



Modelo teórico de respuesta inmunológica en la mucosa gástrica en la infección por *Helicobacter pylori*

Marcel Marcano-Lozada ¹.

Francisco Infante ².

Carlos Rangel ³.

María Alejandra Rojas ⁴.

Orlando Vivas ⁵.

¹Cátedra de Microbiología, Escuela de Medicina marcelmarcano@yahoo.com

²Estudiante del III año de Medicina Cátedra de Microbiología, Escuela de Medicina

³Estudiante de III año de Medicina Cátedra de Microbiología, Escuela de Medicina "José María Vargas". UCV

⁴Estudiante de III año de Medicina Cátedra de Microbiología, Escuela de Medicina "José María Vargas". UCV

⁵Estudiante de III año de Medicina Cátedra de Microbiología, Escuela de Medicina "José María Vargas". UCV

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 27 de Enero del 2006 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

H. pylori es un bacilo gramnegativo adaptado para sobrevivir en el medio ácido gástrico. Puede persistir durante toda la vida del individuo y causar o no manifestaciones clínicas de enfermedad, pero siempre ocasiona una respuesta inmunitaria que puede ir desde un leve infiltrado

inflamatorio hasta el desarrollo de ulceraciones e inclusive neoplasias. Considerando los determinantes de patogenicidad del microorganismo y apoyados en los conocimientos que presenta la literatura, nos aventuramos a inferir cómo ellos se relacionan con el desarrollo de una determinada respuesta inmunológica frente a la infección por esta bacteria.

PALABRAS CLAVE: *Helicobacter pylori*, respuesta inmune, infección gástrica.

THEORICAL MODEL OF IMMUNE RESPONSE IN *HELICOBACTER PYLORI* GASTRIC MUCOSA INFECTION

SUMMARY

H. pylori is a Gram-negative rod adapted to survive in the gastric acid media, even for the whole life of a person with or without clinical manifestations of disease, but always producing an immune response with a broad spectrum (from mild inflammation infiltrate, ulcers to a gastric neoplasia). Considering bacterial pathogenicity determinants and a literature review, we try to propose a model of the relation among an immune response development against the *H. pylori* infection.

KEY WORDS: *Helicobacter pylori*, immune response, gastric infection

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori (*H. pylori*), bacilo gramnegativo de capital importancia clínica por su gran vinculación en la aparición de úlceras pépticas, era un microorganismo relativamente desconocido hasta el año 1982. En esa fecha fue aislado por vez primera por J. Robin Warren y Barry Marshall, un biólogo y un clínico australianos, que demostraron su relación etiopatogénica con la enfermedad ulcero-péptica. Previo descubrimiento, se consideraba a las "úlceras del estómago" como un efecto inmediato de las elevadas cantidades de ácido gástrico acumuladas en el estómago e inclusive se aceptaban "teorías psicosomáticas" vinculadas a una vida angustiante, como forma de explicar la aparición de úlceras (1).

Previamente, a principios de junio de 1979, el destacado patólogo Warren observó por primera vez a *H. pylori* en una biopsia gástrica proveniente de un paciente con gastritis crónica activa. Sus observaciones en estudios histopatológicos continuaron por un par de años, en los que asociaba la presencia del microorganismo con esta patología. Durante este tiempo hubo muchos intentos de aislar a la bacteria pero sin ningún éxito. En 1981, un médico gastroenterólogo (Barry Marshall) se une a la investigación realizada por Warren y confirma lo reportado por este último. La bacteria morfológicamente semejaba un *Campylobacter sp.*, razón por la cual fue llamada *Campylobacter pyloridis*, y por tanto se emplearon los medios específicos de *Campylobacter* (1).

Sin embargo, fue hasta 1982 que *H. pylori* fue aislado por primera vez y esto sucedió como suceso anecdótico después de dejar el cultivo por más de 5 días gracias a que hubo un día de asueto que prolongó el fin de semana. Finalmente fue en 1984 que se publicó en la revista Lancet la asociación de *H. pylori* con la gastritis crónica y por primera vez se sugirió que la úlcera péptica pudiera ser de etiología infecciosa (1).

La conexión entre *H. pylori* y las úlceras pépticas fue deducida eventualmente de estudios epidemiológicos que demostraron una incidencia creciente de úlceras en las personas infectadas con la bacteria. La úlcera es un

fenómeno tiempo-dependiente y de etiología multifactorial, que evoluciona desde la gastritis aguda, pasa a crónica, llega a la solución de continuidad y que puede progresar inclusive a neoplasias (1).

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA DE LA BACTERIA

H. pylori es un bacilo gramnegativo, curvo, espiralado y microaerofílico que vive en la capa de mucus del estómago. Mide aproximadamente 3.5 por 0.5 micrómetros, posee múltiples flagelos recubiertos en uno de sus polos (de 5 a 6, lo que lo hace altamente móvil) y se caracteriza por ser una bacteria de crecimiento lento.

Este microorganismo segrega proteínas con conocidos efectos quimiotácticos -atraen a los macrófagos y neutrófilos lo que produce inflamación en la zona afectada-. Su característica bioquímica más sobresaliente es la abundante producción de la enzima ureasa, que cataliza la hidrólisis de la urea en amonio y CO₂; lo cual permite la formación de una nube de amonio que es un mecanismo importante para la sobrevivencia de la bacteria en un pH tan ácido como lo es el jugo gástrico.

Recientemente ha sido identificado parte del mecanismo mediante el cual la bacteria en cuestión es capaz de sobrevivir en el medio ácido del estómago (2).

Sachs y colaboradores (en mayo de 2000) describieron una proteína que nombraron Urel, miembro de las amidoporinas que regula la transferencia de urea del medio externo del estómago hacia el citoplasma del *H. pylori* mediante canales que atraviesan la membrana celular.

Cuando el medio externo es excesivamente ácido, los canales incrementan 300 veces la cantidad de urea que entra al citoplasma de la bacteria y ello resulta en la suficiente producción de amonio para neutralizar el periplasma (área entre las membranas externa e interna).

Si Urel no se encuentra presente, una insuficiente cantidad de urea entra por esos canales y se genera menos amonio. Sin la capacidad para neutralizar el propio periplasma el microorganismo se hace vulnerable al pH del estómago. Este es su principal mecanismo de adaptación, defensa y sobrevivencia ante condiciones hostiles (2).

El microorganismo produce varios factores solubles, entre los que se encuentran: la ureasa que permite la colonización en el medio ácido del estómago e induce daño en las células del epitelio gástrico; la toxina vacuolizante A (VacA) que produce la formación de vacuolas en las células gastrointestinales; la proteína codificada por el gen asociado con la citotoxina A (proteína CagA), que al igual que VacA está fuertemente asociada con el desarrollo de las úlceras, y la catalasa que permite a la bacteria resistir el ataque de las células inflamatorias del hospedero.

Todas las proteínas anteriores, excepto la catalasa, son producidas por la bacteria y absorbidas por el epitelio gastrointestinal, lo que desencadena un grupo de señales proinflamatorias que culminan con el reclutamiento y activación de las células inflamatorias.

