

## Actualizaciones

*Helicobacter pylori*

## Crecimiento y evolución

Fernando Sierra

## INTRODUCCION

Desde el redescubrimiento del *Helicobacter pylori* por Marshall y Warren hace diez años (1) ha sido enorme el interés científico que ha despertado esta bacteria y quizás el número de publicaciones desde esa época iguala a las publicaciones sobre SIDA. El descubrimiento de la bacteria y sus implicaciones en cuanto a la generación de patología gastrointestinal ha dividido al mundo de los científicos y clínicos en tres grandes grupos que son:

a. Los que **aman** profundamente al *Helicobacter pylori* y creen que prácticamente todas las patologías digestivas donde se encuentra la bacteria son causadas por ella

b. Los que **atacan** profundamente al *Helicobacter* (quizás son los responsables del mayor avance sobre el mismo) que piensan que la bacteria sólo se encuentra como un accidente que no tiene ningún papel patogénico en las lesiones gastroduodenales y

c. Los **ortodoxos** que creemos que la presencia del *Helicobacter* puede contribuir a la aparición o perpetuación de algunas enfermedades gastrointestinales pero cuya confirmación como agente patogénico se tiene que documentar con trabajos adecuadamente controlados y prospectivos que permitan, con el idioma de la epidemiología clínica, establecer el verdadero papel patogénico de la bacteria.

Inicialmente denominado *Campylobacter pylori*, y recientemente clasificado como *Helicobacter pylori*, los expertos en microbiología

le asignaron este término por su forma de hélice *in vivo* y sus caracteres de bacteria *in vitro*, ya que encontraron que la denominación *Campylobacter* era errónea en vista del contenido de ácidos grasos de su pared y por análisis del DNA se dieron cuenta que la bacteria no pertenecía a los *Campylobacter*, por ésto se tuvo que crear una nueva familia, la de los *Helicobacter* (2).

Se estima que la infección por el *Helicobacter pylori* es la de más alta prevalencia en el mundo, ya que aproximadamente la mitad de la población mundial mayor de 50 años está colonizada por la bacteria (3). Los estudios sobre el "*Helicobacter*", su patogenicidad y sus consecuencias clínicas han permitido la evolución del concepto simplista según el cual la bacteria es una de las causas de gastritis, al concepto actual de que es un problema de salud pública y que quizás el control adecuado de la infección pueda disminuir significativamente la prevalencia de enfermedades de gran morbi-mortalidad en especial en algunos países con alta incidencia de cáncer gástrico o de úlcera péptica. Entendiendo la infección por el *Helicobacter pylori* como un problema de salud pública, las autoridades norteamericanas de la salud y especialmente la Asociación Americana de Gastroenterólogos han tomado el liderazgo al diseñar una campaña nacional de educación sobre el *Helicobacter pylori* que se denominó "The ultimate ulcer relief. A cure". Esta campaña está dirigida fundamentalmente a los médicos encargados de la asistencia primaria y a la población general con el objetivo fundamental de crear conciencia e instruir a la gente sobre el impacto del *Helicobacter pylori* en las enfermedades digestivas y de la importancia de su erradicación para favorecer el control de las mismas.

Dr. Fernando Sierra Arango: Jefe Sección de Gastroenterología. Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Sierra.

En la presente revisión haré un recuento de los principales tópicos del *Helicobacter pylori* desde el punto de vista epidemiológico y diagnóstico, así como de su papel en el cáncer gástrico y la úlcera duodenal y finalmente de su tratamiento.

La metodología utilizada para la realización de esta revisión se llevó a cabo a través de la búsqueda en la literatura por intermedio del sistema Medline y los estudios seleccionados en las referencias fueron escogidos por la calidad y la solidez de cada uno de ellos, para permitir obtener las conclusiones presentadas, con un respaldo lo suficientemente sólido desde el punto de vista metodológico y científico.

#### EPIDEMIOLOGIA

El *Helicobacter pylori* tiene una distribución universal siendo las áreas de mayor prevalencia entre el África y la China, encontrando la menor prevalencia entre los aborígenes australianos (3-5). Esta prevalencia se relaciona con la edad, el estado socioeconómico y el grupo étnico, la afección es mucho más frecuente y ocurre más temprano en los países subdesarrollados; el hacinamiento familiar es un factor de riesgo importante en la adquisición de la bacteria (4). Los seres humanos son los reservorios primarios; no existen reservorios animales, lo cual ha dificultado un poco la investigación clínica. Se estima que la transmisión se hace de persona a persona por la ruta oral-fecal (4); este concepto se fundamenta en el hecho de que la bacteria está en el jugo gástrico en más de 80% de los pacientes infectados; además se aísla con frecuencia de la placa dental, se puede cultivar de las heces y el riesgo ocupacional es mucho mayor de lo esperado en endoscopistas y gastroenterólogos.

#### FISIOPATOLOGIA

La presencia del *Helicobacter pylori* en la mucosa gastroduodenal induce perturbaciones en su estructura y función (6). La estructura de la mucosa gástrica se altera por el *Helicobacter pylori*, mostrando inflamación con presencia de múltiples citoquinas y radicales de oxígeno e incremento en el tránsito de los leucocitos a través

**Tabla 1.** Perturbaciones gastroduodenales en la estructura y función asociadas al *Helicobacter pylori*. (Modificada Ref. 6)

|                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Estructura gástrica</b> INFLAMACION Citoquinas, radicales de oxígeno, etc. Tráfico de células blancas a través de la mucosa METAPLASIA INTESINAL Destrucción células superficiales, parietales y endocrinas. </li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Función gástrica</b> Incremento gastrina Incremento ácido Hiperpepsinogenemia Disminución de somatostatina </li> </ul>                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Estructura duodenal</b> Inflamación Reduce área superficial ¿Metaplasia gástrica? </li> </ul>                                                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Función duodenal</b> Disminuye secreción bicarbonato Aumento secreción ácido Altera función motora </li> </ul>                                                                                                           |

de la misma, además puede presentarse metaplasia intestinal y destrucción de las células superficiales parietales y endocrinas (6). Estos cambios estructurales se correlacionan con alteraciones funcionales dadas por aumento de la liberación de gastrina con disminución de su degradación, incremento de la secreción de ácido y de pepsinógeno y disminución de la somatostatina (6). La estructura duodenal también muestra cambios inflamatorios con reducción del área superficial y aparición de epitelio gástrico metaplásico, elemento fundamental en la formación de la úlcera duodenal; además la función duodenal se altera y muestra disminución de la secreción de bicarbonato, incremento de la generación de ácido y alteración de la actividad motora (Tabla 1) (6). El *Helicobacter* induce alteraciones estructurales y funcionales del tracto digestivo superior de dos maneras (7):

a. La agresión de la bacteria dada fundamentalmente por su factor de adherencia, y por la producción de múltiples enzimas como la ureasa,

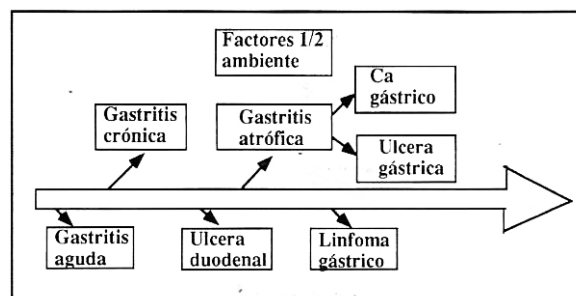
**Tabla 2.** Eventos en la infección por *Helicobacter pylori*. (Modificada Ref. 8).

