

Campylobacter pylori en úlcera duodenal, gastritis crónica y dispepsia no ulcerosa

Fernando Sierra, Oscar Gutiérrez, María Claudia Gómez, Hernán Camargo, Benito Serrano, William Otero

El *Campylobacter pylori* (Cp) es una bacteria recientemente descrita y que ha sido relacionada con la etiología de la úlcera duodenal (UD), de la gastritis crónica (GC) y de la dispepsia no ulcerosa (DNU). Los tratamientos antiulcerosos que además erradican la bacteria, parecen tener una menor frecuencia de recaídas de la enfermedad ulcerosa. El objetivo de este trabajo fue determinar la presencia del Cp en la mucosa gástrica de acuerdo con el aspecto histológico en diferentes condiciones clínicas. Se estudiaron 94 pacientes distribuidos en tres grupos: 30 asintomáticos (A), 34 con DNU y 30 con UD. Cuando se agruparon todas las biopsias de acuerdo con su aspecto histológico, la demostración del Cp fue: normal 39%, gastritis superficial 71%, gastritis crónica intersticial 83% y gastritis atrófica 86%. En el duodeno, el *Campylobacter* se encontró únicamente en dos casos asintomáticos y en cuatro con UD. El presente trabajo confirma que la GC en nuestro medio se observa con frecuencia no sólo en DNU y en UD sino también en asintomáticos. El Cp se encontró en la mayoría de los casos de gastritis y también en algunos con histología normal.

INTRODUCCION

Después de la demostración en 1983 por Warren (1) y Marshall (2) de microorganismos fla-

gelados y espiralados en la mucosa gástrica, se ha observado un interés creciente en todo el mundo sobre su significado.

Previamente se realizaron descripciones aisladas en 1906, por Bobtcher y Kreeknitz, al identificar organismos espirales en casos de carcinomas gástricos más definidos por Doenges en 1934 e identificados en estudios de ultraestructura por Steer en 1975 (3,4).

El *Campylobacter pylori* (Cp) ha sido aislado en todo el mundo y se encuentra con más frecuencia en poblaciones de países en desarrollo. En el Perú, 70% de los individuos mayores de 20 años tienen gastritis asociada a Cp independientemente del nivel socioeconómico (5). En los países desarrollados, estos resultados pueden variar, informándose 20% de prevalencia de Cp en adultos jóvenes y de 80% en pacientes mayores de 70 años (6). Aproximadamente 50% de la población mayor de 50 años en Europa, Estados Unidos y Australia tiene evidencia serológica de exposición al Cp (7, 8), lo cual haría de la infección crónica por Cp, la más frecuente del ser humano.

El Cp se ha relacionado con el desarrollo de gastritis crónica (GC) y úlcera duodenal UD (9) pero su participación definitiva en la génesis de estas entidades no se ha determinado claramente.

Nos proponemos en este trabajo determinar la frecuencia de colonización por Cp de la mucosa gástrica y duodenal en un grupo de personas asintomáticas y en pacientes con GC o con UD.

MATERIAL Y METODOS

Este estudio se llevó a cabo prospectivamente en la Unidad de Gastroenterología del Hospital San Juan de Dios de Bogotá.

Dr. Fernando Sierra Arango, Residente 4o. año; Dr. Oscar Gutiérrez Ceballos, Profesor Asistente; Dr. William Otero Regino, Gastroenterólogo, Unidad de Gastroenterología; Dr. Hernán Camargo Plata, Profesor Asistente; Dr. Benito Serrano, Instructor Asociado, Departamento de Patología, Universidad Nacional; Lic. María Claudia Gómez, Bacterióloga, Laboratorio Central, Hospital San Juan de Dios, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Sierra.

Pacientes. Se incluyeron 94 pacientes: 34 con UD (Grupo A), 30 con DNU (Grupo B) y 30 individuos asintomáticos desde el punto de vista digestivo, que constituyeron el grupo control (Grupo C). A todos se les diligenció un formulario donde se consignó la edad, sexo, procedencia, síntoma principal, consumo de cigarrillo y consumo de sustancias tradicionalmente consideradas lesivas para la mucosa gástrica (antiinflamatorios no esteroideos, alcohol, etc.).

Endoscopia. Se realizó con un panendoscopio Olympus XQ 10 sin utilizar sedación ni anestesia local. El endoscopio y la pinza de biopsia fueron desinfectados con glutaraldehído al 2%, después de cada procedimiento.

A todos los pacientes se les tomaron tres biopsias del cuerpo (pared anterior, pared posterior y curvatura mayor), cuatro biopsias a nivel antral aproximadamente a dos centímetros del píloro (curvatura mayor, menor, paredes posterior y anterior) y dos del bulbo duodenal (hemicírculo anterior y hemicírculo posterior).

Histología. Las biopsias fueron fijadas en formol tamponado y embebidas en parafina, seccionadas, teñidas con hematoxilina - eosina y PAS y examinadas con microscopio de luz. El patólogo leyó las biopsias sin conocer a qué grupo de pacientes pertenecían. Los hallazgos patológicos fueron evaluados teniendo en cuenta el tipo y grado de inflamación, la presencia de atrofia, metaplasia intestinal o displasia, utilizando la clasificación Whitehead (10).

Microbiología. Con un fragmento de las biopsias se practicó frotis y coloración de Gram. Otro fragmento de las biopsias fue procesado inmediatamente o manteniéndolo a 4°C por un período máximo de dos horas, y luego sembrado en agar sangre y medio selectivo. Las muestras fueron incubadas microaerofílicamente a 37°C durante seis días. El Cp fue identificado por colonias oxidasa y ureasa positivas.

Análisis. Un espécimen se consideró positivo para Cp si el microorganismo fue identificado por cultivo y/o coloración de Gram de muestras frescas.

El análisis estadístico se basó en el estudio de

correlación lineal r entre los diferentes parámetros y en la prueba t de Student entre los diferentes grupos.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se relacionan los hallazgos histológicos del cuerpo y antro con el porcentaje de positividad o aislamiento del Cp. Cuando se agrupan todas las biopsias de acuerdo con sus aspectos histológicos, la observación del Cp fue: normal 39%; gastritis superficial 71%; gastritis crónica intersticial 83% y Gastritis crónica atrófica 86%.

El microorganismo se encontró en el duodeno

Tabla 1. Frecuencia de CP en los diferentes grupos estudiados

Grupo	Sitio Bx	Normal	%Cp+	Gastritis	%Cp+
AUD n = 30	Cuerpo	8	37	22	77
	Antro	0	-	30	77
B DNU n = 34	Cuerpo	3	33	31	77
	Antro	1	100	33	79
C n = 30	Cuerpo	8	37	22	66
	Antro	3	33	27	89

solamente en dos individuos asintomáticos (6.6%) y en cuatro con úlcera duodenal (13.2%).

Con respecto a los hallazgos histopatológicos encontrados en los tres grupos estudiados (Tabla 2), es importante anotar que tanto en el cuerpo como en el antro la alteración más frecuentemente encontrada fue la gastritis intersticial y en el grupo control encontramos que sólo 3% tenía histología

Tabla 2. Hallazgos histológicos

	C n = 30	DNU n = 34	UD n = 30
Cuerpo normal	8	3	8
Gastritis superficial	12	9	13
Gastritis intersticial	10	21	9
Gastritis atrófica	0	1	0
Antro normal	3	1	0
Gastritis superficial	12	2	4
Gastritis intersticial	12	24	23
Gastritis atrófica	3	7	3

Tabla 3. Demostración del CP en biopsias Cuerpo y Antro (Gram)

Grado de Infestación	C N =30		DNU N = 34		UD N =30		Total de pacientes N= 94	
	Cuerpo	Antro	Cuerpo	Antro	Cuerpo	Antro	Cuerpo	Antro
0	10	5	9	7	10	7	29	19
1	11	11	8	8	14	8	33	27
2	6	10	13	11	6	10	25	31
3	2	2	3	4	0	5	5	11
4	1	2	1	4	0	0	2	6

0 = Negativo; 1 = Difícilmente observable; 2 = Frecuente y fácilmente demostrable; 3 = Muy frecuente; 4 = Presente en la mayoría de los campos.

normal en el antro e incluso un porcentaje igual tuvo gastritis severa (atrófica), lo cual destaca la prevalencia de esta patología en nuestro medio. De los pacientes con UD, 76% mostraron gastritis superficial en el antro, asociación similar a la informada en la literatura (11), es decir, un grado bajo de atrofía.

En la Tabla 3 se describen los hallazgos de demostración del Cp con la coloración de Gram. En el grupo control el Cp fue más frecuente en el antro que en el cuerpo y así mismo se encontró que la gastritis fue más severa y frecuente en esta misma localización. En los pacientes con DNU y UD, la frecuencia de aislamiento del Cp fue similar a la del grupo control.

Cuando se analizó el total de los pacientes se confirmó que la gastritis fue severa en el antro y el grado de observación de Cp no tuvo correlación con ella (Tabla 4).

Es de anotar que en la actualidad se considera que en la práctica la base para la demostración de Cp es la prueba de ureasa y el análisis histológico

Tabla 4. Sumatoria de hallazgos

Cuerpo	Histología	19
	Gastritis superficial	34
	Gastritis intersticial	40
	Gastritis atrófica	1
Antro	Normal	4
	Gastritis superficial	18
	Gastritis intersticial	59
	Gastritis atrófica	13

(12), si bien la confirmación se hace a través del cultivo. En el presente trabajo utilizamos una técnica sencilla como es el extendido y la coloración de Gram a partir de la biopsia, porque se trataba del primer trabajo realizado en nuestra Unidad. Aunque obtuvimos cultivos positivos en 15%, este valor es inferior al descrito en la literatura y se explica en parte por las dificultades técnicas del procedimiento, que lo hacen poco práctico.

FRECUENCIA DEL *CAMPYLOBACTER PYLORI* EN CASOS DE ULCERA DUODENAL, GASTRITIS CRÓNICA Y EN ASINTOMÁTICOS

1. Epidemiología. El *Campylobacter pylori* (Cp) ha sido aislado en todo el mundo y se encuentra más frecuentemente en poblaciones de países en desarrollo. En Perú 70% de la población mayor de 20 años tiene gastritis asociada a Cp, sin importar el nivel socioeconómico (5). En nuestro medio hemos encontrado el Cp en alrededor de 80% de pacientes con dispepsia no ulcerosa y gastritis crónica y globalmente en 80% de los individuos mayores de 30 años. En países desarrollados estos resultados pueden variar, informándose 20% de prevalencia de Cp en adultos jóvenes y 80% en pacientes de más de 70 años (6).

Estos hallazgos indican que la vía oral-fecal puede ser importante para la transmisión del Cp, sugerido por su prevalencia en instituciones para pacientes con retardo mental (13) y en el personal que labora en salas de endoscopia (14). Sin embargo, la fuente y los mecanismos exactos de transmisión son desconocidos. Los organismos espira-

les son frecuentes en la boca y el tracto intestinal bajo de todos los mamíferos, pero el Cp no ha sido posible aislarlo de la bilis, saliva, mucosa, gingival, colon, líquido yeyunal, vagina, uretra (3). Aproximadamente 50% de la población de más de 50 años en Europa, Estados Unidos y Australia tienen evidencia serológica de exposición al Cp (7, 8). Lo anterior haría de esta bacteria la infección crónica más frecuente en el ser humano. La demostración del Cp aumenta hacia las edades medias en forma paralela con el incremento de la gastritis "inespecífica" encontrada en la población general (8). En pacientes remitidos para endoscopia la colonización de la mucosa gástrica por el Cp se observa en 80% a 100% de la gastritis asociada a la úlcera duodenal, 70 a 80% de pacientes con úlcera gástrica y en 50 a 80% de casos de dispepsia no ulcerosa (3, 10, 15-18). El Cp también ha sido demostrado en sujetos asintomáticos en 20 a 30% (17, 18), aunque en la mayoría de éstos existía algún grado de gastritis; en nuestros países, en donde la prevalencia de gastritis crónica es alta, dichos valores son aún mayores, del orden de 70 a 80% según los hallazgos del presente estudio sin importar el nivel socioeconómico. La infección por Cp no es frecuente en la población pediátrica de los países industrializados, encontrándose evidencia de exposición en menos de 5% en niños (7), aunque se considere que puede ser causa de dolor abdominal recurrente (19). No se ha encontrado una relación epidemiológica entre la infección por Cp y viajes recientes, animales domésticos, dieta, higiene dental, tratamientos con medicamentos o síntomas digestivos (20), habiendo en cambio sido observado con más frecuencia entre la población rural que la urbana (16).

2. Patogenia. Distribución del *Campylobacter pylori*. El Cp se distribuye en forma de parches en el moco gástrico y profundamente en las foveas gástricas, siendo un blanco preferido las células secretoras de moco. Se encuentra por consiguiente sólo asociación con células epiteliales gástricas y no compromete áreas de metaplasia intestinal en el estómago (21). Ha sido igualmente observado en el esófago distal (22), en casos de esófago de

Barret (23) y en mucosa gástrica heterotópica en el recto (24).

PAPEL DEL *CAMPYLOBACTER PYLORI* EN LA PATOGENESIS DE LAS ENFERMEDADES GASTRODUODENALES

Gastritis. El Cp es una bacteria sensible al ácido, extremadamente móvil en soluciones viscosas (25) y parece estar particularmente adaptado al medio encontrado en la superficie del epitelio gástrico y en la capa de moco que la recubre. En efecto, esta zona tiene un pH casi neutro, contrario a lo que sucede con la luz gástrica. De gran importancia es además la marcada actividad ureasa de la bacteria con producción de amonio que le confiere protección adicional al tamponar ácido (26). La localización en el epitelio gástrico se hace cerca de las uniones intercelulares, atribuyéndose como causa la presencia allí de metabolitos preferidos o de factores de crecimiento, como la urea y la hemina (25). Los estudios de ultraestructura de las células en las áreas de colonización por el Cp muestran depleción de moco y abundantes fagolisosomas (27), mostrando un patrón similar a la acción de la *E. coli* y el *Cryptosporidium* con adherencia a la mucosa, depleción de microvellosidades, ruptura de los microfilamentos del citoesqueleto de sostén y la formación de pedestales de adherencia (21). La acción deletérea del Cp podría además ser causada por su actividad proteolítica y lipolítica (28), por su capacidad de ruptura del moco por el amonio (29, 30) aunado al aumento significativo de ácidos biliares no amidados y de lisolecitina en el jugo gástrico cuando el Cp se encuentra presente (31) y a los cambios en las glicoproteínas intracelulares de las células mucosas de la superficie (32). Se considera que todas estas modificaciones hacen más vulnerables a la célula epitelial a la digestión ácido-péptica y al desarrollo de una ulceración (25). La implicación de esta hipótesis es considerar la gastritis como precededora de la enfermedad ulcerosa.

Que la gastritis se encuentra de algún modo relacionada con la presencia del Cp lo sugiere el hecho que la misma haya sido inducida en voluntarios sanos, llenando los postulados de Koch (33,

34). Se ha demostrado la producción total en la mucosa gástrica de anticuerpos contra el Cp (25). En un estudio de casos de gastritis activa el *Campylobacter* se observó recubierto por IgA en el 100% de casos (método PAP) y en el 60% de aquellos sin infiltrado de neutrófilos; en contraste, los que fueron positivos para IgG e IgM lo fueron en el 80% de biopsias con infiltración activa y en sólo el 24% de las inactivas. Se sabe que la IgA es el anticuerpo principal de las secreciones mucosas; actúa, al menos en parte, inhibiendo la adhesión bacteriana y no parece mediar la fagocitosis por los neutrófilos, mientras que la IgG y M incluyen la opsonización. A diferencia de la IgA y M, la IgG no es transportada por el componente secretorio de las células epiteliales, pero alcanza la superficie con el exudado inflamatorio. La presencia de IgA envolviendo el Cp con o sin actividad neutrófila y la asociación significativa entre organismos IgM e IgG con infiltrado celular de este tipo sugiere por consiguiente que el Cp es un factor causal de la actividad de la gastritis crónica (25).

Otros cambios reconocidos que se producen en la inflamación crónica de la mucosa gástrica, como aumento de la secreción de lisosima y de lactoferrina y en el transporte de anticuerpos secretorios por el epitelio, son también apropiados para considerar un factor bacteriano en la patogénesis de la gastritis crónica (6, 35).

Se ha descrito una gastritis epidémica con aclorhidria y relacionada con la presencia de Cp en voluntarios a quienes se les estudiaba la secreción gástrica (36), lo cual se podría atribuir a su marcada actividad ureasa, con formación de amonio y bicarbonato. La mayor frecuencia de estas formas de aclorhidria en personas jóvenes indicaría que puede existir una inmunidad relacionada con la edad (3). Algunos autores opinan que la gastritis asociada al *Campylobacter* se produce después del aumento del pH intragástrico asociado a tratamientos con cimetidina. Sin embargo, muchos pacientes con úlcera péptica tienen una gran producción de ácido y simultáneamente son portadores de una gastritis asociada al Cp (21). Un hallazgo curioso es el de pacientes con úlcera péptica y sometidos a cirugía gástrica, cuya gastritis

cambia de positivo para el Cp a negativa, con el posible cambio de una gastritis asociada a *Campylobacter* a otra por reflujo enterogástrico (37). Llama la atención esta observación dada la presencia de un pH alcalino "favorecedor" al producirse reflujo de las secreciones bilio-pancreáticas al estómago y que requiere confirmación.

Úlcera duodenal (UD). El Cp ha emergido como un factor importante en la patogénesis de la duodenitis y la UD. Este organismo ha sido encontrado en prácticamente todos los estómagos de pacientes con UD, exceptuando aquellos con úlceras originadas por analgésicos y otras drogas. Por el contrario, la UD se encuentra aparentemente ausente entre los aborígenes australianos que viven en zonas desérticas y este grupo tiene títulos bajos de anticuerpos contra Cp (38). Parecería lógico pensar que el *Campylobacter*, si está relacionado con la etiología de la UD, crezca en un duodeno ulcerado. Sin embargo, el Cp es una bacteria "fastidiosa" que se encuentra sólo en las células epiteliales mucosas intactas, aunque generalmente lesionadas (21).

El concepto actual indica que el factor que relacionaría al Cp con la UD es la presencia de metaplasia gástrica en el duodeno (39). Aquella es muy frecuente en este tipo de pacientes y estaría relacionada con la hipersecreción gástrica de ácido, asociada a veces a la hipermotilidad que presenta y que conduciría a la disminución del pH duodenal.

Se ha observado que la mayoría de la UD se produce en el sitio de metaplasia gástrica y ésta podría ser el origen de la úlcera en sí (40).

El Cp se diseminaría desde el antro e infectaría fácilmente estas zonas, alterando el moco e induciendo lesiones similares a las observadas en el epitelio gástrico. Las áreas de duodenitis inducidas podrían ulcerarse por acción del ácido y la pepsina. En casos de hipoclorhidria, la metaplasia gástrica debe ser rara y la gastritis por *Campylobacter pylori* no debería conducir a la UD (39).

Nosotros hemos encontrado el Cp en el estómago en un 77% de los casos de úlcera duodenal. Un esquema hipotético de la relación causal del Cp

con el desarrollo de úlcera duodenal fue sugerido recientemente. En el mismo se interrelacionan factores genéticos (hipersecreción de ácido, etc.) con otros ambientales (cigarrillo, Cp y otros) (39).

Úlcera gástrica. El Cp probablemente tiene un papel importante en la génesis de la úlcera gástrica crónica ya que, como vimos anteriormente, este microorganismo se relaciona en más del 80% con la gastritis y esta lesión precede al desarrollo de úlcera gástrica (12). Típicamente esta última se encuentra en el límite de la gastritis crónica o cerca del borde con la mucosa normal. Sin embargo, no todas las úlceras gástricas se asocian con gastritis; se estima que del 75% a 80% de éstas se relacionan con el Cp y con la gastritis crónica (12, 41). El empleo de antiinflamatorios no esteroides explica una gran proporción de las mismas no asociadas con gastritis (41).

DIAGNOSTICO

Las manifestaciones clínicas de la infección por Cp son inespecíficas y son similares a las de un síndrome ulceroso, como se ha descrito en casos de voluntarios sanos que ingirieron un cultivo de la bacteria (33, 34). El diagnóstico de la infección por *Campylobacter* puede hacerse de diferentes maneras:

Estudios microbiológicos. El cultivo de las biopsias se considera como el mejor método para el diagnóstico del Cp, pero sin embargo, es el más difícil pues requiere medio selectivo, condiciones microaerofílicas y un período de incubación de 4-6 días. El Cp puede ser identificado por ser un bacilo de Gram negativo, en forma de curva o S, flagelado, móvil, ureasa, catalasa y oxidasa positivo (20, 21). Un extendido del moco para coloración del Gram puede utilizarse con éxito moderado pues el Cp se encuentra en y por debajo del moco gástrico (Figura 1).

Diagnóstico histológico. Se hace con relativa facilidad por un patólogo experimentado. La coloración de hematoxilina-eosina generalmente es suficiente cuando existe una cantidad importante de bacterias (42); en el caso contrario, se pueden

emplear coloraciones especiales, como la de Giménez, Giemsa o la de Warthin-Starry (43).

Prueba de ureasa. Es el método más sencillo para identificar el Cp, aprovechando su gran producción. Esta puede ser evaluada directamente a partir de biopsias gástricas, jugo o moco gástrico. Tres tipos de pruebas se emplean frecuentemente: una suspensión de caldo de urea de Christensen, una mezcla comercial que contiene urea y rojo de fenol como indicador de pH. Las muestras se colocan en la solución y al generarse amonio por la hidrólisis de urea, la solución aumenta de pH y vira a color rosado. La prueba detecta 60 a 90% de pacientes positivos al Cp en 24 horas, la velocidad de reacción se acelerará con las infestaciones masivas (44).

El CLO test, en el cual la urea y el indicador de pH se han incorporado a un gel, el cual se calienta

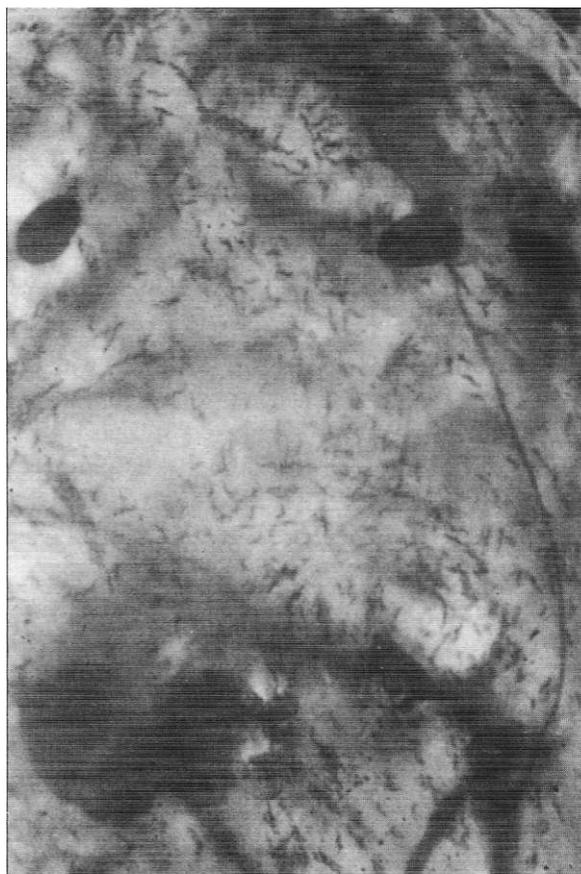


Figura 1. *Campylobacter pylori* coloración de Gram.

a 30°C al introducir la biopsia. La sensibilidad de la prueba no depende del número de bacterias presentes, pero aprovecha la mayor ureasa a esta temperatura. Más de 80% de pacientes con cultivo para Cp pueden ser identificados antes de 3 horas con el CLO test. Una prueba de ureasa positiva es casi específica de 100% de colonización por *Campylobacter pylori* (26,43).

Prueba rápida de ureasa. En ésta se emplea del mismo principio con una solución de urea de 10% y rojo fenol. Los cambios de color de la solución en caso de la positividad se observan generalmente antes de 5 minutos (45).

Otras pruebas. Que no requieren muestras endoscópicas son la medición de urea en el jugo gástrico (46) y la prueba de la respiración empleando urea marcada con C13. Se basa en el metabolismo de la urea a bióxido de carbono y amonio; es un método no invasivo, sensible y específico (casi de 100% para ambos) pero no es fácil de realizar (47).

Serología. Un sistema ELISA que utiliza un antígeno de la superficie celular del Cp se ha establecido y detecta anticuerpos Ig G e IgA contra el *Campylobacter*. La concentración de anticuerpos está relacionada con el diagnóstico histológico y la colonización por organismos similares al Cp (48). Sin embargo, en la infección aguda los títulos de anticuerpos pueden no ser demostrados durante varias semanas y los valores de los mismos persisten por años y no desaparecen con la erradicación de la infección; las personas asintomáticas con más de 50 años con frecuencia son positivos para los anticuerpos (49). Las pruebas serológicas en este grupo de edad serían por consiguiente de más utilidad para estudios epidemiológicos que diagnósticos.

Un resumen de los métodos diagnósticos de la infección por *Campylobacter pylori* es el siguiente: historia clínica; frotis de biopsias (Gram); cultivo de moco o biopsias; identificación histológica: rutina, microscopía de contraste de fase, inmunofluorescencia y hematoxilina-eosina; actividad de ureasa: CLO test y prueba rápida de ureasa; concentración de amonio y urea (jugo gástrico); urea C13 (respiración); hallazgos serológicos

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DEL TRACTO DIGESTIVO ALTO POR EL *CAMPYLOBACTER PYLORI*

El Cp es sensible a una variedad de antibióticos, incluyendo penicilinas, eritromicina, cefalosporina, tetraciclinas, metronidazol, furoxonas, nitrofurantoinas y quinolonas y resistente al ácido nalidíxico, sulfonamidas y vancomicina (20, 50-52). El crecimiento del organismo no se afecta por los medicamentos empleados para la cicatrización de la úlcera como la cimetidina, ranitidina y sucralfate; sin embargo, el crecimiento es inhibido por el subsalicilato de bismuto. En un estudio de 233 pacientes tratados al azar con cimetidina, sucralfate, bismuto, amoxicilina o una combinación de los dos últimos se encontró que en aquellos tratados con cimetidina y sucralfate el cultivo para Cp continuaba positivo y que la gastritis no se modificaba; en contraste en 45% de los pacientes tratados con bismuto, los cultivos fueron negativos y la gastritis mejoró. Se encontró desaparición del Cp en 68% y 90%, respectivamente, de los tratados con amoxicilina sola o asociada al bismuto. Sin embargo, la recolonización y la recurrencia de la gastritis fue observada en 60% al mes, rara vez tuvieron reaparición del Cp durante más de un año de seguimiento (53). Resultados similares se observan con el empleo de las diferentes sustancias activas contra el Cp en casos de gastritis (54-56). Los mejores resultados parecen obtenerse con la asociación de varias sustancias, pues si bien la desaparición del Cp al final de los tratamientos es común, las recidivas son muy frecuentes y la verdadera erradicación un reto terapéutico. La mayoría de los esquemas tienen como producto base las sales de bismuto, las cuales han demostrado ser las más activas y que generalmente se asocian a amoxicilina y metronidazol para obtener mejores resultados (57). El tratamiento más activo descrito es la asociación de bismuto, metronidazol y tetraciclina, administrados durante 4 semanas con un porcentaje de erradicación del 94% a los 18 meses (58).

El bismuto se deposita de preferencia en los cráteres de las úlceras en comparación con la mucosa subyacente y forma un complejo con las

proteínas de la base de la úlcera, creando una capa protectora contra la digestión por el jugo gástrico (59). El bismuto además se combina con el moco para producir un retardo marcado del movimiento de iones hidrógenos y puede originar la producción de prostaglandinas por la mucosa gástrica (efecto citoprotector); el bismuto también tiene propiedades antipepsina y de unirse a ácidos biliares (60) y puede inhibir la degradación péptica del EGF (61), factores todos éstos que actuarían favorablemente en la cicatrización de la úlcera péptica. El tratamiento con bismuto parece ofrecer hasta el momento la menor frecuencia de recidivas de la úlcera, lo cual se debería además a su acción directa sobre el Cp. Al administrar bismuto, 2 horas después la ubicación de la bacteria cambia de debajo de la capa de moco al interior de ésta, sugiriendo una pérdida de la adherencia al epitelio; se produce también vacuolización variable en el interior del Cp con fragmentación de las paredes celulares. El mecanismo de acción del bismuto podría incluir un efecto bactericida con la inactivación de enzimas bacterianas (59).

Los numerosos estudios realizados indican que el tratamiento dirigido a erradicar el Cp mejora los criterios histológicos de la gastritis, particularmente su componente de actividad, disminuyendo los síntomas, promueve la cicatrización de la úlcera péptica y disminuye el porcentaje de recidivas (3, 4, 21, 59, 62). Ningún efecto importante sobre el Cp ha sido informado con los bloqueadores H₂, pirenzepina o sucralfate y sólo un estudio reciente no confirmado indica que los antiácidos serían los únicos que disminuyen la colonización por esta bacteria (63).

En conclusión, como el régimen terapéutico ideal para el Cp no ha sido aún evaluado críticamente, es prematuro recomendar el tratamiento antibiótico como una forma primaria de terapia para la úlcera péptica (64). Como se mencionó, una de las dificultades en el tratamiento del Cp ha sido la incapacidad para la erradicación del mismo. Los síntomas de la gastritis con frecuencia reaparecen a las semanas de terminado el tratamiento. Los análisis de DNA del Cp aislado de pacientes indica que se trata de una recurrencia

debido a la reaparición de la cepa original y no una reinfección (65). La erradicación del *Campylobacter pylori* puede entonces requerir cursos prolongados y/o repetidos de tratamiento de antibióticos múltiples. A pesar de ello es innegable que el descubrimiento del *Campylobacter pylori* y el hallazgo de su posible relación con la enfermedad ulcero-péptica ha revolucionado el enfoque terapéutico de este tipo de problemas y será motivo de numerosas investigaciones a nivel mundial.

ADDENDUM

Inicialmente las bacterias Gram negativas espiraladas o helicoidales aisladas del estómago humano se denominaron *Campylobacter piloridis* ya que por estudios de microscopía de luz y por el contenido de citosina y guanina de su DNA, estos gérmenes microaerofílicos semejaban los *Campylobacter*; esta denominación fue incorrecta gramaticalmente y el nombre de la bacteria fue posteriormente cambiado por *Campylobacter pylori*. Sin embargo, la estructura del *Campylobacter pylori* y su composición de ácidos grasos así como también sus RNA ribosomales claramente demuestran que no pertenece al género *Campylobacter*, de esta manera se requirió de un nuevo nombre del género y así en el *International Journal of Systematic Bacteriology* se le dio el nuevo nombre de *Helicobacter pylori*. El nombre del género refleja las dos apariencias morfológicas del microorganismo: Helicoide *in vivo* y similar a un bacilo *in vitro* (bacter). *Lancet* 1989; 11:1019-1020.

SUMMARY

Campylobacter pylori (Cp) is a bacteria recently described, that has been associated with the etiology of Duodenal Ulcer (DU), Chronic Gastritis (CG) and Non-ulcerous Dispepsia (NUD). Anti-ulcer treatments that eliminate the bacteria seem to have a lower incidence of recurrence. In this study, 94 patients were evaluated for the presence of Cp in their gastric mucosa. It was found that Cp was present in 39% of patients with normal mucosa, 83% with chronic interstitial gastritis, and 86% with atrophic gastritis. Cp was found in the duodenum in only two asymptomatic cases and in

four patients with DU. These findings confirm that Cp is frequently found in patients with NUD, DU and in non-symptomatic cases.

REFERENCIAS

1. **Warren JR.** Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1:1273.
2. **Marshall B.** Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1:1275.
3. **Blaser M.J.** Gastric Campylobacter - like organisms, gastritis and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1987; **83**:371-383.
4. **Booley CP, Cohen H.** The clinical significance of Campylobacter pylori. *Ann Int Med* 1988; **108**:70-79.
5. **Ramirez, Ramos A, Gilman RH, Recavarren S, et al.** Campylobacter pyloridis in a developing country. *Gastroenterology* 1987; **92**:A1588.
6. **Wyatt J.** Campylobacter pyloridis gastritis. *Infection in focus* 1987; 1:6-7.
7. **Graham DY, Klein PD, Opekum AR, et al.** Epidemiology of Campylobacter pyloridis infection. *Gastroenterology* 1987; **92**:1411.
8. **Marshall BJ, McGeachie DB, Rogers PA, et al.** Pylori Campylobacter infection in gastroduodenal disease. *Med J Aust* 1985; **142**:439-444.
9. **Mekenna D, Humphreys, Dooley C, et al.** Campylobacter pylori and histological gastritis in duodenal ulcer: A controlled prospective randomized trial (abstract) *Gastroenterology* 1987; **92**:1528.
10. **Whitehead R, True love Sc. Gear MWL.** The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscope biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1972; **25**:1-11.
11. **Correa P.** Chronic Gastritis: A Clinico-Pathological classification. *Am J Gastroent* 1978; **83**:504-509.
12. **Graham DY.** Campylobacter pylori and peptic ulcer Disease. *Gastroenterology* 1989; **96**:615-25.
13. **Berkowicz J, Lee A.** Person to person transmission of Campylobacter pylori. *Lancet* 1987; **2**:680-681.
14. **Rawles JW, Harris ML, Paull G, et al.** Antibody to Campylobacter pyloridis in endoscopy personnel, patients and controls. *Gastroenterology* 1987; **92**:A1589.
15. **McMullen L, Walker MM, Bain LA, Rarim QW, Baron JH.** Histological identification of Campylobacter by the Giménez technique in gastric antral mucosa. *J Clin Pathol* 1987; **40**:464-468.
16. **Le Bodic MJ, Barré P, Freland C, et al.** Campylobacter pylori et muqueuse gastrique: étude histologique, bactériologique et résultats préliminaires d'une enquête épidémiologique dans la région nantaise. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; **11**:543-549.
17. **Saeki S, Tomofuji Y, Kawai Y, et al.** Campylobacter pylori in gastroduodenal lesions: Its relation to ulcer stage and age. *Gastroenterology* 1988; **94**:A394.
18. **Tygart GN, Rauws EA, Langenberg ML.** L'Histoire du Campylobacter pyloridis. *Acta End* 1986; **16**:141-144.
19. **Tobia MC, Thirumoorathi SL, Fleming CH, et al.** Role of Campylobacter pylori in children with recurrent abdominal pain. *Gastroenterology* 1988; **94**:A517.
20. **Quintero GA, William JD, Wingate DL, Newell DG.** A microbiological etiology for gastritis and peptic ulceration. *World J Surg* 1988; **12**:718-722.
21. **Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ.** Campylobacter pyloridis, gastritis and peptic ulceration. *J Clin Pathol* 1986; **39**:353-365.
22. **Zimbalist EH, Dreznick EB, Gettenberg GS.** Campylobacter pylori and its relation to the developments of esophagitis. *Gastroenterology* 1988; **94**:A517.
23. **Talley R, Weintin WM, Sorensen M, et al.** Campylobacter pylori colonization of Barretts esophagus. *Gastroenterology* 1988; **94**:A454.
24. **Pambianco DJ, Dye KR, Marshall BJ, et al.** Gastritis in the rectum: Campylobacter - like organisms in heterotopic inflamed gastric mucosa. *Gastroenterology* 1988; **94**:A340.
25. **Hazell SL, Lee A, Brady L, Hennessy W.** Campylobacter pyloridis and gastritis: Association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the epithelium. *J Infect Dis* 1986; **153**:658-663.
26. **Rosenthal LE, Mobley HLT, Cortesia MJ, Smool D.** Characterization of urease from inhibitor. *Am J Gastroenterol* 1987; **92**:934.
27. **Xen XG, Correa P, Offerhaus J, et al.** Ultrastructure of the gastric mucosa harboring Campylobacter - like organisms. *An J Clin Pathol* 1986; **86**:575-582.
28. **Sarosiek J, Slomiany A, Vanlorn K, et al.** Lipolytic activity of Campylobacter pylori: effect of sofacome. *Gastroenterology* 1988.
29. **Murakani M, Yoo J, Seiki M, et al.** Destruction of the gastric mucosal barrier by ammonia in rats and dogs. *Gastroenterology* 1988; **94**:A317.
30. **Delmée M, Debongie JC, Warzee P, Mainguet P.** Une méthode or nale de prélèvement bactériologique pour l'étude du Campylobacter pylori dans l'ulcère duodénal. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; **11**:550-553.
31. **Raedesch R, Stiehl A, Waldherr R, et al.** Elevated concentrations of not amidated and Secondary bile acids and of lysolecithin in gastric juice at presence of Campylobacter pylori. *Gastroenterology* 1988; **94**:A364.
32. **Bode G, Malfertheiner P, Stanescu A, et al.** Campylobacter pylori: U1 trastructural analysis cellular carbohydrate components in infected an non-infected surface mucous cells. *Gastroenterology* 1988; **94**:A39.
33. **Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Galney RJ.** Attempt to fill Koch's postulate for pyloric Campylobacter. *Med J Aust* 1985; **142**:436-439.
34. **Morris A, Nicholson G.** Ingestion of Campylobacter pyloridis causes gastritis and raised fasting pH. *Am J Gastroenterol* 1987.
35. **Wyatt JI, Rathbone BJ, Heathley RV.** Local immune response to gastric Campylobacter in non ulcer dyspepsia. *J Clin Pathol* 1986; **39**:863-870.
36. **Ramsay EJ, Carey KV, Peterson WL, et al.** Epidemic gastritis with hypochlohydria. *Gastroenterology* 1979; **76**:1449-1457.
37. **O'connor HJ, Wyatt JI, Dixon MF, Axon ATR.** Campylobacter like organisms and reflux gastritis. *J Clin Pathol* 1986; **39**:531 - 534.
38. **Dwyer B, Nanxiong S, Kaldor J, et al.** Antibody response to Campylobacter pylori in an ethnic group lacking peptic ulceration. *Scand J infect Dis* 1988; **20**:63-68.
39. **Goodwin CS.** Duodenal ulcer, Campylobacter pylori and the "Leaking roof" concept. *Lancet* 1988; **2**:1467-1469.
40. **Carrick J, Daskalopoulos G, Hazell S, et al.** The role of Campylobacter pylori and gastric metaplasia in duodenal ulceration. *Aust N Z J Med* 1988; **18**(supl 1):191.
41. **Buck GE, Gourley WK, Lee WK, et al.** Relation of Campylobacter pyloridis to gastritis and peptic ulcer. *J Infect Dis* 1986; **153**:664-669.
42. **The gastrointestinal physiology working group.** Rapid identification of pyloric Campylobacter in Peruvians with gastritis. *Dig Dis Sci* 1986; **31**:1089-1094.
43. **Zarate JO, Santos Lucero R, Padorno O, et al.** Variantes para la demostración histológica del Campylobacter pylorico con microscopia óptica. *Acta Gastroent Lat* 1986; **16**:233-240.
44. **Hartmann D, Von Graevenitz A.** A note on name, viability and urease Test of Campylobacter pylori. *Eur J Clin Microbiol* 1986; **6**:82-83.
45. **Arvind AS.** One minute endoscopy room test for Campylobacter pylori. *Lancet* 1988; **1**:704.
46. **Marshall BJ, Lampton SR.** Urea Hydrolysis in patients with Campylobacter pyloridis infection. *Lancet* 1986; **1**:965-966.
47. **Graham DY, Klein PD, Evans DJ, et al.** Campylobacter pylori detected non invasively by the 13-C Urea breath test. *Lancet* 1987; **1**:1174-1177.
48. **Martin DP, Montgomery E, Dobek AS, et al.** Noninvasive detection of histological gastritis. *Gastroenterology* 1988; **94**(Part 2):A285.
49. **Faisal MA, Santogade PJ, Russel RM, et al.** Atrophic gastritis of the elderly. Evidence against a role for Campylobacter pylori infection. *Gas-*

- troenterology* 1988; **94**(Part 2):A121.
50. **Lambert T, Meeraud F, Gervaud G, et al.** Susceptibility of *Campylobacter pyloridis* to 20 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; **30**:510-511.
 51. **Andreassen J J, Andersen LP.** In vitro susceptibility of *Campylobacter pyloridis* to Cimetidine, sucralfate, bismuth and sixteen antibiotics. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1987; **95**:147-149.
 52. **Morgan DR, Fitzpatrick PM, David KL.** Susceptibility patterns of *Campylobacter pyloridis*. *FEMS Microbiol letters* 1987; **42**:245-248.
 53. **Rauws E AJ, Langenberg W, Houthoff HJ, et al.** *Campylobacter pyloridis*-associated chronic active antral gastritis. *Gastroenterology* 1988; **94**:33-40.
 54. **Glupczynski Y, Burette A, Labbe M, et al.** *Campylobacter pylori* associated gastritis: a double-blind placebo controlled trial with amoxicillin. *Am J Gastroenterol* 1988; **83**:365-372.
 55. **Morgan D, Kraft W, Bender M, et al.** Nitrofurans in the treatment of gastritis associated with *Campylobacter pylori*. *Gastroenterology* 1988; **95**:1178-1184.
 56. **Tytat GN, Rauws EA, Langenberg W, et al.** Longterm follow-up of *C. pylori* associated gastritis after treatment with colloidal bismuth subnitrate and/or amoxicillin. *Gastroenterology* 1988; **94**:A469.
 57. **Borseh G, Mai U, Opferkuch N.** Oral triple therapy may effectively eradicate *Campylobacter pylori* in man: two pilot studies. *Gastroenterology* 1988; **94**:A44.
 58. **Borody T, Cole P, Noonan S, et al.** Long-term *Campylobacter pylori* recurrence post-eradication. *Gastroenterology* 1988; **94**:A43.
 59. **Wagstaff A, Benfield P, Monk JP.** Colloidal bismuth subnitrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic use in peptic ulcer disease. *Drugs* 1988; **36**:132-157.
 60. **Elder JB.** Recent experimental and clinical studies on the pharmacology of colloidal bismuth subnitrate. *Scand J Gastroenterol* 1986; **122**(Suppl): 14-16.
 61. **Slomiany BL, Bilski J, Sarosiek J, et al.** Colloidal bismuth subnitrate inhibits peptic degradation of epidermal growth factor. *Gastroenterology* 1988; **94**:A431.
 62. **Marshall BJ, Warren WR, Blicow ED, et al.** Prospective doubleblind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; **2**:1453-1441.
 63. **Berstad A, Alexander B, Weberg R, et al.** Antacids reduce *Campylobacter pylori* colonization without healing the gastritis in patients with non ulcer dyspepsia and erosive prepyloric change. *Gastroenterology* 1988; **95**:619-624.
 64. **Rosenthal LE, Mobley H.** *Campylobacter pylori*: An infectious cause of peptic ulcer disease? *Contemporary Gastroent* 1988; **1**:9-13.
 65. **Langberg W, Rauws EAJ, Widjojokusumo A, et al.** Identification of *Campylobacter pyloridis* isolates by restriction endonuclease DNA analysis. *J Clin Microbiol* 1986; **24**:414-417.