Determinantes de patogenicidad de *H. pylori*

Determinante de Patogenicidad	Función
Ureasa	Neutraliza la acidez gástrica; estimula la quimiotaxis de monocitos y neutrófilos; estimula la producción de citocinas proinflamatorias.
Proteína del shock por calor (HspB, por sus siglas en idioma inglés)	Aumenta la expresión de la ureasa; además de la defensa ante medios adversos.
Proteína de inhibición del ácido	Induce hipoclorhidria durante la infección aguda (inhibe la secreción ácida de las células parietales).
Flagelos	Permiten la penetración en la capa de moco gástrico y brindan movilidad. Posible rol antigénico (por ser recubiertos).
Adhesinas	Median la unión a las células epiteliales gástricas (adhesión-colonización).
Mucinasas y Fosfolipasas	Alteran el moco gástrico (facilitan penetración, adherencia y colonización).
Superóxido dismutasa	Evita la actividad fagocítica al neutralizar los metabolitos reactivos del oxígeno.
Catalasa	Evita la actividad fagocítica al neutralizar los peróxidos.
Toxina vacuolizante (VacA) Citotoxina A (CagA)	Induce la vacuolización de las células epiteliales, además de estimular la migración de neutrófilos en la mucosa. Promueve actividad citotóxica y destruye las vacuolas.

Modificado de: (3) Murray P, Rosenthal K, Kobayashi G, Tsaller M. Campylobacter y Helicobacter. 4ed. Madrid: Mosby; 2004. p. 290.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por *H. pylori* en niños puede realizarse por métodos que no precisan de endoscopia (no invasores), como la prueba del aliento con urea marcada con carbono radiactivo (carbono 13-14), la determinación de anticuerpos a través de distintos

métodos serológicos en diferentes fluidos (suero, saliva, orina) y la determinación de antígenos de *H. pylori* en heces. Pero la endoscopia digestiva alta es necesaria para determinar el tipo de enfermedad gastroduodenal producida por la bacteria y además permite tomas de biopsia para examen histológico, cultivo microbiológico con estudio de sensibilidad a antibióticos usados en el tratamiento y optativamente la prueba de ureasa rápida, para considerar individualmente a cada paciente según sus factores de riesgo (4).

Principales métodos de diagnóstico utilizados en la infección por *H. pylori*

Detección del Microorganismo	Método	
	Invasor	No Invasor
Directo	Estudios histopatológicos.	Detección de antígenos fecales, de anticuerpos tipo IgA en saliva o IgG en sangre.
	Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP).	
	Cultivo.	
Indirecto	Prueba de ureasa rápida en biopsia	Prueba de aliento con urea marcada con carbono radiactivo (UBT).
		Serología

Modificado de: (5) Rollán A. *H. pylori* y úlcera péptica. [citado 31 May 2005]. Disponible en: URL: http://Escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/boletin/html/cirugia12_12_1t.html.

Histopatología

Aún constituye la prueba de oro para la detección de *H. pylori*. La muestra tomada de la mucosa antral sana ha de teñirse con Giemsa (en búsqueda de polimorfonucleares infiltrantes) y es de mucha utilidad en el diagnóstico inicial aunque debido a su costo ha sido reemplazada por otras pruebas (4).

Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP)

Por su sensibilidad y especificidad pudiera ser el método de elección en el futuro; aunque por la ubicuidad de *H. pylori* se pudiesen generar problemas de falsos positivos (4).

Cultivo

Debido a su lentitud y baja sensibilidad, es un método poco fiable; aunque sigue siendo útil en pacientes en los que el tratamiento no ha logrado la erradicación de la bacteria, para evaluar sensibilidad a los antimicrobianos (4).

Prueba de ureasa en biopsia astral

Constituye el método más rápido en la detección de *H. pylori* sometidos a endoscopia. La ureasa producida por la bacteria convierte urea en amonio y CO_2 , lo que modifica el pH del medio (agar urea) y provoca un cambio de color que define la reacción como positiva. Un problema adicional lo constituye la posibilidad de falsos positivos debido a pinzas de biopsia o endoscopios contaminados (4).

Serología

Mediante técnicas de análisis de inmunoadsorción ligados a enzimas (ELISA por sus siglas en idioma inglés) se detectan anticuerpos IgM, IgG, IgA, IgE dirigidos contra varios antígenos específicos de la bacteria. La sensibilidad y especificidad superan el 90% y la erradicación de *H. pylori* está asociado con caída de los títulos de anticuerpos en relación tiempo-dependiente (4).

Detección de antígenos en heces

Es un método prometedor que aporta una sensibilidad cercana al 80% como método diagnóstico, de suma utilidad en niños, pero todavía pendiente de validar como método de control postratamiento. Los elevados costos limitan su uso masivo (4).

Prueba en aire espirado o prueba del aliento (Urea Breath Tests ? UBT, por sus siglas en idioma inglés): Es una metodología no invasora, que utiliza Carbono 13 o 14, (leído en un espectrómetro de masas o contador de centelleo respectivamente) para detectar la descomposición por la ureasa del *H. pylori* de la urea marcada ingerida por el paciente. Es más específica y sensible que la serología, puede dar falsos negativos en pacientes que toman omeprazol o que tienen cirugía previa del estómago (4).

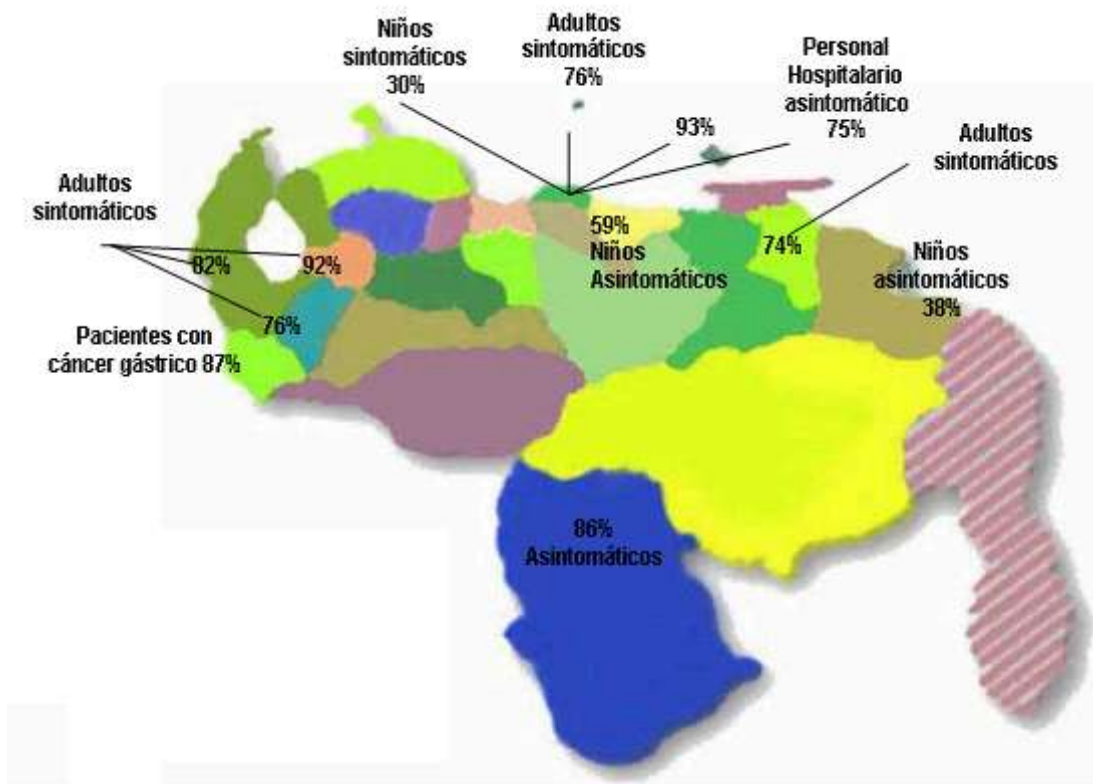
EPIDEMIOLOGÍA

H. pylori afecta al 50% de la población mundial aproximadamente. En Estados Unidos la prevalencia de la infección se origina en menos de un 10% en caucásicos menores de 30 años de edad a más de 50% de los que son mayores de 60 años. La prevalencia es más alta en no caucásicos e inmigrantes de países en desarrollo y se correlaciona inversamente con el nivel socio-económico. La transmisión es de persona a persona pero se desconoce la forma de propagación. La mayor parte de las infecciones se adquieren durante la infancia (6).

Aunque la infección crónica de *H. pylori* con gastritis está presente en 30% a 50% de la población mundial, la mayoría son asintomáticos y no padecen secuelas; tal infección también está fuertemente asociada con la aparición de úlceras pépticas, sin embargo sólo el 15% de las personas con infección crónica desarrollan úlcera péptica.

Extrapolando las estadísticas a nuestro país, la Dra. María Cavazza y colaboradores del Instituto de Biomedicina y del Hospital "José María Vargas" en Caracas, han desarrollado estudios pioneros destinados a conocer la incidencia y prevalencia de la infección por *H. pylori* en Venezuela, tanto en niños como en pacientes adultos. A continuación se cita de manera textual y resumida algunas de las conclusiones del trabajo desarrollado por la Dra. Cavazza en diversas regiones del país, destinado a conocer la seroprevalencia de la infección por *H. pylori* en Venezuela. También se presenta en la figura 1 la distribución geográfica de estos resultados.

Figura 1. Mapa de distribución y seroprevalencia de *H. pylori* en Venezuela



Fuente: (7) Cavazza ME, Correnti M, Urrestarazu MI, Vivas JV, Perrone M, Serrano N, et al. *Helicobacter pylori* infection in Venezuela. Clin Microbiol infect 2001;7(1):331.

Los objetivos del presente trabajo fueron: establecer la seroprevalencia de la infección por *H. pylori* en población venezolana y su asociación con trastornos gastroduodenales y evaluar la prevalencia del gen *cagA* mediante la reacción en cadena de la polimerasa. Para el estudio de seroprevalencia se evaluaron un total de 1041 personas de distintos estados del país, 370 adultos sintomáticos, 406 asintomáticos, 27 niños sintomáticos y 238 asintomáticos. La determinación de anticuerpos IgG específicos se realizó mediante ELISA comercial. La presencia del gen *cagA* fue evaluada en 133 pacientes del área metropolitana y el Centro de Cáncer Gástrico de San Cristóbal. Las biopsias se analizaron por diferentes métodos diagnósticos para *H. pylori*: cultivo, prueba de ureasa, RCP.

En la población infantil el porcentaje de niños con valores de anticuerpos IgG específicos anti *H. pylori* varía de 30 a 60%. En adultos sintomáticos la seroprevalencia varía entre un 68 a 93% según el área geográfica estudiada. Una disminución de anticuerpos IgG anti *H. pylori* se observó en pacientes con gastritis antral difusa asociada con metaplasia tipo II. En el grupo de pacientes de San Cristóbal se observaron títulos elevados en pacientes con gastritis antral difusa. Un 46% de las cepas de *H. pylori* aisladas de pacientes del Área Metropolitana presentaron el gen *cagA* a diferencia del grupo de San Cristóbal donde se observó una frecuencia menor (26.41%) (7).

DEFINICIONES OPERACIONALES

Adenocarcinoma: Son células cancerosas o patológicas que tienen la capacidad de diseminarse, invadir y destruir tejidos. Estas células pueden recurrir en tejidos localizados y en otros tejidos si

son resistentes al tratamiento (8).

Anticuerpo: Molécula glucoprotéica, también denominada inmunoglobulina, producida por los linfocitos B y que se unen a antígenos a menudo con un alto grado de especificidad y afinidad (9).

Antígeno: Sustancia que posee la capacidad de unirse a un anticuerpo específico o a un receptor de linfocito T (TCR). Son generalmente macromoléculas y reciben, también, el nombre de inmunógenos, es decir, tiene la capacidad de desencadenar una respuesta inmune (10).

Apoptosis: Forma de muerte celular, asociada con digestión del ADN, que no produce signos de inflamación. Es llamada también muerte celular programada (10).

Caspasas: Proteasas que fragmentan residuos de ácido aspártico que actúan como mensajeros intracelulares en la apoptosis (10).

Citocina: Proteínas sintetizadas por distintos tipos celulares que intervienen en las reacciones inflamatorias e inmunitarias; actúan como mediadores de la comunicación entre las células del sistema inmunitario (9).

Complemento: Conjunto de proteínas séricas o tisulares pertenecientes a la respuesta inmune humoral inespecífica que, al activarse, generan una serie de mediadores con un gran poder inflamatorio y lítico (10).

Gastritis crónica: Es una inflamación del revestimiento del estómago que se presenta gradualmente y que persiste durante un tiempo prolongado. Implica algún grado de atrofia (con pérdida de capacidad funcional de la mucosa) o de metaplasia. Afecta principalmente el antro pilórico (8).

Infección por *H. pylori*: Esta bacteria es responsable de la mayoría de las úlceras gástricas y muchos casos de gastritis crónica. Este microorganismo puede debilitar la cubierta protectora del estómago y el duodeno, lo que permite que los ácidos digestivos irriten y destruyan el revestimiento sensible de estas partes (8). Este microorganismo está presente en gran parte de la población, pero no se considera microbiota habitual por el hecho de que su presencia siempre produce una respuesta inflamatoria.

Linfoma MALT (mucous associated lymphoid tissue de las siglas en idioma inglés): Es un Linfoma no Hodgkin de células B, extranodal, encuadrado dentro del grupo de los linfomas de la zona marginal (junto a los Linfomas B Esplénico y Linfoma B Ganglionar de la zona marginal) (8).

Respuesta Adaptativa: Mecanismos celulares y humorales (mediadores solubles) estimulados por la exposición a agentes infecciosos y que aumentan en magnitud y capacidad de defensa con cada exposición sucesiva a un microorganismo determinado (9).

Respuesta Innata: Mecanismos de defensa bioquímicos y celulares presentes incluso antes de que se produzca la infección y que están preparados para responder con rapidez ante ésta (9).

Respuesta Th0: Respuesta inmune indiferenciada que, de acuerdo al patrón de citocinas presentes en el medio, da lugar a la diferenciación hacia una respuesta de tipo Th1 si se expresan

citocinas como IFN-g, o bien hacia una respuesta de tipo Th2 si las citocinas predominantes son IL-4 e IL-5 (9).

Respuesta Th1: Respuesta inmune de tipo adaptativa mediada por linfocitos T cooperadores que secretan principalmente IFN-g. Su función principal consiste en estimular las defensas por parte de fagocitos contra las infecciones, en especial las causadas por microorganismos intracelulares (9).

Respuesta Th2: Respuesta inmune de tipo adaptativa mediada por linfocitos T cooperadores que secretan IL-4 e IL-5. Sus funciones principales consisten en estimular las reacciones inmunitarias mediadas por anticuerpos y eosinófilos/mastocitos y en amortiguar la respuesta Th1 (9).

Respuesta Th3: Respuesta mediada por linfocitos T que regulan la activación de otros linfocitos T y que puede ser necesaria para mantener la tolerancia periférica a los antígenos propios (9).

Sistema Inmunitario de las Mucosas: Sistema inmunitario que participa en la defensa de los epitelios que recubren las capas mucosas y submucosas de varios sistemas del organismo, no sólo frente a microorganismos patógenos sino contra antígenos comunes del ambiente y alimentos (9).