|                |                                                             |
|----------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Días</b>    | Infección aguda (síntomas)<br>Gastritis alcalina            |
| <b>Semanas</b> | Gastritis antral difusa                                     |
| <b>Meses</b>   | Úlcera duodenal (algunos)                                   |
| <b>Años</b>    | Maltoma<br>Metaplasia intestinal (úlceras gástricas, otros) |
| <b>Décadas</b> | Atrofia gástrica<br>Cáncer gástrico                         |

enzimas proteolíticas, factor acetilador de plaquetas (PAF), y de varios factores de virulencia como proteínas, citotoxinas y chaperoninas.

b. La respuesta del huésped a la presencia del *Helicobacter*, ya que éste induce una reacción inflamatoria celular que libera múltiples citotoxinas y citoquinas por los linfocitos T, y humoral con la producción de inmunoglobulinas principalmente de tipo A, con el cambio en la expresión del antígeno de histocompatibilidad incrementándose en la expresión del tipo II que pueden mediar factores autoinmunes que aceleran la aparición o favorecen la perpetuación de la inflamación y a su vez del daño gastroduodenal.

Las consecuencias histológicas y clínicas de la infección por el *Helicobacter pylori* en la mucosa gastrointestinal se suceden en días, semanas, meses, años y décadas (8). Después de la colonización de la bacteria, en los primeros días se desarrolla un cuadro sintomático agudo con inflamación neutrofílica en la mucosa gástrica, posteriormente y con el transcurso de las semanas y meses aparece la gastritis crónica activa la cual principalmente se ubica en la región antral; después de varios meses en algunos pacientes se establece la úlcera duodenal; con los años, otros desarrollan metaplasia intestinal y algunos úlcera gástrica y finalmente, en décadas, se establece atrofia gástrica y eventualmente el cáncer gástrico (Tabla 2, Figura 1).



**Figura 1.** Consecuencias clínicas de la infección por *Helicobacter pylori*.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Las pruebas empleadas para establecer el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* las podemos dividir en tres grupos (9): 1) Pruebas invasivas (requieren de endoscopia digestiva), como el cultivo, la citología, la histología y la prueba de ureasa rápida. 2) Las pruebas no invasivas (no requieren endoscopia digestiva), como las pruebas respiratorias de úrea marcada con carbono (C13- C14), la serología (IgG, IgA), los anticuerpos salivares (IgG) y los anticuerpos de orina (IgG) y 3) la detección del DNA del *Helicobacter pylori* por medio de la reacción de polimerasa en cadena (PCR). Todas estas pruebas tienen una sensibilidad diagnóstica superior a 90% y una especificidad que se acerca a 100%. La elección de la prueba para determinar el estado de infección por *Helicobacter pylori* dependerá fundamentalmente de la disponibilidad de cada hospital. En nuestro medio la prueba recomendada es la de ureasa rápida que requiere endoscopia y que sirve para establecer el diagnóstico inicial y para evaluar la respuesta postratamiento ya que las otras pruebas que sirven para este propósito como la respiratoria con úrea marcada y la serología, no están disponibles en el país en forma rutinaria. Es importante tener en cuenta que la prueba de ureasa puede ser falsamente negativa durante los dos días siguientes a la ingestión de sucralfate, cinco días después de haber ingerido omeprazole, y dos a cuatro semanas después de haber recibido antibióticos o bismuto.

En las Tablas 3 y 4 se relacionan la sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas diag-

**Tabla 3.** Sensibilidad y especificidad de pruebas diagnósticas para infección por *Helicobacter Pylori*.

| Prueba                                   | Sensibilidad % | Especificidad % |
|------------------------------------------|----------------|-----------------|
| Prueba respiratoria C <sup>13</sup> úrea | 90-100         | 80-99           |
| Prueba respiratoria C <sup>14</sup> úrea | 90-100         | 92-100          |
| Serología (IgG)                          | 88-96          | 89-100          |
| Cultivo                                  | 77-94          | 100             |
| Histología                               | 93-99          | 95-99           |
| Ureasa                                   | 86-97          | 86-99           |

**Tabla 4.** Pruebas diagnósticas para la infección por *Helicobacter pylori*.

|                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Para diagnóstico inicial</b><br>Serología<br>Pruebas respiratorias con úrea<br>Si se hace endoscopia<br>Ureasa<br>Histología |
| <b>Para evaluar postratamiento</b><br>Ureasa (> 1 mes)<br>Pruebas respiratorias úrea (> 1 mes)<br>Serología (> 6 meses)         |

nósticas y su utilidad en el diagnóstico y en el seguimiento postratamiento.

#### HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO

Los procesos histológicos desde la mucosa normal hasta la aparición de un cáncer gástrico han sido diseñados magistralmente por el doctor Pelayo Correa (10) e involucran en primer lugar la presencia de gastritis superficial que se continúa con gastritis crónica multifocal, subsecuentemente atrofia gástrica seguida de displasia y finalmente de carcinoma gástrico. En esta secuencia de eventos desde la mucosa normal hasta la aparición del cáncer gástrico los estudios de Correa (10) han demostrado la intervención de factores de la dieta y del medio ambiente que por exceso o carencia, participan en la transformación histológica de la mucosa. Es así como el consumo de sal puede favorecer la aparición de la gastritis superficial y la transformación de ésta en gastritis crónica

| Patogénesis cáncer   |                   |
|----------------------|-------------------|
| <b>H. pylori</b>     | <b>Normal</b>     |
| Sal                  | i                 |
| Sal                  | GCS               |
| Beta- Carotenos      | i                 |
| <b>H. pylori</b>     | <b>GCM</b>        |
| Antioxidantes        | i                 |
| <b>H. pylori</b>     | <b>Metaplasia</b> |
| Genética (oncogenes) | i                 |
|                      | <b>Cáncer</b>     |

**Figura 2.** Patogénesis del cáncer. (Modificada Ref. 10).

multifocal, lo cual involucra la presencia de atrofia gástrica. La carencia de antioxidantes y fundamentalmente de betacarotenos también puede favorecer el cambio de gastritis crónica superficial a gastritis crónica multifocal y eventualmente a la metaplasia intestinal. Finalmente la presencia del *Helicobacter pylori* (11) puede inducir inicialmente la transformación de la mucosa normal en gastritis crónica superficial, favorecer el paso de la gastritis multifocal a la metaplasia y finalmente participar en la transformación desde metaplasia hasta cáncer gástrico (Figura 2).

Ahora me referiré al papel que cumple el *Helicobacter pylori* en esta cadena de eventos que se presentan para que la mucosa gástrica se transforme en cáncer. Hasta donde sabemos nosotros (12) en 1988, fuimos los primeros en el mundo que consideramos que podría existir una relación entre la infección crónica por el *Helicobacter pylori* y el desarrollo del cáncer gástrico. Pues bien, basado en el conocimiento actual analizaré dicha relación.

Tradicionalmente para aceptar la relación causal entre un agente infeccioso y la enfermedad la ciencia médica se ha regido por los postulados de Koch (13) que son: 1. El agente debe ser solamente encontrado en los pacientes con la enfermedad. 2. Debe crecer en cultivos. 3. La inoculación produce la enfermedad. 4. Debe cultivarse de la lesión.

Con relación al *Helicobacter pylori* y la patología gastrointestinal, los postulados de Koch se han cumplido cabalmente sólo para inducir gastritis aguda alcalina, gastritis superficial y finalmente gastritis crónica (14).

Los postulados de Koch pueden ser relevantes para enfermedades con período de incubación relativamente corto, pero su validez es incierta para enfermedades en las que causa y efecto se separan por años o décadas como puede ocurrir entre el *Helicobacter pylori* y la aparición de un cáncer gástrico. Para enfermedades con períodos de incubación tan largos la asociación causal entre el agente y la enfermedad se rige por los criterios diseñados en 1965 por Austin Bradford Hill (15) que son: 1. Asociación fuerte. 2. Gradiente biológico. 3. Consistencia entre estudios. 4. Relación temporal. 5. Plausibilidad biológica.

Revisaré cada uno de estos criterios para, fundamentado y respaldado por el lenguaje de la epidemiología clínica, poder sacar una conclusión sólida que nos permita establecer en la actualidad el papel del *Helicobacter pylori* en la aparición del cáncer gástrico:

**a. Asociación fuerte (4):** está claramente demostrado que en los países de mayor incidencia de cáncer gástrico también es muy frecuente la incidencia del *Helicobacter pylori*. Esto se ha demostrado en Japón, China, Grecia y Colombia. Es más, este criterio está más respaldado por los estudios de Correa y colaboradores (16) en Colombia y en New Orleans. En Pasto donde de cada 100.000 habitantes 150 mueren de cáncer gástrico, la prevalencia del *Helicobacter pylori* es de 93%; en cambio en Cali donde de cada 100.000 habitantes 75 mueren de cáncer gástrico, la prevalencia del *Helicobacter pylori* es de 63%. En New Orleans ocurre lo mismo entre los negros y los blancos; en la población negra mueren de cáncer gástrico 24 de cada 100.000 habitantes y la prevalencia del *Helicobacter pylori* es de 70%; en cambio en la población blanca, donde mueren de cáncer gástrico 10 de cada 100.000 habitantes la prevalencia del *Helicobacter pylori* baja a 43%. Pero un aspecto muy llamativo para explicar este criterio de Hill

es la llamada familia con cáncer gástrico en Inglaterra (17). Allí una pareja de esposos murió de cáncer gástrico y los dos tenían *Helicobacter pylori*; estudiando sus cinco hijos se encontró que todos estaban infectados por el *Helicobacter pylori* y que tres de ellos tenían metaplasia intestinal; en la población general de Inglaterra la prevalencia del *Helicobacter pylori* para la misma edad era sólo de 15% en tanto que llegaba a 100% en la población de esta familia; además, la prevalencia de metaplasia intestinal que en la familia era de 60%, para la población de Inglaterra era sólo de 5%.

Finalmente los estudios hechos en los inmigrantes japoneses y sus hijos con relación a la presentación del cáncer gástrico (4) demuestran que los inmigrantes tienen alta prevalencia de *Helicobacter pylori* y la presentación del cáncer gástrico también es muy alta; en cambio en sus hijos la prevalencia disminuye notoriamente a cifras casi iguales a las de la población norteamericana (que son bastante bajas, principalmente en menores de 30 años), así como también la presentación de cáncer gástrico; lo anterior nos indica que a más temprana adquisición de la bacteria mayor es el riesgo de la aparición del cáncer gástrico. Con estos tres estudios se completa cabalmente la asociación fuerte del primer criterio de Austin Bradford Hill entre el *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico.

**b. Gradiente biológico:** en el estudio de Nomura (18) se encontró claramente que los pacientes seropositivos para *Helicobacter pylori* tenían seis veces mayor propensión a desarrollar cáncer que los seronegativos y además se demostró que a mayor nivel de anticuerpos contra el *Helicobacter pylori* era mayor el riesgo de padecer cáncer gástrico.

**c. Consistencia entre los estudios:** considero que éste es el criterio más importante de los diseñados por Hill para establecer la relación causal entre los agentes infecciosos y las enfermedades con largos períodos de incubación. Hasta el momento se han publicado varios estudios que demuestran la rela-

ción causal entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico, pero los más representativos y mejor diseñados fueron los de Parsonnete (19) en California, Nomura (18) en Hawai, Forman (20) en Londres y Talley (21) en Minnesota. Para entender e interpretar claramente lo que estos estudios muestran debo recordar rápidamente dos conceptos de la bioestadística que son: la odds ratio (probablemente la mejor traducción de este término es "razón de suertes" o "riesgo relativo indirecto"; para propósitos de esta revisión me referiré al término inglés que es el que encontramos frecuentemente en la literatura anglosajona) y el riesgo atribuible. La odds ratio es la relación entre la probabilidad de desarrollar un problema si se expone al factor sobre la probabilidad de desarrollo del problema si no se expone al factor. Esto quiere decir que si una odds ratio es igual a uno es lo mismo que se exponga o que no se exponga al factor, pero si es menor de uno es más probable que se presente el problema si no se expone al factor; si es mayor de uno, es más probable que se presente el problema si se expone al factor. El riesgo atribuible mide la contribución potencial del factor de riesgo sobre la incidencia de la enfermedad.

Con respecto a los cuatro estudios mencionados anteriormente, la odds ratio de ellos varió entre 2.7 y 6 y el riesgo atribuible varió entre 38% y 79%; el seguimiento fue entre 6 y 14 años e incluyó a más de 300 pacientes. En otras palabras

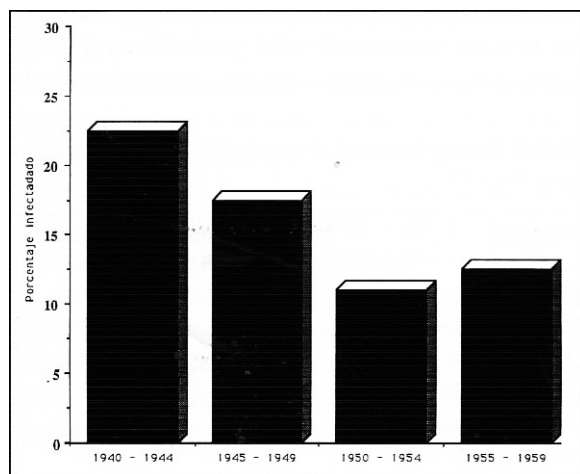
entre 38% y 79% de los cánceres gástricos en las poblaciones estudiadas por estos cuatro investigadores, no hubieran ocurrido si el *Helicobacter pylori* no hubiera estado presente.

**d. Relación temporal:** se ha notado desde 1930 una disminución de la incidencia de cáncer gástrico en los Estados Unidos y ésta se ha presentado concomitantemente con la disminución de la prevalencia del *Helicobacter pylori*, pudiéndose establecer una relación temporal entre la presencia de la infección y su disminución con la presencia del cáncer y su descenso (Figura 3).

**e. Plausibilidad biológica:** la plausibilidad explica los cambios biológicos involucrados entre el agente infeccioso y la aparición de la enfermedad. Se ha demostrado que el *Helicobacter pylori* asociado a ciertas indiscreciones dietéticas participa en la carcinogénesis y la aparición de neoplasia gástrica (11).

En el proceso de carcinogénesis el *Helicobacter pylori* (11) produce múltiples factores metabólicos que transforman la mucosa gástrica; además es capaz de incorporarse al DNA del huésped y finalmente induce inflamación genotóxica. Su presencia disminuye las concentraciones de ácido ascórbico (22), principal elemento antioxidante de la mucosa, que asociado a ciertas transgresiones dietéticas como el alto consumo de sal y productos nitrogenados y el bajo consumo de antioxidantes como verduras y frutas, participa en la carcinogénesis y en la aparición del cáncer gástrico (Figura 4).

Por lo anterior se puede concluir que se completan todos los criterios de vínculo entre el *Helicobacter pylori* y la aparición de cáncer gástrico; basados en estos estudios se puede decir que si se erradica el *Helicobacter pylori* el riesgo de cáncer gástrico en una población dada se puede disminuir en 50%. Sin embargo, espero que los estudios que se llevan a cabo en el momento confirmen más aún esta asociación y que realmente la intervención terapéutica que elimine la bacteria pueda reducir sustancialmente la aparición de esta terrible y letal enfermedad.



**Figura 3.** Tasa de seroprevalencia del *H. pylori* en los Estados Unidos (Ref. 4)

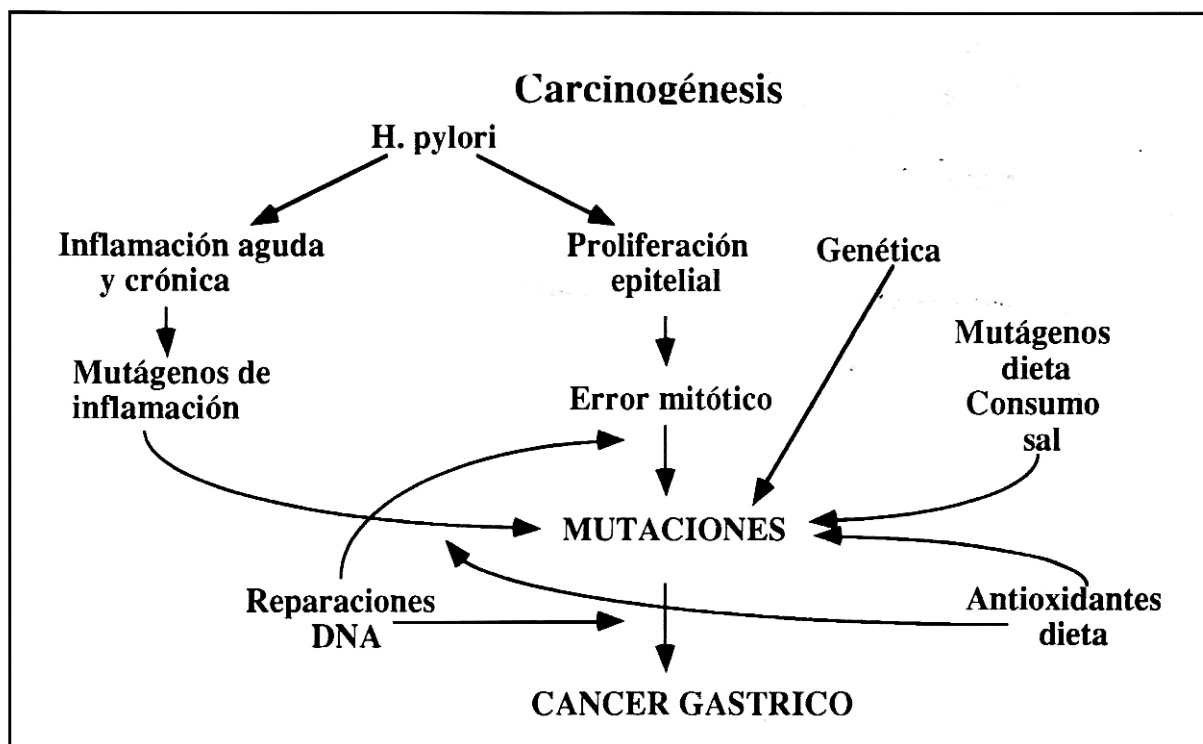


Figura 4. Carcinogénesis. (Modificada Ref. 11).

#### HELICOBACTER PYLORI Y ULCERA DUODENAL

Con respecto al papel patogénico del *Helicobacter pylori* en la úlcera duodenal, también por ser esta una enfermedad con largo período de incubación, debemos basarnos en los criterios de Austin Bradford Hill:

**a. Asociación fuerte:** son muchos los estudios que han demostrado claramente la relación entre la infección por el *Helicobacter pylori* y la presencia de úlcera duodenal (23, 24) (Tabla 5). En general se estima en todas las poblaciones estudiadas que la frecuencia del *Helicobacter pylori* en la úlcera duodenal es del orden de 95%. Pero más diciente es la asociación negativa (5): es curioso que en las tribus aborígenes de Australia la incidencia de úlcera duodenal sea prácticamente despreciable y a su vez sea una de las poblaciones del mundo donde es más baja la incidencia del *Helicobacter pylori*.

**b. Gradiente biológico:** se ha demostrado (25) que existe una mayor densidad de bacterias por milímetro cuadrado de la mucosa antral en pacientes con úlcera duodenal que en los que no la presentan (26) y además en los pacientes que desarrollan úlcera duodenal se encuentra *Helicobacter pylori* con citotoxinas y enzimas que poseen mayor actividad proteolítica que en los pacientes que no desarrollan la úlcera duodenal.

Tabla 5. Úlcera duodenal. Frecuencia de *H. pylori*. (Modificada Ref. 24).

| Estudio              | Helicob. pylori<br>Número | Positivo<br>% |
|----------------------|---------------------------|---------------|
| Fiocca et al, 1987   | 30/34                     | 88            |
| Coghlan et al, 1987  | 61/66                     | 93            |
| Sierra F, 1988       | 34/35                     | 97            |
| Marshall et al, 1988 | 100/107                   | 93            |
| Carrick et al, 1989  | 43/46                     | 93            |
| O'Connor et al, 1986 | 34/35                     | 97            |
| Rauws & Tytgat, 1989 | 165/165                   | 100           |

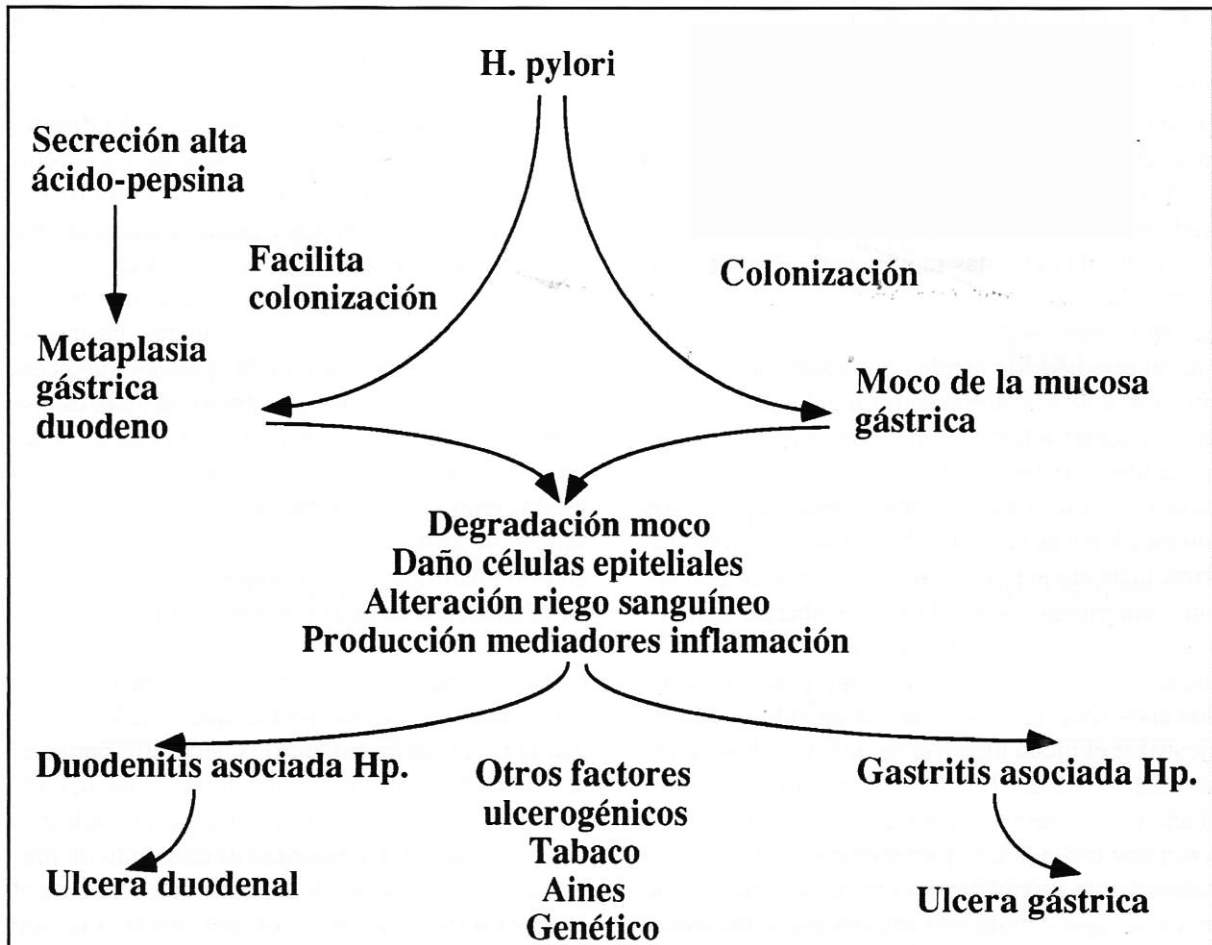
**c. Consistencia entre los estudios:** quizás éste es el criterio mejor estudiado e involucra fundamentalmente la intervención terapéutica que permite erradicar la bacteria con la rapidez de curación de la úlcera y el porcentaje de recaídas. Los estudios hechos hasta el momento (23, 25-27) han demostrado que el erradicar la bacteria favorece la cicatrización haciéndola más rápida, pero el hecho más demostrativo e irrefutable con respecto al papel del *Helicobacter pylori* en la úlcera duodenal es que su erradicación cambia por completo la historia natural de la enfermedad. En general se estima que cualquier intervención terapéutica ya sea con antiácidos, inhibidores  $H_2$ , protectores de mucosa como el sucralfate y los antiácidos, o los bloqueadores de la bomba de protones, logran cicatrizar la úlcera péptica en ocho semanas en porcentajes superiores a 90% (14); sin embargo, una vez suspendido el tratamiento la recidiva de la enfermedad es del orden de 70% al año y de 90% a los dos años (28). Pero si en el tratamiento que logre cicatrizar el nicho ulceroso se incluyen drogas que permitan erradicar el *Helicobacter pylori*, la recidiva al año es sólo de 5% y a los dos años de 10% (29); o sea que es igual a la presentada si se le practica vaguetectomía supraselectiva (30) y casi igual a si se practica vaguetectomía más antrectomía (30), procedimientos quirúrgicos por lo demás no libres de efectos colaterales (15 a 20%). Basados en lo anterior podemos decir que erradicar el *Helicobacter pylori* es prácticamente erradicar la úlcera duodenal.

**d. Relación temporal:** existen varios estudios que nos demuestran claramente la relación temporal entre la bacteria y la aparición de la úlcera duodenal; entre éstos el más representativo fue publicado en 1990 (31) en el cual, en un seguimiento de varios años, se estudiaron dos grupos: el primero incluyó 287 pacientes que tenían gastritis y *Helicobacter pylori*; de éstos, 34 desarrollaron úlcera duodenal; el otro grupo tenía gastritis pero sin *Helicobacter pylori* y sólo un paciente desarrolló úlcera duodenal.

**e. Plausibilidad biológica:** el *Helicobacter pylori* tiene sitios específicos de unión a las células de

metaplasia gástrica induciendo inflamación y favoreciendo la aparición de la úlcera (32). Realmente el *Helicobacter pylori* sólo puede estar en mucosa gástrica y etimológicamente las úlceras duodenales como tal "no existen". Casi 100% de las úlceras duodenales se localizan en un epitelio gástrico (33); la primera condición para poder establecer una úlcera duodenal es que haya metaplasia gástrica; en otras palabras podríamos decir que la mayoría de las úlceras duodenales son "úlceras gástricas" ectópicas. El primer paso en la aparición de úlcera duodenal es la metaplasia gástrica (32); con ésto se establece la condición necesaria para que la bacteria pueda llegar al territorio duodenal induciendo inflamación y subsecuentemente, con o sin la presencia de otros factores como el consumo de antiinflamatorios no esteroideos o de tabaco, inducir la aparición de úlcera duodenal (Figura 5).

Basados en la anterior podríamos afirmar que la enfermedad ulceropéptica es a menudo una enfermedad infecciosa curable; que el *Helicobacter pylori* no es suficiente pero sí necesario para que se establezca la úlcera duodenal y además su erradicación es suficiente y necesaria para erradicar la úlcera duodenal. Es entonces el momento de preguntarnos si en la úlcera péptica el problema es el *Helicobacter pylori* o el pH (potencial de hidrogeniones) o si es válido lo que enunciaba Schwartz: "no ácido, no úlcera", después complementado por Solí (34) "no ácido, no actividad péptica, no úlcera"; podría yo agregar: "no ácido, no actividad péptica, no *H. pylori*, no úlcera". Es ahora bastante clara la relación existente entre el *Helicobacter pylori* y la inducción de secreción de ácido mayor de lo normal con consecuencias funestas para las mucosas gástrica y duodenal al incrementar la actividad de la pepsina e inactivar el principal factor reparador como es el factor de crecimiento epidérmico. La infección por el *Helicobacter pylori* (35) aumenta la secreción de ácido de la mucosa gástrica; al parecer la secuencia de eventos que conducen a este incremento se establece a través de la gastritis inducida por el *Helicobacter pylori* la cual se asocia con niveles elevados lumbinales de amonio que a su vez disminuyen la concentración de la somatostatina (35),



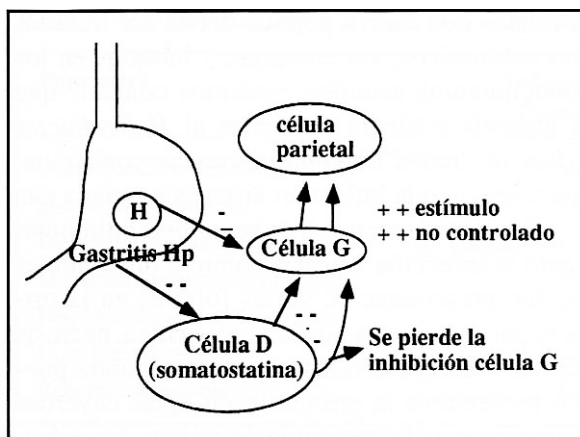
**Figura 5.** Patogénesis *H. Pylori* úlcera péptica. (Modificada Ref. 33).

sustancia que normalmente produce una regulación negativa de la secreción de las células productoras de gastrina; al disminuir su inhibición, estas células sobrepasan la producción de la hormona tanto en estado basal como postingestión incrementándose así el estímulo a la célula parietal para producir mayor cantidad de ácido. Es importante destacar que estas alteraciones son más frecuentes y de mayor intensidad en los pacientes que padecen de úlcera duodenal y que la erradicación de la bacteria revierte casi completamente esta alteración en la secreción de ácido (Figura 6). Basados en lo anterior, entendemos que tratar una úlcera péptica es como insinuaba Goodwin (36), "coger una gotera en el techo", donde la lluvia es el ácido, el orificio en el techo el proceso inflamatorio de la mucosa duodenal y la

humedad el nicho ulceroso. Cualquier tratamiento que disminuya la secreción de ácido (antiH<sub>2</sub>, bloqueadores de la bomba de protones) es como si dejara de llover; no se presenta la humedad así como tampoco el nicho ulceroso (hay cicatrización); sin embargo, cuando se suspende el tratamiento es como si volviera a llover, nos daríamos cuenta de que la humedad persiste y la úlcera recidiva. Lo importante es que deje de llover para tratar el orificio del techo o sea erradicar la bacteria y así aunque vuelva a llover, no tener humedad o no volver a tener nicho ulceroso.

#### LOS ESCEPTICOS Y EL *HELICOBACTER PYLORI*

Todavía y a pesar de las múltiples evidencias, existen muchos científicos escépticos acerca del



**Figura 6.** Conexión entre *H. pylori* y ácido.

papel del *Helicobacter pylori* en la inducción de patología digestiva. En mi concepto las tres razones fundamentales para mantener el escepticismo son: 1. La ignorancia. 2. La heterogeneidad clínica que induce la bacteria. 3. El enigma africano

En muchos eventos científicos a los que he asistido se ha negado la importancia del *Helicobacter pylori* por el sentimiento de no querer comprender ni permitir que nuevos descubrimientos puedan dar explicaciones a enigmas de mucho tiempo. Muchos científicos ignoran la bacteria porque lo quieren hacer, pero no exponen razones valederas que permitan refutar su papel patogénico.

Con relación a la heterogeneidad clínica los escépticos se preguntan por qué muchas personas infectadas con una bacteria sólo desarrollan gastritis superficial, otros gastritis crónica atrófica, algunos úlcera péptica y eventualmente cáncer gástrico; ésto es lo que se llama heterogeneidad clínica. Sin embargo, la heterogeneidad clínica no es patrimonio del *Helicobacter pylori*; son varias las enfermedades infecciosas que tienen este espectro de repercusión clinicopatológica. Uno de los ejemplos más dicientes es la infección por el virus de la hepatitis B que en algunos pacientes induce una enfermedad leve o asintomática, en otros una clínica florida, en otros pocos un cuadro fulminante, en algunos hepatitis crónica y eventualmente cirrosis y cáncer hepático; sin embargo, y a pesar de esta respuesta hetereogénea, nadie pone en duda el papel patogénico de este virus.

Quizá la heterogeneidad clínica se explica por cuatro razones que son (37):

**a. Heterogeneidad de la cepa:** se ha demostrado en pacientes que desarrollan úlcera duodenal, que los *Helicobacter pylori* que poseen tiene factores de virulencia específicos y probablemente se relacionan con su mayor tendencia a producir enfermedades más agresivas. Con las técnicas de amplificación de PCR (6) también se ha logrado identificar diferentes cepas. Estudios genéticos (17) también han demostrado que 95 a 100% de los pacientes con úlcera duodenal y *Helicobacter pylori* tienen el gen "Cag A" lo cual les permite sintetizar una proteína de 120 kd que es altamente citotóxica y lesiva para la mucosa duodenal.

**b. Heterogeneidad de la respuesta inmune (37):** como ocurre con la lepra donde en algunos pacientes se presenta la lepra lepromatosa, en otros la tuberculoide y en otros la dimorfa, dependiendo del estado inmune del huésped.

**c. La edad de adquisición (37):** en los enfermos que adquieren la infección en la infancia hay más tiempo para que se presenten complicaciones severas como el cáncer gástrico; en cambio en los que adquieren la infección tardía es menor la incidencia de lesiones malignas; ésto también ocurre en la infección por el virus de Epstein Barr o en la hepatitis A, en las cuales las infecciones en la infancia inducen sintomatología más leve que si se presentan en la vida adulta.

**d. Los cofactores del medio ambiente (37):** pueden participar favoreciendo la aparición de la enfermedad. Está claramente demostrado que el consumo de cigarrillo facilita la aparición de la úlcera duodenal en pacientes con *Helicobacter pylori* o por las transgresiones dietéticas que enumeré anteriormente se puede facilitar la aparición del cáncer gástrico, lo mismo que ocurre en la hepatitis C donde el consumo de alcohol (como cofactor del medio ambiente) facilita la aparición de cirrosis y de cáncer gástrico.

La tercera razón de los escépticos es explicar el enigma africano (38); en Africa existe una de las más altas prevalencias del mundo de *Helicobacter pylori* y gastritis; sin embargo, la presencia de úlcera duodenal y cáncer gástrico es muy baja en

algunas regiones. Son varias las razones para explicar este enigma (38): en Africa también se presenta la más baja secreción de ácido tanto basal como estimulada; además la presencia de metaplasia gástrica en la población africana, primera condición para el establecimiento de una úlcera duodenal, es casi nula; finalmente, a menor edad de adquisición, menos patogénica es la bacteria; quizás el consumo de dietas ricas en antioxidantes como las de Africa, la baja ingestión de antiinflamatorios no esteroideos y el escaso hábito de fumar también son razones para explicar por qué la úlcera péptica es poco frecuente en estas poblaciones. Con relación al cáncer gástrico se estima que el promedio de vida en Africa es tan bajo (alrededor de los 55 años) que no hay tiempo para que se establezca; además, en esta población hay bajo consumo de sal y alto de carotenos, disminuyéndose la aparición de metaplasia intestinal, condición frecuente en el proceso de carcinogénesis gástrica. Una teoría reciente para explicar la baja incidencia de cáncer gástrico fue dada por Blaser (39): en estos países la infección por la malaria es haloendémica; esta infección facilita la aparición y la selección de genes que hace que la respuesta inmune se regule, disminuyendo la respuesta inflamatoria crónica, elemento necesario para la aparición del carcinoma gástrico.

### TRATAMIENTO

Con relación al tratamiento del *Helicobacter pylori* es importante definir dos conceptos que son: el "aclaramiento" y la "erradicación". Se entiende por "aclaramiento" de la bacteria cuando, después de suministrado el tratamiento, ésta no se encuentra en la mucosa hasta un mes después; pero posteriormente reaparece. Se entiende por "erradicación" cuando la bacteria no está en la mucosa un mes después de suspendido el tratamiento. Es importante anotar que si al mes no se encuentra, muy probablemente al año tampoco estará; por tal razón cualquier modalidad terapéutica con relación al *Helicobacter pylori* debe procurar obtener única y fundamentalmente la erradicación (Tabla 6) (35). Para la mayoría de los médicos no ha sido fácil entender que los

pacientes con úlcera péptica deban ser tratados con antibióticos; sin embargo, y basados en los conocimientos actuales, podemos concluir que la gastritis o úlcera asociadas al *Helicobacter pylori* no tienen ninguna diferencia conceptual con respecto a la infección urinaria asociada a la *E. coli* o con respecto a la tuberculosis pulmonar. Tanto la infección urinaria como la tuberculosis pueden presentarse de varias formas; en la primera puede haber baciluria asintomática, necrosis papilar o abscesos renales y en la segunda pueden presentarse la primoinfección, las cavernas pulmonares o la tuberculosis miliar. La infección por el *Helicobacter pylori* también se puede presentar de diferentes maneras; puede haber gastritis antral, úlcera péptica, o carcinoma gástrico. La analogía entre la infección urinaria, la tuberculosis pulmonar y la infección sintomática por el *Helicobacter pylori* (úlcera péptica) se puede usar como lo anotó recientemente Graham (40), para ayudar a entender que se podría hacer en un paciente particular (Tabla 7). Esta analogía puede servirnos para preguntarnos cuáles son los pasos adecuados para elegir el tratamiento de un paciente con diferentes enfermedades infecciosas (40). La decisión de usar un antibiótico para curar la infección en vez de usar un tratamiento sintomático o supresivo, está basada en la duración o severidad de los eventos clínicos, en la certificación de que la terapia podría ser efectiva y en que la infección nunca pueda volver a presentarse. El tratamiento antibiótico se administra por la creencia de que el paciente tiene una enfermedad infecciosa que puede ser curada.

**Tabla 6.** Tratamiento del *H. pylori*, terapia triple: bismuto-metronidazol-tetraciclina (Ref. 35).

|               | Número | % éxito |
|---------------|--------|---------|
| Hosking       | 79     | 95      |
| Borody        | 112    | 97      |
| Borody        | 110    | 89      |
| Cutler        | 96     | 83      |
| Graham        | 93     | 87      |
| De Brer       | 111    | 93      |
| Meta-análisis | 1031   | 87      |

**Tabla 7.** Analogía de factores de decisión para utilizar antibióticos en úlcera duodenal.

| Parametro                          | Tuberculosis Pulmonar  | Infección urinaria | Úlcera duodenal     |
|------------------------------------|------------------------|--------------------|---------------------|
| ¿Importancia severidad?            | No                     | No                 | No                  |
| ¿Importancia duración?             | No                     | No                 | No                  |
| Disponibilidad terapia sintomática | Guayacolato/Paracodina | Piridium           | Antiácidos          |
| Disponibilidad terapia supresiva   | Etambutol              | Manoflamine        | Anti H2-bloqu-Bomba |
| Disponibilidad terapia afectiva    | Sí                     | Sí                 | Sí                  |
| Cura garantizada                   | No                     | No                 | No                  |
| Recurrencia posible                | Sí                     | Sí                 | Sí                  |

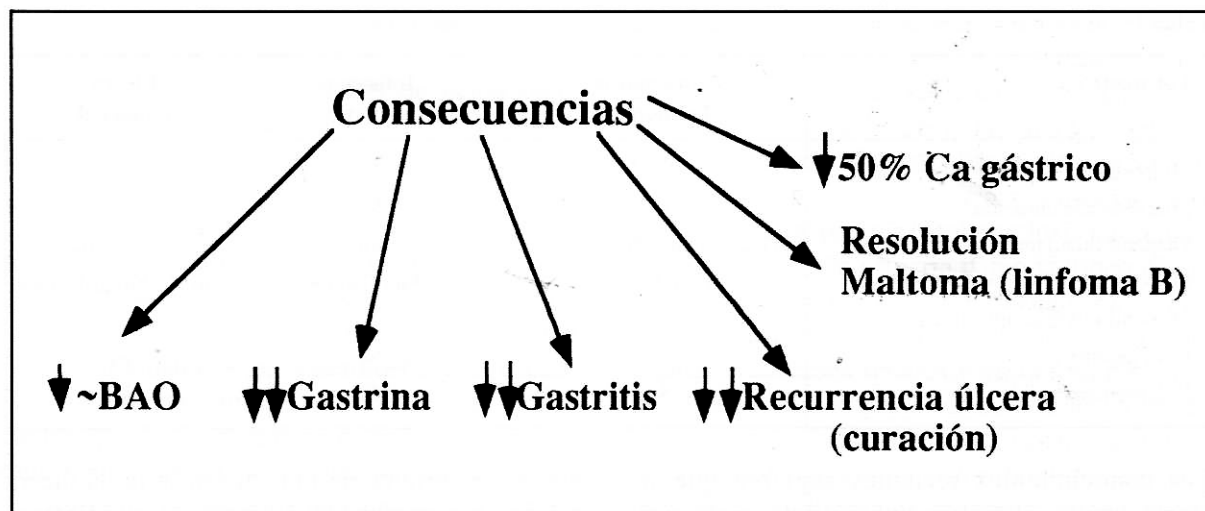
Los conocimientos recientes sugieren que la úlcera péptica debe ser considerada como una manifestación local de una infección por una bacteria y que el principal elemento para curar la enfermedad es erradicar la bacteria. La meta del tratamiento no sólo debe dirigirse a lograr la cicatrización de la mucosa gastroduodenal sino a "erradicar" o "curar" la enfermedad.

Una vez se suministra el tratamiento antimicrobiano adecuado se obtienen cambios en la mucosa gástrica en forma secuencial (6); es así como la estructura de la zona superficial retorna a la normalidad y el acúmulo de polimorfonucleares desaparece en uno a dos días; el infiltrado por las células mononucleares disminuye notablemente en las primeras dos semanas con la excepción de la persistencia de folículos linfoides y finalmente hay una casi completa desaparición de la reacción inflamatoria también a las dos semanas. Esta rápida y casi completa reversión de las alteraciones histológicas asociada con la terapia adecuada contra el *Helicobacter pylori*, hace difícil entender que el mecanismo de reacción autoinmune propuesto durante mucho tiempo sea duradero o válido. La reversión en los hallazgos histológicos también se asocia con varias consecuencias fisiopatológicas; es así como al lograrse la erradicación del *Helicobacter pylori* la secreción basal de ácido regresa a valores casi normales excepto en pacientes con úlcera duodenal donde hay disminución del mismo pero no una regresión a lo normal. Los niveles de gastrina también disminuyen a lo normal, hay una dismi-

nución importante de la recurrencia de la úlcera péptica, hay resolución del maltoma o el linfoma de células B asociados a la mucosa gástrica; finalmente, se considera que una de las consecuencias más importantes es la disminución del riesgo de padecer cáncer gástrico en aproximadamente un 50% (11) (Figura 7).

Son varios los esquemas terapéuticos disponibles en la actualidad para lograr la erradicación del *Helicobacter pylori*. Hasta el momento se han empleado varias combinaciones terapéuticas que incluyen terapias triples (bismuto, tetraciclina, metronidazol) o terapias duales (fundamentalmente con amoxicilina y omeprazole). Las terapias triples (35) son efectivas pero tienen en el 30 % de los pacientes efectos colaterales; las terapias combinadas también son efectivas y bajan los efectos colaterales a 15 ó 20%. En las combinaciones terapéuticas recientes se están asociando fármacos que permitan disminuir la secreción de ácido ya sea con inhibidores de los receptores H2, con antiácidos o con bloqueadores de la bomba de protones. Con esta terapia mejoran notoriamente los síntomas, al parecer se facilita la acción de los antibióticos, mejoran los mecanismos de cicatrización local (incrementan los niveles de factores de crecimiento) y finalmente algunas de estas drogas (bloqueadores de la bomba) tienen efectos antibacterianos sobre el *Helicobacter pylori*.

Uno de los avances más importantes con respecto al tratamiento del *Helicobacter pylori* es la disminución de la reinfección una vez se logre



**Figura 7.** Erradicación del *H. pylori*.

erradicar la bacteria. En un reciente artículo publicado en *Gastroenterology* (41) se ha demostrado que el empleo de antiácidos disminuye efectivamente la recolonización por el *Helicobacter pylori*. Considero que quizás éste es el problema más importante en los países subdesarrollados donde (los estómagos del tercer mundo) con frecuencia estamos sometidos a cargas infecciosas mayores de *Helicobacter pylori* que permiten la recolonización frecuente por la bacteria. Actualmente estamos desarrollando un trabajo con el empleo de antiácidos en tabletas dos veces al día y se está valorando la frecuencia de recolonización por el *Helicobacter pylori*; se estima que el contenido de aluminio de los antiácidos permite bloquear los receptores epiteliales al *Helicobacter pylori* y con esto disminuye su recolonización. Si esto se reconfirma, pienso que es una medida terapéutica supremamente eficaz para mantener la consolidación de la curación en la úlcera péptica.

Con respecto al futuro del tratamiento de las enfermedades asociadas con el *Helicobacter pylori*, existen nuevos aspectos que pudieran tener aplicación. Es así como se ha postulado que la suplementación con vitamina C (42) podría disminuir la colonización por *Helicobacter pylori* y a su vez, como antioxidante natural, disminuir los procesos displásicos de la mucosa gástrica;

es probable que una suplementación adecuada de vitamina C en la dieta permita disminuir las consecuencias gastrointestinales de la infección por el *Helicobacter pylori*. Finalmente esperamos que los estudios que se llevan a cabo en el momento con la vacuna que permita inmunizar a la población, demuestren que es lo suficientemente efectiva para que pueda aplicarse rápidamente y tenga utilidad clínica principalmente en los países subdesarrollados donde las consecuencias funestas de la infección son mayores. Por ahora la única recomendación para este problema de salud pública, es mejorar las condiciones sanitarias que permitan disminuir la infección por la bacteria.

#### EPILOGO

Indudablemente el redescubrimiento del *Helicobacter pylori* ha permitido una mayor comprensión de varias patologías digestivas; sin embargo, como todo nuevo conocimiento no sólo responde inquietudes sino que genera múltiples interrogantes que en la medida en que se vayan solucionando nos permitirán un mejor entendimiento de las frecuentes patologías digestivas que sufren nuestros pacientes.

Recientemente el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos reunió al comité de expertos en la materia. Las conclusiones de este comité

fueron (43): 1. Todo paciente con úlcera péptica asociada al *Helicobacter pylori* requiere tratamiento antibiótico que permita erradicar la bacteria. 2. El papel del *Helicobacter pylori* en la dispepsia no ulcerosa está por comprobarse. 3. Se necesitan más estudios para confirmar la impresión inicial que vincula al *Helicobacter pylori* con la aparición de cáncer gástrico.

# ABSTRACT

The discovery of *H. pylori* as a gastrointestinal pathogen has had a profound effect on the pathogenesis of peptic ulcer disease. Patients suffering from peptic ulcer associated with *H. pylori* infection require treatment with antimicrobial agents in addition to antisecretory drugs whether on initial presentation or recurrence. The value of treatment of non ulcer dyspepsia patients with *H. pylori* infection remains to be determined. The interesting relationship between *H. pylori* infection and gastric cancers requires further exploration.

# REFERENCIAS

1. Marshall B, Warren JR. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; **1**: 1273-1275.
2. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen nov as *Helicobacter pylori* comb nov and *Helicobacter mustelae* com nov respectively, *Int J Syst Bacteriol* 1989; **39**: 397-405.
3. Blaser MJ. Epidemiology and Pathophysiology of *Campylobacter pylori* infections. *Reviews of infections diseases* 1990; **12**: 599-106.
4. Lashner BA. The epidemiology of *Helicobacter pylori*. *AGA* 1993; 118-26.
5. Me' Graud F, Lamoutiatte H. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer. Evidence suggesting causation. *Digestive Dis Sci* 1992; **37**: 969-72.
6. Graham DY, Go MF. *Helicobacter pylori*. Current status. *Gastroenterology* 1993; **105**: 279-282.
7. Blaser MJ. Hypothesis in the pathogenesis and Natural History of *Helicobacter pylori*. Induced inflammation. *Gastroenterology* 1992; **102**: 720-723.
8. Graham D. *Helicobacter pylori* in children. AGA annual meetings. New 1994.
9. Rathbont B.J. and Heatley R.V (eds). *Helicobacter pylori* and gastroduodenal disease. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1992.
10. Correa P. A Human Model of Gastric Carcinogenesis. *Cancer Research*, 1988; **48**: 3554-3560.
11. Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastroenterology Clinics of North American* 1993; **22**: (1): 89-104.
12. Gutierrez O, Sierra F, Gómez MC, et al. *Helicobacter pylori* in chronic environmental gastritis and duodenal ulcer patients gastroenterology 1988 (abst); **94**: A163.
13. Koch R Die. Actiologie dis tuberculose. Milt Kaiser Gesundh 1984; **2**: 1.
14. Soll AH. Gastric, Duodenal and stress ulcer. *Sleisenger and Fordtran Gastrointestinal disease* 1993; 580-679.
15. Hill AB. The environment and disease: Association or causation. *Proc R Soc Med* 1965; **58**: 295-300.
16. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric Precancerous process in a high risk population. Cohort follow up. *Cancer Res* 1990; **50**:4737.
17. Scott N, