



11215
724j
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**FRECUENCIA DE LA ASOCIACION ENTRE
HELICOBACTER PLYORI Y GASTRITIS TIPO B
Y/O ULCERA PEPTICA GASTRICA DUODENAL**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGIA
P R E S E N T A :**

DR. VICTOR ANTONIO GARCIA GUERRERO

**Asesores: Dr. José Jessurum
Dr. Fernando Bernal S.
Dra. Elizabeth Merino C.**

México, D. F.



1990



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN

I.	INTRODUCCION	
A.	ANTECEDENTES	1
B.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
C.	OBJETIVO	10
D.	JUSTIFICACION	10
II.	MATERIAL Y METODOS	11
III.	RESULTADOS	14
IV.	DISCUSION	21
V.	CONCLUSIONES	24
VI.	BIBLIOGRAFIA	25

RESUMEN

La presencia de bacterias en el estómago se conoce desde el siglo pasado, sin embargo es desde los trabajos de Warren y Marshall en 1983 en que se inicia el estudio sistemático de este fenómeno. *Helicobacter pylori*, antiguamente llamado *Campylobacter pylori*, es una bacteria espiral Gram negativa que se encuentra asociada a las células foveolares gástricas, y se ha informado extensamente su asociación con gastritis crónica antral o tipo B. El objetivo del presente estudio fué determinar la frecuencia con la que dicha bacteria se asocia a gastritis crónica tipo B y a enfermedad ulcerosa péptica, en pacientes del Hospital General de México, S.S., para lo que se realizó una investigación prospectiva, longitudinal y observacional, de noviembre de 1989, a septiembre de 1990, incluyendo pacientes con síndrome ulceroso asociado o no a sangrado digestivo, referidos a la unidad de Endoscopia Gastrointestinal, incluyendo a aquellos que en el mes previo no hubiesen recibido antibióticos, antiinflamatorios, bismuto o alcohol, y sin cirugía gástrica previa ni gastritis de causa conocida. MATERIAL Y METODOS: Se practicó panendoscopia, con toma de cuando menos 2 biopsias duodenales, 3 antrales y 3 del cuerpo gástrico; cepillado antral para citología; las biopsias duodenales, 2 de antro y 2 del cuerpo, se incluyeron en formol 10% para estudio histológico con técnica habitual y tinciones de H y E y de Giemsa; la citología se tiñó con Giemsa; una muestra de antro y otra del cuerpo se incluyeron en medio de transporte de Stuart para enviarse al laboratorio de Microbiología en un lapso no mayor de 4 horas, el cultivo se realizó en placa (caldo Brucela con antibióticos) a 37 C. RESULTADOS: Se estudiaron 58 pacientes, 24 hombres y 34 mujeres, edad promedio de 46.9 +/- 15.4 años (18 a 76 años); 36 casos (62%) con síndrome ulceroso, 22 (38%) además con sangrado digestivo; endoscópicamente el diagnóstico principal fué de gastritis crónica superficial antral en 28 casos (49%) y de úlcera duodenal en 8 casos; histológicamente en estómago se informó gastritis crónica activa en antro en 55 casos (95%); de estos 55 casos, la bacteria se encontró positiva en 44 casos (80%) por cualquiera de los procedimientos, sólo por histología en 35 (63.6%), sólo por cultivo en 15 (27%); en los 8 pacientes con úlcera duodenal se encontró Hp en antro y gastritis crónica tipo B (100%). CONCLUSIONES: 1. Hp se asoció a gastritis crónica tipo B en el 80% de los casos; 2. Hp se asoció a úlcera duodenal en el 100% de los casos; 3. El método más sensible para detectar Hp en este estudio fué la histología; sin embargo, en relación al cultivo, este procedimiento tuvo una sensibilidad del 41% con una especificidad del 29%. Esto último probablemente es resultado de los bajos porcentajes de cultivos positivos, situación posiblemente dependiente de un manejo inadecuado de la muestra.

FRECUENCIA DE LA ASOCIACION ENTRE HELICOBACTER PYLORI Y GASTRITIS TIPO B Y/O ULCERA PEPTICA GASTRICA O DUODENAL.

I. INTRODUCCION

A. ANTECEDENTES

Los procesos inflamatorios que afectan al estómago son muy comunes tanto en México como en el resto del mundo. En la última década, numerosos estudios han proporcionado información valiosa en relación a las alteraciones fisiopatológicas que se producen como consecuencia de la gastritis; sin embargo, poco se ha avanzado en relación a su etiología.

En 1983 J. Robin Warren y Barry Marshall publicaron sus observaciones relacionadas con la presencia de un bacilo curvo en el epitelio gástrico en pacientes con gastritis crónica activa (1,2). Debido a que tanto por microscopía óptica como electrónica el bacilo se parece al Campylobacter, inicialmente se utilizó el término descriptivo de organismo semejante a Campylobacter (CLO) para referirse a esta bacteria. Una vez que fue cultivada con éxito (3) la nueva bacteria fué denominada Campylobacter pyloridis (4), posteriormente se denominó Campylobacter pylori (5) y últimamente Helicobacter pylori (6).

ANTECEDENTES HISTORICOS

La presencia de bacterias en el estómago no es una observación nueva. En 1874 Bottcher las encontró en estómagos de humanos (7). Probablemente el primer estudio sistemático en humanos fué el de Doenges en 1938 (8), en el que describe la presencia de "espiroquetas". Dos años después Freedburg y Barron encuentran espiroquetas en especímenes de gastrectomías (9) y concluyen que las bacterias eran organismos no patógenos que colonizaban la mucosa vecina a úlceras benignas o malignas. A conclusión similar llegó Palmer en 1954 en biopsias gástricas obtenidas por succión (10). La asociación entre gastritis y bacterias en contacto con el epitelio gástrico fué descrita por Steer en 1975 (11). Ultraestructuralmente demostró bacterias espirales (12). En 1983 este mismo autor informó que el 73% de los especímenes de biopsias gástricas y duodenales de pacientes con úlceras duodenales tenían bacterias curvas y espirales en la región prepilórica y en áreas de metaplasia gástrica en el duodeno (7).

Hasta principios de la década de los 80, existía en el ámbito científico la idea de que las bacterias gástricas eran contaminantes y no patógenas. Esta idea evitó el análisis sistemático del problema. El éxito de los trabajos de Warren y Marshall radica en el cuestionamiento de la veracidad de este "paradigma" y su revisión por la comunidad científica, lo que se ha reflejado en la multitud de proyectos que se han realizado en diversos países en relación a este tema.

HELICOBACTER PYLORI (Hp).

El Hp es una bacteria Gram negativa, no esporulante de 3.5 mcm de largo por 0.5 a 1 mcm de ancho. En los cortes histológicos se observa como un organismo en forma de U o S con la tinción de hematoxilina y eosina y se evidencia más fácilmente con tinciones de plata (13), Giemsa, naranja de acridina (14) y con tinción de Gimenez (15).