Úlcera: Las úlceras son lesiones parecidas a un cráter, circunscritas, que se presentan en la piel o en una membrana mucosa y son producidas por una condición maligna, infecciosa o inflamatoria. En Medicina se evidencian como lesiones con pérdida de continuidad (8).

Úlcera péptica; Úlcera duodenal o gástrica: Las úlceras son erosiones (desgaste o corrosión) en el revestimiento del estómago o el duodeno. La ubicación anatómica le dará su nombre a la lesión y ambas se conocen con el nombre de úlceras pépticas (8).

VacA (toxina vacuolizante): Es un factor de virulencia producido por *H. pylori*, la cual induce vacuolización citoplasmática en los cultivos celulares y muerte de las células epiteliales, así como estimulación de la migración de neutrófilos en la mucosa (11).

CagA (citotoxina A): Proteína codificada por el gen A de *H. pylori*, la cual es un antígeno fuertemente inmunogénico que desencadena la activación de IL-8, TNF con la consiguiente infiltración de neutrófilos y por ende inducción de la respuesta inflamatoria (12).

SISTEMA INMUNITARIO DE LA MUCOSA

Organización Anatómica y funcional

A nivel de las mucosas existe un contacto íntimo entre el organismo y el medio ambiente. La mayoría de los agentes infecciosos llegan al cuerpo a través de ellas y el moco que las protege en todo su territorio conforma una parte esencial del sistema inmune. Hay que recordar que la superficie mucosa del cuerpo humano incluye las mucosas de la cavidad oral, las vías respiratorias, tracto gastrointestinal y tracto genitourinario.

Las superficies mucosas son altamente vulnerables a la penetración, colonización e invasión de microorganismos patógenos. Sin embargo, el epitelio que constituye dichas mucosas no es pasivo, sino que juega un papel activo en la respuesta inmune (RI) y posee casi el 80% de todos los linfocitos del individuo, los cuales se acumulan o circulan entre las diferentes mucosas.

Esta respuesta está mediada por células especializadas como las células presentadoras de antígenos (CPA) que cumplen un papel importante en la selección o muestreo de los antígenos y el desarrollo de la RI regional. Las células dendríticas se activan en los epitelios estratificados y pseudoestratificados y las células M se activan en epitelios escamosos, las cuales no son CPA convencionales, pero transportan transepitelialmente los antígenos y parecen participar de manera activa en el desarrollo de la RI (10).

Berroterán y colaboradores (2003) estudiaron la prevalencia de *H. pylori* en la cavidad bucal y afirman que dicha bacteria ha sido detectada en la placa dental sólo como consecuencia de un reflujo gástrico, pues es microbiota transitoria. A pesar de que hasta hace poco tiempo se conocía al estómago humano como reservorio habitual del microorganismo, investigaciones recientes asocian su actividad a la cavidad bucal (placa dental), por lo que es aceptable la hipótesis de que dicho ambiente constituya un medio para la transmisión de la bacteria.

La superficie mucosa del intestino posee la mayor cantidad de tejido linfoide de todo el organismo, puesto que está en presencia de antígenos de una manera muy constante ya que estos están presentes en la mayoría de los alimentos, drogas o microorganismos que ingresan al organismo por vía oral. Este tejido linfoide tiene una disposición organizada y otra difusa:

Disposición organizada

Es un tipo de tejido linfoide asociado a las mucosas que se caracterizan por presentar en su constitución folículos linfoides agregados, representados por las placas de Peyer, y folículos aislados que tienden a localizarse en colon y recto. En las placas de Peyer los agregados están constituidos por folículos que contienen linfocitos B IgA (centro germinal) y linfocitos B IgM e IgD (zona periférica). También existen linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, células dendríticas foliculares y células dendríticas interdigitantes (10).

Disposición difusa

Es el otro tipo de presentación del tejido linfoide asociado a mucosa que está involucrada en la estimulación de la respuesta inmune y está formada por células dispersas que van a establecer dos zonas bien diferenciadas. Estas zonas son: Compartimiento Linfocitario Intraepitelial (LIE), que se localiza en las microvellosidades del intestino delgado, y el Compartimiento Linfocitario de la Lámina Propia (LLP), que como su nombre lo indica se localiza en la lámina propia de la superficie mucosa de la vía gastrointestinal.

El compartimiento LIE tiene como población celular alrededor de 10-20% linfocitos B y 80-90% linfocitos T, de los cuales 80-90% son linfocitos T CD8+ y sólo un 10% corresponde a linfocitos T CD4+. Mientras que el compartimiento LLP está constituido por linfocitos T CD4+ que representan un 60-70% del total de linfocitos y de los cuales un 95% expresa un TCR α/β y por linfocitos T CD8+ (con 30%).

Los linfocitos B son en su mayoría células plasmáticas, cuyo 80% son IgA, así como también se localizan IgG e IgE. En la lámina propia se encuentran, además, células dendríticas (CD), macrófagos, eosinófilos, mastocitos y células asesinas naturales (NK, del inglés Natural Killer) (10).

La etapa inicial de las patologías gástricas a causa de *H. pylori* se caracterizan por la liberación de varias sustancias tóxicas por parte de la bacteria que se disuelven en el moco gástrico y que difunden a la lámina propia, lo que estimula la migración de neutrófilos, monocitos, linfocitos y otras células. Los linfocitos T CD4+ son de gran importancia en las patologías que se desarrollan a nivel gastrointestinal.

Se dividen en 2 tipos funcionales: células Th1 y células Th2 (Th1 y Th2, del inglés T helper). Los Th1 producen IL-2, interferones (IFN) α y γ , IL-3 y factor de necrosis tumoral (TNF, del inglés Tumoral Necrosis Factor) y los Th2 producen IL-4, IL-5 e IL-6. Ambos subtipos responden a la activación de la IL-2, pero solo el subtipo Th2 responde a la IL-4. La IL-1 e IL-8 son generadas directamente por los monocitos y macrófagos durante la activación celular (13).

IMPORTANCIA DE LA MUCOSA GÁSTRICA EN LA DEFENSA ANTE LOS MICROORGANISMOS

En el organismo, la mucosa intestinal es la que ocupa mayor espacio y la cantidad de IgA secretora que produce y transporta hacia las superficies mucosas cada día excede los niveles de IgG, sabiendo que la IgA secretora constituye más del 80% de todos los anticuerpos producidos por el tejido linfoide asociado a las mucosas.

Ella predomina en las secreciones externas, las cuales brindan protección inmunológica específica para todas las superficies mucosas al bloquear a este nivel la penetración de agentes patógenos.

Actualmente se conoce que el epitelio gástrico es la fuente más importante de IL-8. La unión de IL-8 a glicosaminoglicanos en el tejido parece facilitar la presencia de gradientes bioactivos importantes para el reclutamiento celular y, por ende, tiene una función destacada en la amplificación de la respuesta celular a la infección, tanto por su acción quimiotáctica como en provocar una falla respiratoria celular, activar la lipooxigenasa, inducir la liberación de calcio intracelular e incrementar la formación de metabolitos reactivos de oxígeno.

La secreción de esta molécula se asocia con la infección por *H. pylori*, ya sea por estímulo directo o mediado por TNF- α u otras citocinas y el lipopolisacárido, lo que demuestra que el epitelio gástrico contribuye activamente a la regulación de la respuesta celular mucosal al agente patógeno.

Igualmente, se conoce que el mecanismo de acción de las bacterias consiste en unir primeramente sus proteínas de superficie (adhesinas) con glicoconjugados presentes en la célula huésped, lo que permite la multiplicación bacteriana. A través de esa adherencia la bacteria encuentra la vía para acceder a los órganos y tejidos, lo que facilita la síntesis y entrada a

las células del epitelio de toxinas bacterianas, su transporte y la posterior presentación antigénica como paso inicial en el montaje de una respuesta inmune a este nivel.

