asocian con algunos de los cánceres más prevalentes en el mundo, como el carcinoma de estómago, hígado y cérvix.<sup>58</sup> El factor acelerador del decaimiento (DAF, decay-accelerating factor) se ha demostrado que actúa como un receptor epitelial para *H. pylori*, lo cual repercute en la severidad de la inflamación gástrica, todo relacionado al hecho de que la naturaleza de la respuesta del hospedero es considerada como una determinante crucial en la patología de *H. pylori*.<sup>58</sup>

Se ha demostrado que la erradicación de la bacteria disminuye la incidencia de la enfermedad, especialmente en individuos que no han desarrollado lesiones premalignas. En 1994, la Agencia Internacional en Inves-

tigación del Cáncer de la OMS (International Agency for Research on Cancer of WHO) clasificó a *H pylori* como un carcinógeno del tipo I (causa definitiva de cáncer en seres humanos).<sup>59</sup>

Aunque numerosos factores influyen la predisposición al cáncer gástrico, así como su curso, está claro que la inflamación crónica es una característica que va ligada directamente al cáncer; algunos de los mecanismos por los que el *H. pylori* promueve la oncogénesis gástrica es por la inducción de p53, así como por la formación de gastrina y de IL 8, además de estar involucrado en el desarrollo de gastritis atrófica entre otros.<sup>59</sup>

## Discusión

Por lo que hemos revisado anteriormente, es relevante el conocimiento que se debe tener en la medicina moderna; se ha demostrado la relación entre la infección por Hp y el desarrollo de úlcera péptica, lesiones premalignas y cáncer gástrico; temas de gran importancia no sólo para los cirujanos, sino para la medicina en general, con énfasis en la gastroenterología, cirugía y oncología.

El tratamiento con antibioticoterapia e IBP, generalmente, puede curar tanto la infección como la ulceración; en casos de úlcera péptica persistente se debe descartar resistencia al tratamiento o cáncer gástrico en alguna de sus modalidades, como puede ser el ulceroso. En todo paciente con sintomatología o factores de riesgo asociados se debe completar el protocolo de estudio que incluye la endoscopia y toma de biopsia de la úlcera y del tejido gástrico aparentemente normal.<sup>60</sup>

Múltiples trabajos fueron publicados principalmente en la década de los 60, 70 y 80 en relación al tipo de tratamiento quirúrgico, que van desde vagotomía troncular y piloroplastía hasta la vagotomía superselectiva.<sup>60,61</sup> Dichos abordajes se realizaron en un inicio por vía abierta o "convencional"; actualmente tanto los casos de urgencia o electivos se realizan primariamente por vía laparoscópica o endoscópica. En casos de urgencia se pueden realizar los mismos procedimientos cuando las condiciones del paciente lo permitan, dado que estos casos pueden presentarse con sangrado de tubo digestivo alto y estado de choque, perforación de víscera hueca con cuadro séptico asociado, etcétera.<sup>61-63</sup> Por lo anterior, se recomienda la resección de la úlcera, envío a patología, cierre de los bordes y colocación de un parche de Graham. Este procedimiento se considera transitorio en muchos casos para, posteriormente, realizar una cirugía definitiva además del tratamiento médico.<sup>64,65</sup>

Hasta el momento, la recurrencia de síntomas como dispesia, después de vagotomía altamente selectiva, no está influenciada por la presencia de Hp, y la infección por Hp no está relacionada con la recurrencia de úlcera después de cirugía por úlcera péptica.<sup>66</sup>

Se han reportado casos como resultado de los efectos de la infección por Hp y evolución de la enfermedad, algunos de los cuales llegan a requerir tratamien-

to de cirugía de urgencia, como son las perforaciones de úlcera gástrica o duodenal, sangrado de tubo digestivo alto o complicaciones relacionadas a cáncer de estómago.<sup>66</sup>