A diferencia de las espiroquetas, Hp posee una pared celular rígida y flagelos. El contenido de guanosina y citosina del DNA bacteriano de 35.8 a 37.1 mol% se encuentra dentro de los límites del Campylobacter (3). Sin embargo, a diferencia de otras bacterias del mismo grupo, Hp posee grandes cantidades de ureasa (16), catalasa, fosfatasa, superóxido dismutasa y diferente composición proteica y lipídica (17,18). En base al alto contenido de ureasa, la presencia de bacterias puede ser fácilmente detectada cuando se coloca el espécimen de biopsia gástrica en medio de Christenson y se produce una reacción positiva para esta enzima (19). Otro método que se correlaciona satisfactoriamente con el resultado de los cultivos consiste en la administración de urea marcada con carbono 13 o 14 y la medición de CO₂ marcado en el aire espirado (20).

Ultraestructuralmente, Hp también difiere de otros Campylobacter. El primero tiene una superficie lisa con cuatro o seis flagelos que poseen cubierta y bulbos terminales. Los segundos poseen una pared celular rugosa y flagelos sin cubierta y sin bulbos terminales y se originan en una pequeña depresión localizada en los polos de la bacteria. Esta última estructura no se observa en Hp (18).

Actualmente se ha clasificado esta bacteria en un género diferente al de los Campylobacter, ya que esta bacteria tiene múltiples flagelos unipolares cubiertos, por su alto contenido de ureasa, su incapacidad para reducir el nitrato, por su contenido atípico de proteínas en la electroforesis en gel de poliacrilami-

da, por el análisis de la estructura de sus ácidos grasos que muestran un patrón único (74,75).

El medio de cultivo más adecuado para aislar a la bacteria consiste en agar con infusión cerebro-corazón al que se le adiciona 7% de sangre de caballo, 1% de Isovitalax, vancomicina 6 mg/l, ácido nalidíxico 20 mg/l y anfotericina 2 mg/l (21). Se obtienen crecimientos más cuantiosos cuando el tejido es "molido" por aplastamiento e inoculado directamente al medio de cultivo. El tejido puede mantenerse en solución glucosada al 20% a 40°C durante 5 horas sin que pierda su viabilidad (21)(Fig. 1 y 2)



FIGURA 1. Prueba de ureasa para identificar al Helicobacter pylori, el cual hace virar a rojo la solución de urea.



FIGURA 2. Colonias de Helicobacter pylori de uno de nuestros pacientes.

ASOCIACION ENTRE LA INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y ULCERA GASTRICA O DUODENAL Y DIVERSAS FORMAS DE GASTRITIS.

1. Alteraciones histopatológicas y ultraestructurales asociadas a la infección por Helicobacter pylori.

Numerosos estudios han documentado la asociación entre Hp y gastritis en especímenes de biopsia gástrica (Tabla I, Fig 3). La mayoría de los autores han encontrado correlación positiva entre el número de organismos y la infiltración de las glándulas o epitelio superficial del estómago por leucocitos polimorfonucleares (PMN). Por el contrario, cuando los PMN son infrecuentes o están ausentes, generalmente no se observan las bacterias (13,14,20,22). Otra evidencia que favorece la relación causal entre Hp y el desarrollo de gastritis, proviene de las observaciones realizadas en un voluntario sin evidencia clínica o

TABLA I. Asociación de Helicobacter pylori y gastritis crónica tipo B.

AUTOR (Ref)	No. casos	Hp positivo
Goodwin CB, et al (18)	61	47 (92%)
Petroos H, et al (66)	118	98 (88)
Buck GE, et al (28)	39	27 (69)
Tytgat GNS, et al (67)	60	49 (97)
Rokkas T, et al (68)	26	24 (96)
Sethi P, et al (38)	34	31 (91)

FIGURA 3. Helicobacter pylori en el epitelio foveolar gástrico.

histológica de gastritis, que ingirió un cultivo de Hp. A las 24 horas presentó aumento del peristaltismo, lo que fué seguido de pesantez epigástrica postprandial y vómito en una ocasión. El espécimen de biopsia que se obtuvo 10 días después de la ingesta, mostró infiltración de la lámina propia y del epitelio superficial por PMN, disminución del moco intracelular y numerosas bacterias adheridas al epitelio superficial y en las glándulas. Los cultivos resultaron positivos para Hp. A los 14 días únicamente persistía cierta sensación de hambre matutina; una nueva endoscopia con toma de biopsia reveló ausencia de gastritis y de Hp (23).

La transición de mucosa gástrica normal y ausencia de Hp a gastritis aguda y presencia de Hp, fué ratificada en un paciente que participaba en un estudio que incluía toma de biopsia gástrica y cuantificación de la secreción. En este sujeto, el desarrollo de gastritis se acompañó de hipoclorhidria, la que posteriormente se resolvió; sin embargo, desarrolló gastritis crónica asociada a Hp (24). Durante la realización de un estudio semejante en Dallas, Tex., 16 individuos sanos y un paciente con síndrome de Zollinger-Ellison, desarrollaron hipoclorhidria y 9 síntomas dispépticos (25). Aunque inicialmente no fué posible aislar algún agente infeccioso ni de la mucosa gástrica ni del electrodo utilizado, al revisar especímenes de biopsia, Marshall demostró Hp. En otro estudio similar realizado en Inglaterra, 4 de 6 individuos previamente sanos desarrollaron hipoclorhidria y gastritis activa. Ocho meses más tarde se procedió a la toma de biopsias; en uno se resolvió la inflamación y tres desarrollaron gastritis crónica (26). Retrospectivamente también se demostraron bacterias (18).

Las bacterias se alojan en la luz del estómago, en la superficie antiluminal de la capa de moco, adheridas a las células mucoproducidas superficiales o bien en las foveolas gástricas sin invadir el tejido (22,27). Las células en contacto con la bacteria tienden a aplanarse y el contenido de moco disminuye (18). La distribución de los organismos es con frecuencia focal o en "parches", y se encuentran ausentes en áreas con metaplasia intestinal completa. Más aún, cuando infectan el duodeno, los organismos se observan exclusivamente en áreas con metaplasia gástrica (27,28).

Con microscopio electrónico las bacterias se localizan tanto en la superficie luminal de las células foveolares como entre ellas. Estas muestran, además de cambios degenerativos, aumento de fagolisosomas y daño a las uniones intercelulares (29). Algunas bacterias parecen estar cubiertas por microvellosidades o encontrarse en el interior de las vacuolas endocíticas (25) o en lisosomas de PMN (30). Alteraciones ultraestructurales

semejantes a las observadas en el ileon terminal y colon de animales experimentales infectados con *Escherichia coli* enteropatógena, tales como la destrucción de microfilamentos submembranosos y la formación de los llamados "pedestales de adherencia", también han sido descritos (18). Al eliminarse la bacteria, los cambios descritos pueden desaparecer tal como se ha demostrado en una paciente (18).

Además de las células mucoproductoras, los organismos también entran en contacto con las células parietales dentro de los canaliculos. A los cambios degenerativos se agregan otros tales como la presencia de abundantes estructuras túbulovesiculares en el citoplasma y acortamiento de las microvellosidades de los microcanaliculos, características ultraestructurales que identifican a una célula parietal que no está produciendo ácido clorhídrico (29). Esta observación sugiere que la hipoclorhidria puede ser secundaria al daño de las células parietales por la acción citotóxica de productos elaborados por la bacteria (29).

2. Asociación entre *Helicobacter pylori* y úlcera gástrica y duodenal y gastritis no ulcerosa.

Los individuos con úlcera gástrica casi siempre tienen gastritis antral, asociación que también se observa en aquellos con úlcera duodenal. La presencia de Hp se ha demostrado en numerosos pacientes ulcerosos, más aún que en pacientes con gastritis no ulcerosa. En el duodeno, Hp se localiza exclusivamente en las áreas con metaplasia gástrica (22,31,32).

Asimismo, se ha informado un riesgo relativo del 5.8 (95% de intervalo de confianza, 1.4 a 29.2) en pacientes que no usan componentes de bismuto y que tienen gastritis tipo B (53).

En base a las observaciones anteriores, se ha sugerido que en algunos pacientes, Hp podría actuar sinérgicamente con la hiperacidez en la génesis de la úlcera. Aún cuando Hp es muy sensible a la acidez gástrica, la producción de amonio por acción de la ureasa bacteriana y la ubicación de las bacterias por debajo de la capa de moco les permite escapar a la acción bactericida del ácido clorhídrico. Se ha propuesto que el daño a las células mucoproductoras en contacto con los organismos se produce como consecuencia de la inflamación y por la probable secreción de productos citotóxicos de origen bacteriano (18,27,32). El éxito de algunos medicamentos con acción bactericida tales como el tripotasio-dicitrobismutato en el

tratamiento de pacientes ulcerosos (24) y gastríticos (33), apoyan la participación de Hp en la producción de estas lesiones.

3. Asociación entre Helicobacter pylori y gastritis de causa conocida.

Otra hipótesis alternativa para explicar la asociación de Hp y gastritis es la que propone que la bacteria es un comensal que infecta la mucosa gástrica previamente dañada por otras causas. La frecuencia con que se encuentra la bacteria en la mucosa cuyo daño se produjo por agentes conocidos tales como medicamentos, reflujo biliar o procesos patológicos diferentes a la gastritis común, permite explorar esta hipótesis. A excepción de lo informado en un estudio (34), Hp está presente en la minoría de los pacientes con gastritis de causa conocida. Al igual que ocurre con la gastritis común (18,35), la presencia de Hp correlaciona positivamente con la gastritis activa documentada histológicamente pero no con los síntomas o la imagen endoscópica (33,36).

RELACION ENTRE LA PRODUCCION DE ANTICUERPOS E INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI.

A diferencia de los individuos "sanos", los pacientes infectados con Hp (37), con síntomas dispépticos, con úlcera péptica (18) o gastritis confirmada histológicamente (38), tienen títulos elevados de anticuerpos séricos contra Hp. Los niveles de las inmunoglobulinas IgG e IgA, pero no de IgM, se correlacionan con los resultados de los cultivos (39). Asimismo, se ha demostrado en el jugo gástrico de pacientes con gastritis la presencia de IgA contra Hp (40).

La respuesta humoral tanto local como sistémica que se detecta en pacientes infectados, está a favor del papel patogénico de la bacteria. Sin embargo, estos datos deben de interpretarse con cautela pues se ha demostrado que el porcentaje de individuos con anticuerpos IgG séricos anti-Hp aumenta con la edad tanto en pacientes con gastritis como en la población control (27).

TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI.

Si la gastritis y la úlcera péptica son realmente consecuencias de la infección por Hp, lógicamente el tratamiento ideal consistiría en la administración de medicamentos antibacterianos. Aunque Hp es susceptible a gran cantidad de antibióticos (22,27,41), su actividad bactericida en el estómago varía (42).

Entre los medicamentos tradicionales utilizados para el tratamiento de estos padecimientos, las sales de bismuto eficazmente eliminan a las bacterias (17,18,27,33,42); en cambio los antagonistas de los receptores de la histamina H2 o los inhibidores de la bomba de protones, aunque promueven la cicatrización de la úlcera, no eliminan ni la inflamación ni la colonización por Hp (17). Más aún, se ha sugerido que el tratamiento con cimetidina puede promover la recurrencia de la úlcera al elevar el pH gástrico y producir el medio ideal para el crecimiento de la bacteria (43). Sin embargo, en pacientes tratados con cimetidina, la frecuencia con que se aísla Hp de la mucosa gástrica es menor que en pacientes no tratados (44).

Además de las sales de bismuto, se ha observado desaparición de los microorganismos y mejoramiento de la gastritis después de la administración de amoxicilina; desafortunadamente, con frecuencia se presentaron recaídas al suspender los medicamentos (45). Por otro lado, últimamente se ha sugerido la utilización de dos y hasta tres antimicrobianos para lograr altos porcentajes de erradicación del Hp (46,47).

B. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las gastritis crónicas pueden clasificarse en primaria o de causa desconocida, y secundarias; en el caso de la gastritis crónica tipo B, no se conocía hasta hace unos 7 años etiología, sin embargo en la actualidad se acepta el probable papel patogénico del Hp en la producción de dicha enfermedad. Asimismo, la enfermedad ulcerosa péptica es culminación de una serie no completamente conocida de fenómenos etiopatogénicos, en la actualidad se especula el probable papel patogénico del Hp en esta enfermedad, especialmente en relación a la úlcera duodenal.

Planteamiento: Hp es más frecuentemente encontrado en pacientes con gastritis crónica tipo B y en pacientes con úlcera péptica, que en personas sin estas enfermedades.

C. OBJETIVOS

1. Definir la frecuencia con la que Hp se asocia a pacientes con gastritis crónica tipo B.
2. Establecer la frecuencia con la que Hp se asocia a pacientes con úlcera péptica gástrica o duodenal.
3. Identificar el método de detección más sensible para Hp.

D. JUSTIFICACION

La gastritis crónica tipo B es una enfermedad muy frecuentemente encontrada en el mundo occidental, su frecuencia aumenta con la edad; su etiología hasta hace unos años permanecía oculta, sin embargo hoy se vislumbra la posibilidad de que se trate de una enfermedad infecciosa y, por lo tanto, posiblemente curable. Asimismo, la enfermedad ulcerosa péptica es muy frecuente, la participación del Hp en su génesis es actualmente una teoría atractiva por una razón similar: si se trata de un fenómeno infeccioso, es potencialmente curable al erradicar el agente que lo produce.