Tal como se refirió previamente, la presentación antigénica en el tracto gastrointestinal se localiza en regiones pobladas de linfocitos que se dividen en 3, como son: el Compartimiento LIE, el Compartimiento LLP y las placas de Peyer (PP). Tanto los linfocitos intraepiteliales del tejido mucoso que expresan la forma $\alpha\beta$ del receptor de la célula T (TCR; por sus siglas en idioma inglés T cells receptor) como los que expresan al forma $\gamma\delta$, muestran una diversidad limitada de receptores de antígenos.

Es importante recordar que en las PP hay células especializadas, las células M, pero que, a pesar de participar en el transporte del antígeno hacia las PP, no son consideradas CPA. Así como también que las RI frente a antígenos que ingresan al organismo por vía oral difieren de las RI frente a antígenos que ingresan por otra vía, en que estimulan la producción de altos niveles de anticuerpos IgA asociados a los tejidos mucosos y que los antígenos proteicos de la inmunización oral tienden a inducir tolerancia de células T en vez de su activación (13).

En conjetura con los fundamentos teóricos expuestos en esta investigación, es de vital importancia el mantenimiento de la funcionalidad de los sistemas que actúan en conjunto para la defensa del organismo como son sistema nervioso, sistema endocrino y principalmente, el sistema inmunológico que es el encargado de la activación de las células involucradas y sus reacciones inflamatorias características.

RESPUESTA INFLAMATORIA EN MUCOSAS

Sustancias proinflamatorias, células involucradas y mecanismo de acción

Al igual que la piel, una de las funciones de los epitelios mucosos es actuar como barreras que protegen el interior de nuestro organismo de eventuales agentes patógenos procedentes del ambiente externo y que pueden hacernos daño. Dichas mucosas pueden ser una puerta de entrada de relativo fácil acceso para diversos agentes invasores; por esto se encuentran protegidas por un sistema inmunológico ¿especial? o específico de estas superficies que recibe el nombre de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT).

Al ingresar un agente patógeno al organismo y colocarse en contacto con la primera línea defensiva como son las mucosas (en este caso), se ponen de manifiesto diferentes acciones por parte del sistema inmunológico para tratar de eliminar al microorganismo patógeno, acciones que vienen dadas por mediadores de la respuesta inmune innata y adaptativa.

Una vez activados los mecanismos del sistema inmunológico, éstos tienen como finalidad eliminar al patógeno. En caso de que esto no ocurra, la respuesta inmune puede intensificarse para poder llevar a cabo su objetivo y así destruirlo, pero a su vez este aumento en la respuesta puede ocasionar ciertos daños en la mucosa epitelial que puede producir una respuesta de tipo inflamatoria.

La respuesta inflamatoria viene dada por la infiltración de células inflamatorias (monocitos, neutrófilos, linfocitos y otras) que al llegar al sitio de la lesión o donde reside el agente patógeno, son estimuladas y liberan sustancias químicas (citocinas) que acentúan el proceso inflamatorio.

Dentro del grupo de las citocinas, están las citocinas proinflamatorias, cuyo principal objetivo es mediar daños en la mucosa, dentro de las cuales encontramos a IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8, IFN- γ . Dicha respuesta inflamatoria puede presentarse de dos maneras: una respuesta inflamatoria aguda o bien de tipo crónica (14).

La respuesta inflamatoria aguda comienza rápidamente y es breve en duración. En este tipo de reacción se ve gran cantidad de neutrófilos, macrófagos y linfocitos. Los neutrófilos van a arribar al sitio de la lesión aproximadamente entre las 4-6 horas del comienzo de la respuesta inflamatoria, al llegar van a fagocitar los agentes patógenos invasores y a su vez van a liberar mediadores que contribuyen a la reacción inflamatoria (14).

Los macrófagos van a llegar aproximadamente a las 5 horas de haber comenzado la respuesta inflamatoria. Estas células van a liberar 3 citocinas esenciales que inducen muchos de los efectos locales de la respuesta inflamatoria aguda (IL-1, IL-6, TNF- α) y que van a aumentar la expresión de moléculas de adhesión celular en las células epiteliales; éstas van a ser reconocidas por los neutrófilos, macrófagos y linfocitos circulantes que se encuentran en dicha mucosa o epitelio mucoso.

La respuesta inflamatoria crónica se desarrolla cuando el agente patógeno persiste. Esto ocurre porque algunos microorganismos están capacitados para persuadir o evadir los mecanismos de ataque del sistema inmunológico como por ejemplo: componentes de la pared celular que permitan resistir la acción fagocitaria.

En las reacciones inflamatorias crónicas se observan las mismas células presentes en la reacción inflamatoria aguda, aunque en éstas tanto la cantidad de células inflamatorias (especialmente macrófagos) como la lesión tisular causada son mayores, por lo que se supone una respuesta exacerbada. En cuanto a los mediadores solubles característicos de esta reacción, predominan considerablemente las citocinas TNF- α e IFN- γ (producido mayoritariamente por linfocitos CD4+ Th1) (14).

MODELO TEÓRICO DE RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN LA MUCOSA GASTROINTESTINAL EN LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*

El mecanismo patogénico responsable de la amplia diversidad de manifestaciones clínicas de *H. pylori* aún no está totalmente esclarecido, así como tampoco ha logrado establecerse un modelo teórico que justifique la respuesta inmunológica que tiene lugar en la mucosa gástrica, una vez que es invadida por esta bacteria.

Por ello se propone el siguiente modelo teórico en el que suponemos que la cepa causante de la infección sea CagA positiva (CagA+) la cual tiene una mayor capacidad de inducir una respuesta inflamatoria e inmune en la mucosa gástrica, pero igualmente se han asociado a una mejor

respuesta a la terapéutica de erradicación, ya que las VacA positivas (VacA+) se caracterizan por ser menos citotóxicas o patogénicas.

Una vez dentro de la interfase mucosa gastrointestinal, *H. pylori* es capaz de mediar procesos de adhesión, colonización y multiplicación. Estos procesos generalmente cursan con una clínica caracterizada por: gastritis, úlceras pépticas y en casos más severos puede llegar hasta adenocarcinoma gástrico. La colonización inicial se ve facilitada por el bloqueo de la producción de ácido por una proteína bacteriana inhibidora de ácido (ureasa) la cual protege a la bacteria de los efectos letales del ácido gástrico mediante la formación de una nube de amonio que le sirve para tamponar su entorno vital y colonizar el epitelio.

La actividad ureasa está aumentada por una proteína del shock por calor (HspB, por sus siglas en idioma inglés) que se expresa conjuntamente con ésta en la superficie de la bacteria. El daño tisular localizado está mediado por los residuos de ureasa, mucinasa, fosfolipasas, además de las proteínas VacA y CagA, que inducen el daño de las células epiteliales y que, conjuntamente con la ureasa y el lipopolisacárido bacteriano, estimulan una respuesta de tipo inflamatoria (3).

La patogénesis de dicha respuesta inflamatoria incluye 2 fases:

Una primera fase está caracterizada por la llegada y penetración del microorganismo al mucus gástrico donde se asienta y multiplica. En esta etapa, *H. pylori* libera varias sustancias tóxicas que son capaces de estimular una respuesta inmunológica local, expresada en un aumento de IgA secretora (principal inmunoglobulina de las mucosas), con el fin de evitar el proceso infeccioso.

Las principales células inflamatorias participantes en este proceso inicial son los neutrófilos, que son atraídos al sitio de la lesión; de ahí que su presencia en compañía de folículos linfoides se considere como ?signo de actividad?. Durante esta fase es frecuente observar la invasión de *H. pylori* en las células epiteliales.

Hay una segunda fase caracterizada por una amplificación de la respuesta inflamatoria, debido a la interacción de linfocitos, neutrófilos, macrófagos y células mastoides que, al ser atraídos al sitio de la lesión, liberan gran variedad de mediadores químicos como: citocinas, eicosanoides, metabolitos reactivos de oxígeno (radicales libres del oxígeno) y activación del sistema o cascada de complemento (C') que perpetúa la inflamación.

En esta última etapa, también participan los neuropéptidos liberados por las neuronas del sistema nervioso entérico, que contribuyen a ampliar la respuesta inflamatoria y aumentan los daños funcionales del estómago colonizado por *H. pylori*.

Esta última etapa es importante en la patogénesis de la inflamación gástrica y resalta la participación del sistema inmune local y sistémico en el control de la infección y la neutralización de las toxinas bacterianas. Además, se potencia la destrucción hística que según su intensidad y duración, puede crear una úlcera gástrica (15).

Por otro lado, en la búsqueda de patrones de respuesta del huésped frente a una infección por *H. pylori*, se ha encontrado que existe una amplia gama de factores que juegan un rol

fundamental en la defensa del organismo frente a la bacteria, los cuales pueden generar distintas respuestas.

De ellos, la IL-8, una quimiocina perteneciente a la familia C-X-C, actúa como quimioatrayente en la inmunopatogénesis de la gastritis induciendo la migración de polimorfonucleares (PMN) frente a una infección por *H. pylori*.

También la producción de IL-8 está relacionada con la permeabilidad celular, puede reclutar y activar neutrófilos y aumentar la interacción de la bacteria con células de la lámina propia, incluyendo macrófagos y células pertenecientes al linaje linfoide.

De la misma manera, citocinas como IL-6 han estado asociadas con un incremento de su producción frente a la bacteria induciendo una inflamación crónica, con una severa infiltración de PMN y células mononucleares (MNC). Efectos sistémicos también se han relacionado a la producción de mediadores inflamatorios como lo es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

De igual forma, *H. pylori* es capaz de activar y promover la diferenciación de linfocitos Th0 (CD4+) los cuales, según el patrón de citocinas presentes en el medio y de las condiciones inmunológicas propias del individuo, pueden diferenciarse en Th1 mediando una respuesta de tipo celular o bien Th2 con una respuesta de tipo humoral. La respuesta celular es mediada a través de citocinas tipo Th1 -tales como IFN γ , IL-2 y TNF α -, mientras que las citocinas tipo Th2 -como IL-4 e IL-5- promueven una respuesta de tipo humoral.

Pero el potencial o tipo de respuesta inducida por *H. pylori* aún no está totalmente esclarecido, razón por la cual probablemente la respuesta inmune ocasionada por la invasión de este microorganismo a la mucosa gastrointestinal suponga un equilibrio entre la línea celular y humoral, sin dejar de vista la típica respuesta inflamatoria que es característica de tal infección.

Esto es debido a que en algunos pacientes suele encontrarse una respuesta inflamatoria persistente sin daños mayores, mientras que en otros puede haber una respuesta humoral o celular, teniendo ésta última importantes implicaciones en el desarrollo del cáncer gástrico.

A nivel de la respuesta celular, se proponen dos mecanismos:

1.- La **fagocitosis** para presentación antigénica, la cual es llevada a cabo por macrófagos, grupo celular que actúa como células presentadoras de antígenos (CPA) cuya función es presentar los antígenos de *H. pylori* a los linfocitos T circulantes. Pero como los macrófagos no resisten el ácido gástrico y los determinantes de virulencia o patogenicidad de la bacteria son muy potentes, la fagocitosis se ve frustrada.

Por esto no se considera un mecanismo con una fase efectora lo suficientemente efectiva? como para eliminar a la bacteria, ya que todo el proceso de respuesta inmunológica desencadenado queda en la presentación antigénica y cuando hay producción de anticuerpos con previa estimulación de células o linfocitos B, estos anticuerpos no resultan lo suficientemente efectivos como para contrarrestar el proceso infeccioso ocasionado por tal invasión, ya que los mismos son incapaces de atravesar la mucosa gástrica y remediar de esta forma el daño producido.

2.- La **apoptosis** o muerte celular programada con el fin de mantener estable el número de células gástricas epiteliales y así una proliferación celular balanceada. Este mecanismo es de tipo citotóxico, es decir, media citotoxicidad a través de los linfocitos CD8+, los cuales expresan en su superficie FasL, mientras que las células epiteliales infectadas expresan Fas.

En este mecanismo, el Fas expresado por la célula epitelial interactúa con el FasL del linfocito T CD8+ y produce una cascada de eventos que resultan con la apoptosis celular. Este proceso apoptótico está asociado a la activación de las caspasas, específicamente la caspasa-3 que es conocida como una pieza clave dentro de la cascada apoptótica, ya que esta proteína activa DNAsas citoplasmáticas, las cuales subsecuentemente migran al núcleo y degradan el ADN.

Se ha propuesto un mecanismo que sugiere que el aumento de $\text{TNF}\alpha$ debido a la infección de la mucosa gástrica por *H. pylori*, contribuiría al aumento de la apoptosis celular y la actividad de la caspasa-3, vía la activación de la caspasa-8. De igual manera la activación de células T, especialmente de tipo Th1, por esta infección que expresan FasL y el sistema Fas-FasL aumentarían la apoptosis (16).

Dicho mecanismo apoptótico supone una importante línea de defensa para evitar la proliferación de células epiteliales gástricas malignas que dan lugar a procesos neoplásicos, es decir, cáncer. De igual forma, se han hecho diversos estudios y propuesto diversos postulados sobre el posible efecto de la toxina de vacuolización VacA (que media la vacuolización de las células epiteliales gástricas) que, dependiendo de su concentración en el medio, es capaz de mediar el fenómeno apoptótico de tales células, fenómeno que queda o está por ser demostrado en estudios sucesivos.

Tal propuesta está basada principalmente en la existencia de 2 factores condicionantes, como los son: la duración del proceso infeccioso (tiempo-dependiente) y la concentración de la toxina, donde una asociación de largo tiempo con el proceso infeccioso con una alta expresión y concentración de tal toxina aumentarían el proceso apoptótico, y por el contrario se vería disminuido si tales factores condicionantes también se presentan en menor grado o proporción (17).

El programa de muerte celular está regulado por señales desde otras células, las cuales pueden activarlo o suprimirlo. Estas interacciones célula-célula son parte del complejo control "social" que garantiza que las células individuales trabajen para el bien del organismo como un todo. En el estudio de los mediadores moleculares de la apoptosis se ha visto un aumento de la expresión del supresor tumoral p53 y de la proteína pro-apoptótica Bak en respuesta a la infección por *H. pylori*.

La proteína p53 es esencial para la inducción de apoptosis como respuesta a un daño cromosómico. Actúa por bloqueo de la replicación del ADN de las células dañadas. Si las lesiones del cromosoma no pueden ser reparadas en cierto tiempo, las células mueren por apoptosis. El gen que codifica el p53 está inactivado por mutación en el 50% de los cánceres humanos incluyendo los gástricos, lo que permite a las células cancerosas sobrevivir y proliferar aún cuando su ADN esté dañado; lo que favorece la acumulación de futuras mutaciones. La diferencia en la expresión de p53 tiene similares efectos a la sobre expresión del Bcl-2. Los altos niveles de Bcl-2 promueven cáncer por inhibición de apoptosis, prolongando, de este modo, la supervivencia celular. Ahora está bien establecido que el Bcl-2 es el miembro prototipo de una

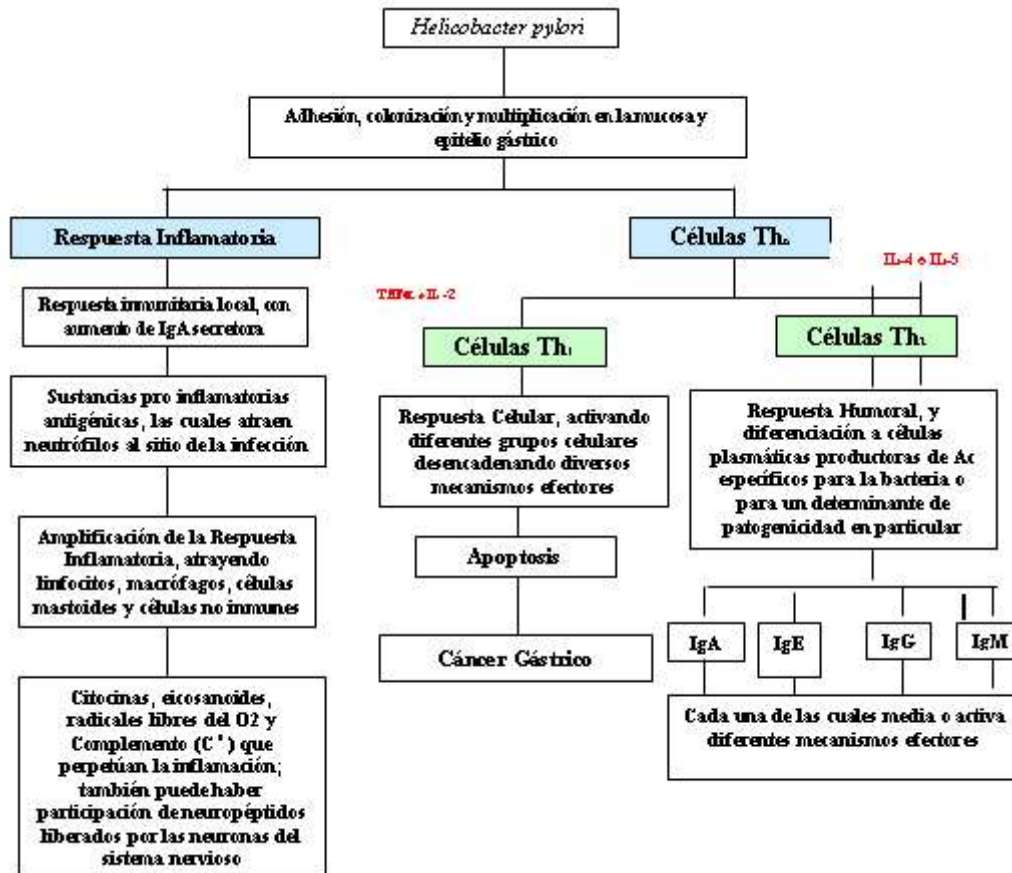
gran familia de genes que codifican proteínas que pueden inhibir (p.e Bcl-2, Bcl-xl) o promover (p.e Bax, Bcl-xs, Vak) la apoptosis. La sobre expresión de Bcl-2 puede conducir a células resistentes a la apoptosis y de ese modo favorecer el crecimiento maligno. Hay recientes publicaciones que relacionan esta familia de proteínas con la regulación del proceso de apoptosis inducido por *H. pylori* (18).

Por otro lado, la estimulación de células Th0 por citocinas como IL-4 e IL-5 trae como consecuencia que se lleve a cabo su proceso de diferenciación en células plasmáticas productoras de anticuerpos. Esto desencadena una respuesta de tipo humoral caracterizada por la producción de anticuerpos bien sea específicos para toda la bacteria (típicos de especie) o para un determinante de patogenicidad en particular; ya que se ha demostrado que existen patrones de IgG para *H. pylori*, así como también IgG específica para CagA por ejemplo.

De igual forma, cabe recalcar que durante la infección por *H. pylori* pueden producirse inmunoglobulinas de diversos tipos que median diferentes procesos o activan diversos mecanismos efectores. Así, por ejemplo, la IgA juega un importante papel en la facilitación de la fagocitosis, además de su importancia como principal inmunoglobulina de las mucosas y actúa como una primera línea de defensa ante diversos agentes patógenos (es de suma utilidad en el diagnóstico no invasor de la infección a partir de muestras de saliva en niños). La IgE media hipersensibilidad tipo I (reacciones alérgicas), ya que *H. pylori* está asociado al desarrollo de la urticaria y otras enfermedades extragástricas que cursan generalmente con procesos alérgicos, además de su papel como inmunoglobulina en la citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC); sin embargo no parece ser una de las inmunoglobulinas importantes en la génesis de las enfermedades extragástricas asociadas a la bacteria (p. ej. urticaria crónica idiopática), pues los niveles de IgE específica anti-*H. pylori* no se asocian proporcionalmente a severidad de la patología o respuesta a la erradicación del microorganismo (19). La IgG por su parte activa la vía clásica del complemento (C'), lo que favorece la opsonización y por ende el proceso de fagocitosis (es la principal inmunoglobulina empleada en diagnóstico y seguimiento). Y, finalmente, la IgM está presente en los pacientes que cursan por primera vez con la infección causada por *H. pylori* (esta positividad es inusual en nuestro país debido a lo temprano de la primoinfección y a la falta de pesquisa de la misma).

Presentamos, en la figura 2, un resumen del modelo teórico de las vías propuestas para el desarrollo de la respuesta inmunológica en la infección gástrica por *H. pylori*.

Figura 2. Esquema de respuesta inmunológica en la mucosa gastrointestinal ante la infección por *Helicobacter pylori*



DISCUSIÓN

La infección por *H. pylori* pudiera desencadenar dos procesos fundamentales: una respuesta inflamatoria y la diferenciación de células Th0 en Th1 y Th2 respectivamente. Dicha respuesta inflamatoria reviste una importancia clínica teniendo presente que tal microorganismo no es microbiota habitual y que sus determinantes de patogenicidad alteran la integridad de la mucosa gástrica.

El modelo teórico de respuesta inmunológica que proponemos supone la acción conjunta de ambos brazos de la inmunidad adaptativa (celular y humoral), pues no consideramos que tal respuesta se presente de forma aislada sino integrada.

La inmunidad humoral dirigida principalmente por IgA secretora, también puede estar mediada por otras inmunoglobulinas: IgG (de importancia médica para el diagnóstico clínico y respuesta ante reinfecciones), IgM (clínicamente asociada con la infección primaria durante la infancia) e IgE (mediadora de reacciones alérgicas en enfermedades extragástricas y de relevancia médica para la detección de estas últimas).

La inmunidad celular esta mediada por fagocitos mononucleares, principalmente macrófagos. El mecanismo principal de eliminación es la fagocitosis, la cual en realidad se ve frustrada ante la inactivación que sufre tal grupo celular por la acción del pH ácido gástrico, por lo que se habla de un mecanismo de eliminación con una fase efectora no efectiva en su totalidad, más bien se

cumple la fase de la presentación antigénica que permite la articulación de la totalidad de la respuesta inmunológica.

Tal y como se explicó en el cuerpo del trabajo, la fagocitosis constituye uno de los mecanismos efectores implicados en la erradicación de bacterias extracelulares. Para el clínico, dicho mecanismo representa una de las maneras más efectivas en que el organismo logra eliminar a un microorganismo, como por ejemplo *H. pylori*. Desafortunadamente su efectividad pierde terreno por cuanto se ve frustrada. Sin embargo, el conocimiento que inhibe dichos mecanismos pudiera orientar al investigador en la supresión de tales barreras y subsiguientemente activar dicha maquinaria fagocítica. No menos importante es la muerte celular programada o apoptosis, mediada por receptores y sus ligandos, además de una serie de señales intracelulares cuyo conocimiento de igual forma, también pudiera orientar al clínico a crear terapias destinadas a elevar su efectividad.

Indudablemente, el modelo teórico de respuesta inmune propuesto tiene una gran importancia desde el punto de vista tanto clínico como inmunológico. Desde el punto de vista clínico por cuanto permite establecer la etiopatogenia por *H. pylori* y su relación con la fisiopatología de la mucosa gastrointestinal; e inmunológico por cuanto nos permite inferir sobre la participación activa del sistema inmunitario y establecer la serie de eventos que median y frustran la respuesta contra este microorganismo. Razón por la cual implica un reto tanto para el estudiante de medicina como para el clínico establecer un modelo que verdaderamente justifique tal respuesta inmunológica y no deje dudas sobre su veracidad.

CONCLUSIONES

Luego del desarrollo del presente trabajo, llegamos a las siguientes conclusiones:

- *H. pylori*, como toda bacteria extracelular, desencadena una serie de reacciones inmunitarias destinadas a eliminarla, pero a diferencia de las bacterias convencionales, no se conocen con exactitud tales mecanismos inmunitarios adaptativos que intervienen en su eliminación. Precisamente por ello se ha considerado el proponer un Modelo Teórico de Respuesta Inmunitaria que permita acercarnos a la suma de los procesos por medio de los cuales se suprimen los efectos de la bacteria.
- Una vez que el microorganismo ha colonizado la mucosa gástrica, puede provocar -a nuestro entender- dos grandes fenómenos: una respuesta inflamatoria y la activación de células Tho y diferenciación a células Th1 o Th2. Así pues, la acción conjunta de mecanismos celulares y humorales podrían constituir el mecanismo efector principal contra la infección por *H. pylori*. Reiteramos. Esto es sólo un modelo teórico y como tal intenta explicar la interacción de varios procesos inmunológicos ante la infección por tal microorganismo.
- El desarrollo de una enfermedad gastroduodenal por *H. pylori* es multifactorial pues requiere la participación de factores propios del hospedero, ambientales y los inherentes al microorganismo, por lo que su presencia en el organismo no se considera como indicativo de enfermedad. Nuestro modelo engloba 2 de los 3 componentes de la tríada epidemiológica: el huésped, representado por la respuesta inmunitaria del ser humano, y la bacteria con sus determinantes de patogenicidad.

- Más complejo que la posible Respuesta Inmunitaria tras una infección por *H. pylori*, resulta el cómo y por qué se asocia a esta bacteria con tantas patologías. Por esta razón ha resultado ser un microorganismo tan atractivo para muchos investigadores, que no deja de parecer cada vez más complejo a la vez que fascinante.

- Para finalizar, creemos que un modelo de respuesta inmune como el propuesto, si bien no logra satisfacer por completo las bases inmunitarias de la reacción frente a *H. pylori*, ofrece una aproximación a los complejos mecanismos desencadenados por tal microorganismo, que a la larga se podrían proponer íal menos en teoría- herramientas inmunoterapéuticas destinadas a eliminarlo o disminuir su grado de patogenicidad.

REFERENCIAS

1. Morales M, Rojas G, López Y, Cravioto A. *Helicobacter pylori* [citado 4 Jun 2005]. Disponible en: URL: <http://biblioweb.dgsca.UNAM.mx/libros/microbios/Cap11/capitulo.html>.
2. Hernández T. *Helicobacter pylori* ?La bacteria que más infecta al ser humano?. [citado 31 May 2005] 1(15): Disponible en: URL: http://www.bus.sld.cu/revistas/ali/vol15_1_01/ali07101.htm.
3. Murray P, Rosenthal K, Kobayashi G, Tsaller M. *Campylobacter y Helicobacter*. 4ed. Madrid: Mosby; 2004. p. 289-90.
4. Técnicas de Diagnóstico. [citado 5 Jun 2005]. Disponible en: URL: <http://helicobactersapain.com/micro/diagda.htm>.
5. Rollán A. *H. pylori* y úlcera péptica. [citado 31 May 2005]. Disponible en: URL: http://Escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/boletin/html/cirugia12_12_1t.html.
6. Lynch N. *H. pylori* y úlceras: Un paradigma en revisión. Breakthroughs in bioscience [citado 5 Jun 2005]. Disponible en: URL: <http://www.faseb.org/opa/pylori/pylori.html>.
7. Cavazza ME, Correnti M, Urrestarazu MI, Vivas JV, Perrone M, Serrano N, et al. *Helicobacter pylori* infection in Venezuela. Clin Microbiol Infect 2001;7(1):331.
8. Enciclopedia Médica en español MedlinePlus. [citado 12 Jun 2005]. Disponible en: URL: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000223.htm>
9. Abbas A, Lichtman A. Propiedades generales de las respuestas inmunitarias, Células y tejidos del Sistema Inmunitario, Apéndice I (Glosario). 5ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 4, 31-2, 478-82, 492.
10. Corado A, Mora S. Sistema Inmunitario de Piel y Mucosas, Glosario. 1ed. Valencia: Alfa Impresores; 2003. p. 317-19.
11. Nagel, A. *Helicobacter pylori*: Repercusiones de la mesa redonda sobre Aspectos Clínicos y microbiológicos de la infección 2001 octubre. Disponible en: URL: <http://www.cobisfel.org.ar/científicas/HelicobacterPylori840.htm>.
12. Moncayo JI, Santacruz J. Detección del gen CagA y tipificación del Gen VacA en cepas de *Helicobacter pylori* en pacientes con enfermedad ulcero-péptica en Risaralda 2000 agosto; 3 (8). Disponible en: URL: http://editorial.unab.edu.co/revistas/medunab/pdfs/r38ao_c1.html.
13. Piñol F, Estévez M. Citocinas, Gastritis crónica y *Helicobacter pylori*. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2000;16(3):184-9.
14. Goldsby R, Kindt T, Osborne B, Kuby J. Inflamación. 5ed. México: Mc Graw Hill; 2004. p. 368-71.
15. Piñol F, Estévez M. Mediadores bacterianos de la inflamación en la gastritis crónica por *H. pylori*. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1999; 38(4):273-83.

16. Arenillas P, Godoy, Einisman H, García D, Harris P. Regulación de la Respuesta Inmune frente a la infección por *Helicobacter pylori*. Revista Chilena de Pediatría. 2002;73(2)108-15.
17. Patrice Bouquet. Gastric cell apoptosis and *H. pylori*: has the main function of VacA finally been identified. Trends of Microbiology 2003;11(9): 410-3.
18. Apoptosis. [citado 5 Jun 2005]. Disponible en: URL: <http://helicobactersapain.com/micro/apopto.htm>.
19. Marcano MJ. Asociación entre la infección por *H. pylori* y urticaria crónica idiopática. [Trabajo especial de investigación que se presenta para optar al título de Especialista en Microbiología Médica]. Caracas: Universidad Central de Venezuela; Abril 2003.