Desde el descubrimiento de este microorganismo, se han realizado diversas reuniones de consenso para el tratamiento y erradicación de Hp; inicialmente, uno de los más importantes fue el de Maastricht en Europa,<sup>49</sup> así como la publicación de artículos de revisión.<sup>21,33,67,68</sup> En nuestro país, se han realizado tres reuniones de consenso, la última de ellas en Querétaro en el 2007, auspiciada por la Asociación Mexicana de Gastroenterología, en donde se revisaron los conceptos actuales y la opinión de los médicos mexicanos.<sup>69</sup>

Dicho consenso propone erradicar al Hp de la población con las siguientes características y/o diagnósticos: gastritis astral, gastritis atrófica y metaplasia intestinal, úlcera gástrica, úlcera duodenal, cáncer gástrico, hijos de padres con cáncer, malatoma, anemia ferropénica, púrpura trombocitopenica, uso de AINEs.

Y recomiendan no erradicar al Hp en los casos de: población general, enfermedad por reflujo, dispesia no ulcerosa, enfermedades sin evidencia de su participación.

Estas indicaciones han variado de acuerdo a las publicaciones y revisiones periódicas; se encuentra en controversia si, en un futuro, ciertas enfermedades y, sobre todo, la población general con presencia de Hp deben someterse al tratamiento de erradicación. La frecuencia del Hp a nivel mundial ha promovido el desarrollo de vacunas; se encuentra en fase de investigación una futura vacuna contra Hp;<sup>70</sup> se han presentado avances en este campo; sin embargo, con base en la compleja respuesta inmune que este microorganismo provoca en la población, aún no se cuenta con una vacuna aceptada internacionalmente. Al igual que los esquemas de erradicación del Hp, la primera fase de este proyecto consistirá en identificar los grupos de mayor riesgo y el costo-beneficio.<sup>71</sup>

En conclusión, la infección por Hp y su asociación con enfermedad ulcerosa péptica han revolucionado el tratamiento de esta enfermedad; la cirugía había sido siempre considerada como una opción de tratamiento posterior al manejo médico de este tipo de pacientes. El desarrollo de nuevos y efectivos regímenes de erradicación ha cambiado las indicaciones para el tratamiento quirúrgico, es por ello que se deben tomar en cuenta las bases, es decir, el tratamiento médico, el curso de la enfermedad y los beneficios de la cirugía en casos electivos o de urgencia.

Por lo anterior, el diagnóstico, aislamiento, tratamiento y seguimiento en estos pacientes con infección por Hp forma parte fundamental del protocolo de estudio del paciente con "gastritis" y enfermedad ácido-péptica. En relación al cáncer de estómago, la infección por Hp participa en la fisiopatología e inflamación crónica del tejido gástrico, así como en las lesiones premalignas tipo MALT.