En el mundo se ha informado en innumerables ocasiones ya la gran frecuencia con la que esta bacteria se asocia a las enfermedades mencionadas, sin embargo en México no existen estudios suficientes para conocer esta frecuencia, lo que a nuestro parecer justifica el inicio del estudio sistemático de esta bacteria.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 85 pacientes enviados a la Unidad de Endoscopia Gastrointestinal, del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, remitidos por presentar cuadro clínico compatible con síndrome ulceroso asociado o no a sangrado de tubo digestivo alto, en el periodo comprendido de noviembre de 1989 a septiembre de 1990.

Se excluyeron del estudio 17 pacientes por ingestión de antibióticos o antiinflamatorios en el mes previo al estudio; también se excluyeron 7 pacientes con ingestión de alcohol en el mes previo y 3 pacientes por tener hepatopatía previa. En ninguno de los casos estudiados existió el antecedente de cirugía gástrica previa o la ingestión de bismuto.

Procedimientos en el Servicio de Endoscopia.

A todos los pacientes se les realizó esófago-gastro-duodenoscopia con toma de por lo menos tres biopsias de cada uno de los siguientes segmentos: duodeno (primera porción), antro y cuerpo gástricos. El número máximo de biopsias estuvo determinado por el tipo y extensión de la lesión en cada caso. Siempre se incluyeron biopsias representativas de la mucosa lesionada y, en caso de existir, de los bordes y base del nicho ulceroso.

Las biopsias duodenales, dos del antro y dos del cuerpo gástrico, se colocaron en formol al 10% y se enviaron al Servicio de Anatomía Patológica. Una biopsia de antro y otra del cuerpo se incluyeron en un tubo de ensayo con medio de transporte de Stuart respectivamente, para enviarse al laboratorio de microbiología en un lapso no mayor de 4 horas, esto en un termo a 4°C.

Asimismo, se tomó a cada paciente cepillado de antro gástrico preparando dos laminillas, una fué fijada con "Citospray" y otra secada al aire, para ser enviadas al Servicio de Anatomía Patológica.

Entre las tomas de las muestras de un paciente a otro, el endoscopio y la pinza de biopsia fueron desinfectados en forma habitual con solución de yodovinil-pirrolidona y alcohol al 10%.

Procedimientos en el Servicio de Anatomía Patológica.

Las biopsias fueron identificadas según el sitio anatómico de

procedencia y procesadas de acuerdo a las técnicas habituales. Fueron obtenidas de cada caso 4 laminillas con por lo menos 4 cortes cada una: dos láminas se tincieron con hematoxilina y eosina y otras dos con Giemsa.

Las dos laminillas del cepillado del antro para citología, fueron tenidas con Giemsa y observadas al microscopio.

Procedimientos en el Laboratorio de Microbiología.

Una vez recibidas las muestras, para el aislamiento:

a) Se colocaron las muestras en medio de enriquecimiento en placa (caldo brucela con agar al 0.1%, con polienriquecimiento al 1% más vancomicina, polimicina B, anfotericina B y trimetoprim).

b) La colocación de una muestra se hizo extendiéndola por estria cruzada. Se incubaron en jarras de Gas-pak con un sobre generador de CO₂ y se incubaron a 37°C por 20 días. Se sometieron a revisión cada 72 horas.

c) Otra muestra fué macerada con arena fina y colocada en el medio de enriquecimiento mencionado, se incubó a 37°C durante 7 días y se hizo resiembra en el medio gelificado cada 72 horas.

d) Las colonias presentes en los medios gelificados fueron revisadas por tinción de Gram y Giemsa, por prueba de catalasa y oxidasa.

e) Para la identificación se utilizaron las pruebas diferenciales de especies de *Campylobacter* spp como: crecimiento en glicina al 1%, crecimiento en bilis al 1%, crecimiento en NaCl al 1.5%, reducción del NO₃, producción de H₂S, hidrólisis de la urea, hidrólisis de hipurato y sensibilidad al ácido nalidixico y a la cefalotina.

f) Para la sensibilidad a los antimicrobianos, se utilizaron las sugerencias del método de Bauer-Kirby.

g) Para la conservación de los cultivos positivos, se hizo una suspensión en fase logarítmica y en caldo Mueller-Hinton con sangre (V/V); fueron guardadas a -20°C y se revisaron cada 15 días.

Definición de variables

Los criterios para el diagnóstico endoscópico e histológico de gastritis crónica tipo B y úlcera péptica gástrica o duodenal fueron:

1. Gastritis crónica tipo B:

Endoscópicos: Observación en el antro gástrico de uno de los siguientes hallazgos (48):

- a) Eritema (color rojo intenso) en el 50% o más del antro gástrico.
- b) Erosiones de menos de 5 mm de ancho y sin profundidad aparente.
- c) Hemorragia.

Histológicos: Gastritis crónica tipo B (49):

- a) Lesión inflamatoria de predominio antral.
- b) Infiltrado inflamatorio mononuclear de la lámina propia.
- c) Regeneración o pérdida glandular y del epitelio foveolar.
- d) Actividad: presencia de polimorfonucleares intraepiteliales o en la luz glandular.

Úlcera péptica gástrica o duodenal:

Endoscópicos: Observación de una lesión con pérdida de la continuidad de la mucosas gástrica o duodenal y de capas más profundas; de forma redonda, oval, oblongada o lineal; con fondo blanco, gris-blanco, amarillo-blanco o con sangre; con bordes eritematosos y friables (50).

Observación de una lesión cicatrizada, blanca o blanco-amarilla, o bien con aspecto de "agujero de cerradura" (50).

Histológicos:

- a) Úlcera: Pérdida total de la mucosa o fragmentos con fibrina, polimorfonucleares y tejido de granulación.
- b) Erosión: Pérdida parcial del espesor de la mucosa, acompañada de inflamación (49).

RESULTADOS

Se estudiaron 85 pacientes, de los cuales 27 fueron eliminados por carecer de alguno de los exámenes practicados (histología, citología y/o cultivo), resultando 58 pacientes, el promedio de edad fué de 46.9 años, desviación estándar de +/- 15.4, las edades variaron de 18 a 76 años (Tabla II).

TABLA II. DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO.

	n	%	- EDAD X +/- DS
HOMBRES	24	41.4	47.8 +/- 17.7
MUJERES	34	58.6	46.5 +/- 14.5
TOTAL	58	100	46.9 +/- 15.4

El diagnóstico clínico fué de síndrome ulceroso en 36 pacientes (62.02%) y síndrome ulceroso asociado a sangrado digestivo alto en 22 casos (37.9%).

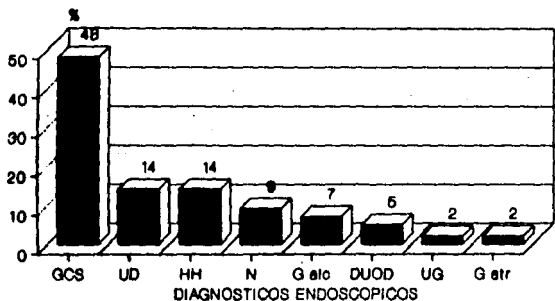
Endoscópicamente, el diagnóstico principal más frecuentemente encontrado fué el de gastritis crónica superficial en 28 casos (48.7%). En 8 pacientes se encontró úlcera duodenal, 8 hernia hiatal y esofagitis leve o moderada, 4 gastritis alcalina, 3 duodenitis, 1 úlcera gástrica, 1 gastritis atrófica y 5 informados como normales (Tabla III) (Fig. 4).

TABLA III. DIAGNOSTICOS ENDOSCOPICOS PRINCIPALES

Diagnóstico Endoscópico	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
GCS	10 (41%)	18 (63%)	28 (48)
UD	6 (26)	2 (8)	8 (14)
HH	2 (8)	6 (18)	8 (14)
N	2 (8)	3 (9)	5 (8)
G. alc.	3 (12)	1 (3)	4 (7)
DUOD.	1 (4)	2 (6)	3 (6)
UG	0	1 (3)	1 (2)
G. str.	0	1 (3)	1 (2)
TOTAL:	24 (41.3)	34 (66.0)	68 (100)

GCS Gastritis crónica superficial N Normal UG Úlcera gástrica
 UD Úlcera duodenal G alc Gastritis atrofica DUOD Duedenitis
 HH Hernia hiatal DUOD Duedenitis

FIGURA 4. DIAGNOSTICOS ENDOSCOPICOS.



GCS Gastritis crónica superficial G alc Gastritis atrofica G str Gastritis atrofica
 UD Úlcera duodenal DUOD Duedenitis
 HH Hernia hiatal UG Úlcera gástrica

El diagnóstico histopatológico en estómago incluyó 55 casos de gastritis crónica activa, 1 de gastritis atrófica, 1 de gastritis alcalina y 1 normal (Tabla IV)(Fig. 5).

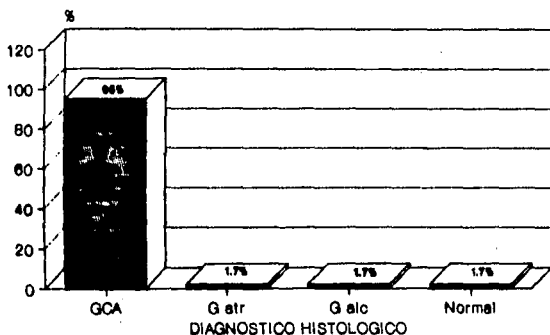
**TABLA IV. DIAGNOSTICOS HISTOLOGICOS
EN RELACION A DIAGNOSTICOS CLINICOS.**

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO	DIAGNOSTICO CLINICO		TOTAL
	S. ULCEROSO	S.U. + STDA	
GCA	36 (87%)	20 (90%)	55 (95%)
G atr	0	1 (5)	1 (2)
G alc	1 (3)	0	1 (2)
Normal	0	1 (5)	1 (2)
TOTAL:	36 (82)	22 (38)	58 (100)

SU Síndrome ulcerozo
STDA Sangrado de tubo digestivo alto
GCA Gastritis crónica activa
G atr Gastritis atrófica

G alc Gastritis alcalina
N Normal

FIGURA 5. DIAGNOSTICOS HISTOLOGICOS EN BIOPSIAS GASTRICAS



GCA Gastritis crónica activa
 G atr Gastritis atréfica
 G alc Gastritis alélica

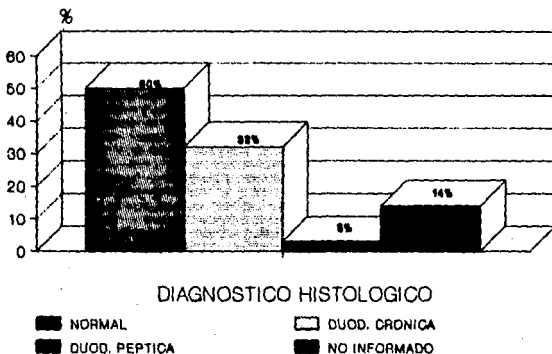
El duodeno se encontró histológicamente normal en 29 casos, con duodenitis inespecífica en 13, duodenitis crónica en 6, duodenitis péptica en 2 y no fué informado en 8 casos (Tabla V, Fig 6)

TABLA V. DIAGNOSTICOS HISTOLOGICOS EN DUODENO

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO	S. U.	S.U. • S.T.D.A.	TOTAL
Normal	16 (44%)	13 (50%)	29 (50%)
D. inesp.	9 (26)	4 (16)	13 (22)
D. crónica	3 (8)	3 (13)	6 (10)
D. péptica	1 (3)	1 (6)	2 (3)
N.I.	7 (19)	1 (6)	8 (14)
TOTAL:	36 (82)	22 (58)	58 (100)

GCA Gastritis crónica activa
 G atr Gastritis atréfica
 G alc Gastritis alélica

FIGURA 6. DIAGNOSTICO HISTOLOGICO DUODENAL



Por otro lado, de los 55 casos con diagnóstico histológico de gastritis crónica activa (tipo B), Hp se encontró positivo por cualquiera de los tres procedimientos en 44 pacientes (80%); fué positivo sólo por histología en 35 casos (63.6%), sólo por citología en 23 (41.8%) y sólo por cultivo en 15 (27%) (Tabla VI) (Fig. 7). En los tres casos restantes: en una gastritis atrófica Hp fué positivo sólo por histología y cultivo, una gastritis alcalina tuvo Hp positivo sólo por cultivo; en el caso informado como normal no se documentó Hp.

Asimismo, en los 8 pacientes con úlcera duodenal, el 100% estuvo asociado a gastritis crónica activa documentada histológicamente. Además todos estos casos presentaron Hp positivo (100%). En el caso único de úlcera gástrica, sólo se documentó gastritis crónica activa, pero no Hp.

TABLA VI. DETECCION DE HELICOBACTER PYLORI EN RELACION AL DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO	n	HELICOBACTER PYLORI POSITIVO			
		C.M.	HIST	CIT	CULTIVO
GCA	55 (98%)	44 (80)	35 (64)	23 (42)	16 (28)
G. atr.	1 (2)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Normal	1 (2)				
G. alc.	1 (2)	1 (100)			1 (100)
TOTAL:	58 (100)	46 (79)	36 (62)	23 (40)	17 (29)

C.M. Per cualquier método

Hist. Per histología

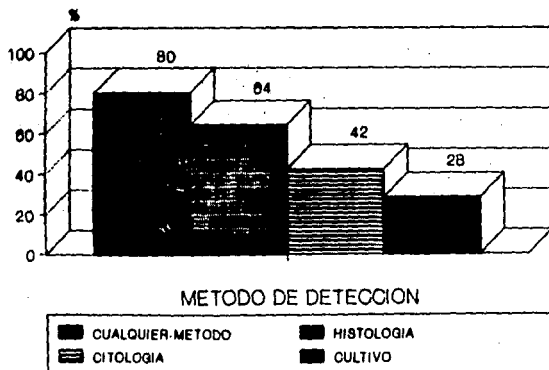
Cit. Per citología

GCA Gastritis crónica atátrica

G atr. Gastritis atátrica

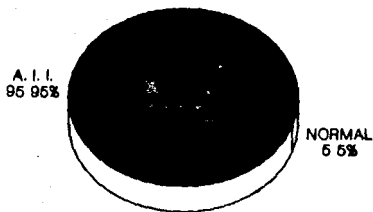
G alc. Gastritis atátrica

FIGURA 7. METODOS DE DETECCION HELICOBACTER PYLORI



Finalmente, en relación al diagnóstico citológico, 55 de los 58 pacientes (94%) tuvieron cambios inflamatorios inespecíficos en las muestras tomadas del antro (Fig. 8).

FIGURA 8. DIAGNOSTICO CITOLOGICO



CITOLOGIA

A.I.I. Alteraciones inflamatorias inespecíficas

DISCUSION

Como se ha mencionado, la presencia de bacterias en el estómago humano se conoce desde hace mucho tiempo (7,8), y aún cuando investigaciones recientes han confirmado esta observación y han sugerido un significado clínico patogénico (18,27,32) es hasta el momento actual en que se ha estudiado sistemáticamente la probable relación causa-efecto en la producción de gastritis crónica antral o tipo B (53).

En general, los resultados del presente trabajo son similares a los informados por Warren y Marshall (1,2) y también a los encontrados por numerosos investigadores (38,54-57). En esta serie se demostró el Hp en 44 (80%) de 55 pacientes con gastritis crónica tipo B documentada histológicamente; en el único caso informado con histología gástrica normal, no se encontró la bacteria. Debido a que solamente se trató de un caso no se pueden realizar comparaciones útiles con el grupo de gastritis histológica.

El probable papel patogénico del Hp en la producción de gastritis crónica tipo B, se ha sugerido en base a las observaciones siguientes: a) El Hp se encuentra en el 69-96% de pacientes con gastritis tipo B en forma comparativamente mayor a su presencia en el estómago de sujetos sanos (59); b) En niños con gastritis primaria se ha cultivado Hp en forma significativamente más frecuente que en niños con gastritis secundaria de etiología conocida (59); c) Cuando menos en dos estudios se ha logrado cumplir con parte de los postulados de Koch al ingerir Hp y lograr producir el cuadro clínico e histológico de gastritis (23,60); d) Estudios ultraestructurales han encontrado Hp entre las células del epitelio gástrico, las que además de mostrar alteraciones indicativas de daño, contienen bacterias unidas a la membrana celular por pedestales de unión semejantes a los de *E. coli* enteropatogénica (18,29); e) Se ha demostrado la presencia de anticuerpos séricos y en jugo gástrico en pacientes con gastritis tipo B en forma significativamente mayor que en sujetos sin esta lesión (39,61).

Por otro lado, no sólo existe evidencia para pensar en el probable papel patogénico del Hp, también existen observaciones en contra (76): a) Se ha provocado gastritis antral al inocular Hp, siempre fueron gastritis crónicas sintomáticas pero no úlceras; b) Hp provoca reacción inmune, pero no es invasivo, lo que no es prueba de que sea patógeno ya que un organismo patógeno no necesariamente es invasivo, como el caso de *E. coli* enterotoxigénica; c) Se aísla el Hp en gastritis tipo B, pero la mayor parte de los sujetos son asintomáticos, y es difícil considerar enfermedad un fenómeno que no produce síntomas; d) Hp

se aísla frecuentemente en pacientes ulcerosos, pero la enfermedad ulcerosa no muestra las características epidemiológicas de una infección; e) La cicatrización de la úlcera no se acompaña de la desaparición del Hp cuando se trata con medicamentos sin actividad bactericida, algunos opinan que el Hp es el comensal de una mucosa previamente enferma; f) Se puede eliminar el Hp pero frecuentemente la misma cepa reaparece después de algunas semanas; el tratamiento con bismuto disminuye la recidiva de la úlcera duodenal, pero aquellos pacientes en quienes se eliminó totalmente el Hp han sido los menos encontrados; g) Algunos agentes antiulcerosos eliminan el Hp, pero su acción antiulcerosa no está ligada a la acción contra el germen, como es el caso de citoprotectores, antihistamínicos y antiácidos; h) Los índices de recidiva disminuyen después de eliminar el Hp en la úlcera duodenal, pero no en las úlceras gástricas.

De acuerdo a lo informado por otros autores (13,54-56) los ocho pacientes con úlcera duodenal tuvieron gastritis tipo B y Hp. La relación del Hp con úlcera duodenal actualmente es objeto de numerosos estudios que continúan los iniciados hace cinco años cuando se propuso por primera vez la probable participación que el Hp pudiera tener en la patogenia de la úlcera duodenal crónica (41). Asimismo se sugirió que el tratamiento antimicrobiano de erradicación del Hp podría cicatrizar la úlcera y disminuir su índice de recurrencia.

¿Por qué un organismo que se localiza en el estómago podría causar una úlcera en el duodeno? Ya se mencionó que el Hp se encuentra asociado a las células foveolares de la mucosa gástrica y se sabe desde hace tiempo que la metaplasia gástrica en el duodeno con sustitución parcial del epitelio absortivo intestinal por células foveolares es muy común en pacientes con úlcera duodenal (68). La colonización de éstas áreas metaplásicas por el Hp podría ser el primer evento que trastornase los mecanismos de defensa de la mucosa duodenal, lo que culminaría en la formación de la úlcera.

La presencia de Hp en mucosa antral en pacientes con úlcera duodenal se ha informado en 90-95% de los casos (69,70). Adn cuando se ha demostrado cicatrización de la úlcera con la administración de subcitrato de bismuto, y aún más bajos índices de recurrencia a 1 año en comparación con pacientes tratados con bloqueadores H2 o antiácidos, debe de tenerse en cuenta que el bismuto tiene también un efecto citoprotector agregado al efecto bactericida contra el Hp. Además, los bajos índices de recurrencia se han notado sólo durante el primer año del tratamiento con bismuto, posteriormente éstos son similares a los

de pacientes tratados con bloqueadores H2 o antiácidos (71,72).

En esta serie el método histológico tuvo una sensibilidad del 41% con una especificidad del 29% en relación al cultivo. Asimismo la citología tuvo una sensibilidad del 12% y una especificidad del 49%. En este sentido, ya Ormand y Talley (73) han mencionado que el cultivo es el "estándar de oro" para establecer el diagnóstico de la infección por Hp; el cultivo en general tiene una sensibilidad del 50-95% con una especificidad del 100%, mientras que la histología tiene una sensibilidad y una especificidad del 85-100%. Los bajos valores de sensibilidad y especificidad del presente estudio para la histología, son consecuencia del bajo porcentaje de cultivos positivos, lo que a su vez probablemente es debido, entre otras razones, a un defecto en el manejo de la muestra de biopsia en la sala de endoscopia y/o en su trayecto al laboratorio. Marshall (41) ha mencionado la multitud de causas que determinan posibles falsas negativas en los cultivos. Entre éstas se encuentra el hecho de que el cultivo tiende a ser insensible como resultado de la hipoclorhidria que ocasiona sobrecrecimiento de organismos competitivos (53).

Poco se sabe de la epidemiología de la infección por Hp. Se ha mencionado con anterioridad que la gastritis aumenta en frecuencia según la edad (62,63). También se ha informado mayor prevalencia de Hp en adultos en relación a niños (64,65), y es mayor la prevalencia de Hp en niños pobres que en ricos (64).

La mayoría de los investigadores sugieren que Hp juega un papel patogénico en la gastritis crónica inespecífica (tipo B). También hay sólida evidencia de que Hp se asocia a la recurrencia de úlcera duodenal crónica. Por el momento se acepta que la gastritis crónica tipo B carece de un cuadro clínico específico y no ocasiona secuelas a largo plazo, su presencia no es suficiente razón para administrar tratamiento. Parece adecuado tratar con antimicrobianos a aquellos pacientes ulcerosos duodenales con Hp cuando son resistentes al tratamiento médico habitual o han presentado recurrencias (73).

Los regímenes de tratamiento para el Hp más eficaces incluyen subcitrate de bismuto; la dosis ideal no se ha definido, pero se recomiendan 2 tabletas o 30 ml (524mg) 4 veces al día media hora antes de cada comida, por 4 a 6 semanas. Además deberán asociarse uno o dos antimicrobianos más como metronidazol y/o amoxicilina (73).

CONCLUSIONES

1. Helicobacter pylori se asoció a gastritis crónica tipo B en el 80% de los casos.
2. Helicobacter pylori se asoció a úlcera péptica duodenal en el 100% de los casos, coexistiendo además gastritis crónica tipo B en todos los pacientes.
3. El método más sensible para detectar esta bacteria fue el histológico (Hematoxilina y eosina, Giemsa).
4. El endoscopista informó datos compatibles con gastritis crónica antral sólo en el 48% de los casos en que el patólogo la observó.

BIBLIOGRAFIA

1. Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;i:1273.
2. Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;i:1273-5.
3. Marshall BJ, Royce H, Annear DI, et al. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microbios Letters* 1984; 25:83-8.
4. Validation of the publication of new names and new combinations previously effectively published outside IJSB. *Int J Syst Bacteriol* 1985;35:223-5.
5. Marshall BJ, Goodwin CS. Revised nomenclature of *Campylobacter pyloridis*. *Int J Syst Bacteriol* 1987;37:68.
6. Dooley CP, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321:1562-6.
7. Steer HW. Surface morphology of the gastroduodenal mucosa in duodenal ulceration. *Gut*;25:1203-10.
8. Doenges JL. Spirochates in the gastric glands of *Macacus rhesus* and humans without definite history of related disease. *Proc Soc Exp Med Biol* 1938;38:536-38.
9. Fredburg AS, Barron LE. The presence of spirochaetes in human gastric mucosa. *Am J Dig Dis* 1940;7:443-5.
10. Palmer ED. Investigation of the gastric spirochaetes of the human? *Gastroenterology* 1954;27:218-20.
11. Steer HW. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. *J Clin Pathol* 1975;28:639-46.
12. Steer HW, Colin-Jones DG. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. *Gut* 1975; 16:590-7.
13. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;i:1311-4.

14. Rawles JW, Paull G, et al. Gastric Campylobacter-like organisms (CLO) in an U.S. Hospital Population (abstr). *Gastroenterology* 1986;k90:1599.
15. McMullen L, Walker MM, et al. Histological identification of Campylobacter using Gimenez technique in gastric antral mucosa. *J Clin Pathol* 1987;40:1-12.
16. Owen RJ, Martin SR, Borman P. Rapid urea hydrolysis by gastric campylobacter. *Lancet* 1985;i:111.
17. Waghorn DJ. Campylobacter pyloridis: a new organism to explain an old problem? *Postgrad Med J* 1987;63:533-7.
18. Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ. Campylobacter pyloridis, gastritis and peptic ulceration. *J Clin Pathol* 1986;39:353-6.
19. McNulty CAM, Wise R. Rapid diagnosis of Campylobacter associated gastritis. *Lancet* 1985;i:109.
20. Graham DY, Klein PD, et al. Rapid noninvasive diagnosis of the presence of gastric campylobacter: the 13-C urea breath test (abstr). *Gastroenterology* 1986;90:1435.
21. Goodwin CS, Blincow ED, et al. Evaluation of endoscopic techniques for isolating Campylobacter pyloridis from endoscopic biopsies of gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1985;38:1127-31.
22. Jones DM, Lesselis AM, Eldridge J. Campylobacter-like organisms on the gastric mucosa: culture, histological and serological studies. *J Clin Pathol* 1984;37:1002-6.
23. Marshall BJ, Armstrong JA, et al. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric campylobacter. *Med J Aust* 1985; 142:436-39.
24. Graham DY, Klein PD. Campylobacter pyloridis gastritis: the past, the present and speculations about the future. *Am J Gastroenterol* 1987;283-6.
25. Ramsey EJ, Carey KV, et al. Epidemic gastritis with hypochlorhydria. *Gastroenterology* 1979;76:1449-57.
26. Gledhill T, Leicester RJ, et al. Epidemic hypochlorhydria. *Br Med J* 1985;290:1383-6.
27. Blaser MJ. Gastric Campylobacter-like organisms, gastritis and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1987; 93-371-83.

28. Buck GE, Gourley WK, et al. Relation of *Campylobacter pyloridis* to gastritis and peptic ulcer. *J Infect Dis* 1986; 153:664-9.
29. Chen XG, Correa P, et al. Ultrastructure of the Gastric mucosa harboring *Campylobacter*-like Organisms. *Am J Clin Pathol* 1986;86:575-82.
30. Shoushia S, Bull TR, Parkins RA. Gastric spiral bacteria. *Lancet* 1984;ii:101.
31. Thomas JM, Poynter D, et al. Gastric spiral bacteria. *Lancet* 1984;ii:100.
32. Wyatt J, Rathbone BJ, et al. *Campylobacter pyloridis* and acid-induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. *J Pathol* 1987;151:73A.
33. Lambert JR, et al. Effect on histological gastritis following eradication of *campylobacter pyloridis* (abstr). *Gastroenterology* 1986;90:1509.
34. Howatson AG, et al. Gastritis associates with *campylobacter*-like organisms in patients with rheumatoid arthritis taking non steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pathol* 1987;151:73A.
35. Langenberg ML, et al. *Campylobacter*-like organisms in the stomach of patients and healthy individual. *Lancet* 1984; i: 1348-9.
36. Gustavson S, et al. Assessment of *Campylobacter*-like Organisms in the postoperative stomach, iatrogenic gastritis, and chronic gastroduodenal diseases: preliminary observations. *Mayo Clin Proc* 1987;72:265-8.
37. Marshall BJ, et a. Pyloric *campylobacter* serology. *Lancet* 1984;ii:281.
38. Sethi P, et al. Gastritis and gastric *campylobacter*-like organisms in endoscopically normal patients. *Postgrad Med J* 1987; 63:543-5.
39. Rathbone BJ, et al. Immune response to *Campylobacter pyloridis*. *Lancet* 1985;i:1317.
40. Rathbone BJ, et al. Systemic and local antibody response to gastric *Campylobacter pyloridis* in nonulcer dyspepsia. *Gut* 1986; 27:635-41.

41. Marshall BJ, et al. Pyloric *Campylobacter* infection and gastroduodenal disease. *Med J Aust* 1985; 142:439-44.

42. McNulty CAM, et al. Successful therapy of *Campylobacter pyloridis* gastritis. *Gastroenterology* 1986;90:1547.

43. McLean AJ, et al. Microbes, peptic ulcer, and relapse rates with different drugs. *Lancet* 1984;ii:525-6.

44. Goodwin CS, Blake P, Blincow E. The minimum inhibitory and bactericidal concentrations of antibiotics and anti-ulcer agents against *Campylobacter pyloridis*. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17:309-14.

45. Langenberg M-L, et al. The pathogenic role of *Campylobacter pyloridis* studied by attempts to eliminate these organisms. Pearson AD, Skirrow MB, Lior H, Rowe B, eds. *Campylobacter III Proceedings of the Third International Workshop on Campylobacter infections*. London: PHLs, 1985:162-3.

46. Hirschl AM, Pletschette M. Antibiotic treatment of *Campylobacter pylori* infection. In Rathbone BJ, Hewatley RV, edit. *Campylobacter pylori and gastroduodenal disease*. Blackwell Scientific Publications. Oxford, London, 1989:217-24.

47. Rauws EAJ, Tytgat GN. *Campylobacter pylori* treatment of gastritis. In Rathbone BJ, Heatley RV, edit. *Campylobacter pylori and gastroduodenal disease*. Blackwell Scientific Publications. Oxford, London, 1989:225-31.

48. Elta G. et al. Endoscopic diagnosis of gastritis: causative factors in 100 patients. *South Med J*. 1987;80:1087-1090.

49. Goldman H., Antonioli DA. Mucosal biopsy of the esophagus, stomach and proximal duodenum. *Human Pathol*. 1982;13: 423-48.

50. Graham DY. Peptic diseases of the stomach and duodenum. In Sivak MV (editor). *Gastroenterologic endoscopy*. WB Saunders Co. Philadelphia, USA 1987:431-53.

51. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud. Secretaría de Salud.

52. World Medical Association: Declaration of Helsinki: Recommendation guide and dotors in clinical research. *World Med J*. 1964;11:281.

53. Dooley CP. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histological gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med*. 1989;321:1562-6.

54. MarshallBJ. et al. Pyloric campylobacter infection and gastroduodenal disease. *Med J Austr.* 1985;142:439-44).
55. Price AB. et al. Campylobacter pyloridis in peptic ulcer disease: microbiology, pathology, and scanning electron microscopy. *Gut* 1985;26:1183-8.
56. Pettross H. et al. Campylobacter pyloridis (CP): relationship to peptic disease, gastric inflammation and other conditions. *Gastroenterology* 1986;90:1585 (abstr).
57. Taylor DE. et al. Isolation and characterization of Campylobacter pyloridis from gastric biopsies. *Am J Clin Pathol* 1987;87:49-54.
58. Hornick RB. Peptic ulcer disease: a bacterial infection? *N Engl J Med.* 1987;316:1598-600.
59. Drumm B. et al. Association of Campylobacter pylori on the gastric mucosa with antral gastritis in children. *N Engl J Med.* 1987;316:1557-61.
60. Frommer DJ. Acute presentation of Campylobacter pylori gastritis. *Am J Gastroent.* 1988;83:1168-71.
61. Rathbone B. et al. Systemic and local antibody responses to gastric Campylobacter pyloridis in non-ulcer dyspepsia. *Gut* 1986;27:642-7.
62. Siuraca M. et al. Prevalence of gastritis in a rural population: bioptic study of subjects selected at random. *Scan J Gastroent.* 1968;3:211-23.
63. Villako K. et al. Prevalence of antral and fundic gastritis in a randomly selected group of an estonian rural population. *Scand J Gastroenterol.* 1976;11:817-22.
64. Klein PD. et al. High prevalence of Campylobacter pylori (CP) infection in poor and rich peruvian children determined by 13-C urea breath test. *Gastroenterology* 1989;96:A142 (abstr).
65. Gutierrez D. et al. Campylobacter pylori in chronic environmental gastritis and duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 1988;94:A163 (abstr).
66. Rokkas T, et al. Campylobacter pylori and non-ulcer dyspepsia. *Am J Gastroent.* 1987;82:1149-52.

67. Tytgat GNJ, et al. Campylobacter-like organisms in the human stomach. *Gastroenterology* 1986;88:1620 (abstr).
68. James AH. Gastric epithelium in the duodenum. *Gut* 1964; 5:285-94.
69. Marshall BJ, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988;II:1437-42.
70. Lambert JR, et al. *Campylobacter pyloridis* in diseases of the human upper gastrointestinal tract (abstr). *Aust N Z J Med*. 1986;16:615.
71. Tytgat GNJ. Bismuth is better. *Scand J Gastroenterol. Suppl* 1988;155:16-7.
72. Lane MR, Lee SP. Recurrence of duodenal ulcer after medical treatment. *Lancet* 1988;I:1147-9.
73. Olmand JE, Talley NJ. *Helicobacter pylori*: controversies and an approach to management. *Mayo Clin Proc* 1990;65:414-26.
74. Goodwin CS, et al. Unusual cellular fatty acids and distinctive ultrastructure in new spiral bacterium (*Campylobacter pyloridis*) from the human gastric mucosa. *J Med Microbiol* 1985; 19:257-67.
75. Lambert MA, et al. Differentiation of *Campylobacter* and *Campylobacter*-like organism by cellular acid composition. *J Clin Microbiol* 1987; 25:706-13.
76. Stadler AL. *Campylobacter pylori* est-il responsable de la maladie ulcéreuse? *Gastroenterol Clin Biol*. 1989;13:1-7.