## Referencias

1. Tytgat GN, Rauws EA. Significance of *Campylobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1987; 1 Suppl 1: 527S-539S.
2. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-5.
3. Marshall B. Helicobacter connections. *Chem Med Chem* 2006; 1: 783-802.
4. *Helicobacter pylori*: ulcers and more: the beginning of an era. *J Nutr* 2001; 131: 2789S-2793S.
5. Maddocks AC. *Helicobacter pylori* (formerly *Campylobacter pyloridis/pylori*) 1986-1989: a review. *J Clin Pathol* 1990; 43: 353-6.
6. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272: 65-9.
7. Dubreuil JD, Giudice GD, Rappuoli R. *Helicobacter pylori* interactions with host serum and extracellular matrix proteins: potential role in the infectious process. *Microbiol Mol Biol Rev* 2002; 66: 617-29.
8. Yamaoka Y, Kato M, Asaka M. Geographic differences in gastric cancer incidence can be explained by differences between *Helicobacter pylori* strains. *Intern Med* 2008; 47: 1077-83.
9. Liu H, Ruskon-Fournestraux A, Lavergne-Slove A, Ye H, Molina T, Bouhnik Y, et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001; 357: 39-40.
10. Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, Parsonnet J, Rappuoli R. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science* 1999; 284: 1328-33.
11. Axon A. *Helicobacter pylori*: what do we still need to know? *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 15-9.
12. Kato S, Sherman PM. What is new related to *Helicobacter pylori* infection in children and teenagers? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 415-21.
13. Imrie C, Rowland M, Bourke B, Drumm B. Is *Helicobacter pylori* infection in childhood a risk factor for gastric cancer? *Pediatrics* 2001; 107: 373-80.
14. Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *JAMA* 1999; 282: 2240-5.
15. Kabir S. Detection of *Helicobacter pylori* in faeces by culture, PCR and enzyme immunoassay. *J Med Microbiol* 2001; 50: 1021-9.
16. Gerrits MM, van Vliet AH, Kuipers EJ, Kusters JG. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 699-709.
17. 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; 388: 539-47.
18. Aguilar GR, Ayala G, Fierros-Zarate G. *Helicobacter pylori*: recent advances in the study of its pathogenicity and prevention. *Salud Pública Mex* 2001; 43: 237-47.
19. Panchal PC, Forman JS, Blumberg DR, Wilson KT. *Helicobacter pylori* infection: pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19: 4-10.
20. Yamazaki S, Yamakawa A, Okuda T, Ohtani M, Suto H, Ito Y, et al. Distinct diversity of vacA, cagA, and cagE genes of *Helicobacter pylori* associated with peptic ulcer in Japan. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3906-16.
21. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-86.
22. Tummala S, Keates S, Kelly CP. Update on the immunologic basis of *Helicobacter pylori* gastritis. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 592-7.
23. Akhiani AA. The role of type-specific antibodies in colonization and infection by *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 223-7.
24. Backert S, Selbach M. Role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Cell Microbiol* 2008; 10: 1573-81.
25. Odenbreit S, Puls J, Sedlmaier B, Gerland E, Fischer W, Haas R. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Science* 2000; 287: 1497-500.
26. Correa P. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 238S-241S.
27. Graham DY, Opekun AR, Osato MS, El-Zimaity HM, Lee CK, Yamaoka Y, et al. Challenge model for *Helicobacter pylori* infection in human volunteers. *Gut* 2004; 53: 1235-43.
28. Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, Sachs G. A H+-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. *Science* 2000; 287: 482-5.
29. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995; 345: 1525-8.
30. Sabbi T, De Angelis P, Colistro F, Dall'Oglio L, di Abriola GF, Castro M. Efficacy of noninvasive tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 238-41.
31. Czinn SJ. *Helicobacter pylori* infection: detection, investigation, and management. *J Pediatr* 2005; 146: S21-6.
32. Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. *Helicobacter pylori* diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35: 229-47.
33. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 321-31.
34. Owen RJ. Molecular testing for antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Gut* 2002; 50: 285-9.
35. Megraud F. *H pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53: 1374-84.
36. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing "concomitant therapy" versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009; 14: 109-18.
37. Dehesa M, Larisch J, Dibildox M, Vega B, Di Silvio M, Rodríguez L, et al. [Comparison of 2 schedules based on pantoprazole for eradication of *Helicobacter pylori* in patients with active duodenal ulcer]. *Rev Gastroenterol Mex* 1998; 63: 66-71.
38. Makola D, Peura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 548-58.
39. Talley NJ, Richter J. Nobel Prize in Medicine awarded to a Gastroenterologist in 2005. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 211.
40. Ueda H, Ito M, Tanaka S, Oka S, Takata S, Imagawa S, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on gastric ulcer healing after endoscopic mucosal resection. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 293-6.
41. Czesnikiewicz-Guzik M, Loster B, Bielanski W, Guzik TJ, Konturek PC, Zapala J, et al. Implications of oral *Helicobacter pylori* for the outcome of its gastric eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 145-51.
42. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol* 2005; 36: 228-33.
43. Mera R, Fonham ET, Bravo LE, Bravo JC, Piazuelo MB, Camargo MC, et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2005; 54: 1536-40.
44. Talley NJ, Fock KM, Moayyedi P. Gastric Cancer Consensus conference recommends *Helicobacter pylori* screening and treatment in asymptomatic persons from high-risk populations to prevent gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 510-4.

45. Kwok T, Zabler D, Urman S, Rohde M, Hartig R, Wessler S, et al. Helicobacter exploits integrin for type IV secretion and kinase activation. *Nature* 2007; 449: 862-6.
46. Shahabi S, Rasmi Y, Jazani NH, Hassan ZM. Protective effects of *Helicobacter pylori* against gastroesophageal reflux disease may be due to a neuroimmunological anti-inflammatory mechanism. *Immunol Cell Biol* 2008; 86: 175-8.
47. Miyamoto M, Haruma K, Kuwabara M, Nagano M, Okamoto T, Tanaka M. High incidence of newly-developed gastroesophageal reflux disease in the Japanese community: a 6-year follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 393-7.
48. Nordenstedt H, Nilsson M, Johnsen R, Lagergren J, Hveem K. *Helicobacter pylori* infection and gastroesophageal reflux in a population-based study (The HUNT Study). *Helicobacter* 2007; 12: 16-22.
49. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-81.
50. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006; 367: 2086-100.
51. Chan FK, Leung WK. Peptic-ulcer disease. *Lancet* 2002; 360: 933-41.
52. Chen TS, Lee YC, Li FY, Chang FY. Smoking and hyperpepsinogenemia are associated with increased risk for duodenal ulcer in *Helicobacter pylori*-infected patients. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 699-703.
53. Ahmad A, Govil Y, Frank BB. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 975-86.
54. Farinha P, Gascoyne RD. *Helicobacter pylori* and MALT lymphoma. *Gastroenterology* 2005; 128: 1579-605.
55. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest* 2007; 117: 60-9.
56. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D, Katsinelos P. New aspects of *Helicobacter pylori* infection involvement in gastric oncogenesis. *J Surg Res* 2008; 146: 149-58.
57. Pritchard DM, Crabtree JE. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 620-5.
58. Rad R, Prinz C, Schmid RM. *Helicobacter pylori* and prognosis of gastric carcinoma. *Lancet Oncol* 2006; 7: 364-5.
59. Khushalani N. Cancer of the esophagus and stomach. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 712-22.
60. Skellenger ME, Jordan PH, Jr. Complications of vagotomy and pyloroplasty. *Surg Clin North Am* 1983; 63: 1167-80.
61. Jordan PH Jr. Surgery for peptic ulcer disease. *Curr Probl Surg* 1991; 28: 265-330.
62. Jordan PH Jr. Rewards of a prospective study. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 265-7.
63. Sihler KC, Nathens AB. Management of severe sepsis in the surgical patient. *Surg Clin North Am* 2006; 86: 1457-81.
64. Hatz R, Schildberg FW. *Helicobacter pylori* infections—are these diseases relevant for surgical treatment? *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385: 75-83.
65. Lee YT, Sung JJ, Choi CL, Chan FK, Ng EK, Ching JY, et al. Ulcer recurrence after gastric surgery: is *Helicobacter pylori* the culprit? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 928-31.
66. Chey WD, Wong BC. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-25.
67. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133: 985-1001.
68. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133: 659-72.
69. Abdo-Francis JM, Uscanga L, Sobrino-Cossio S, Rivera-Ramos JF, Huerta-Iga F, Tamayo de la Cuesta JL. [III Mexican Consensus on *Helicobacter pylori*]. *Rev Gastroenterol Mex* 2007; 72: 323-38.
70. Wilson KT, Crabtree JE. Immunology of *Helicobacter pylori*: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies. *Gastroenterology* 2007; 133: 288-308.
71. Agarwal K, Agarwal S. *Helicobacter pylori* vaccine: from past to future. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 169-75.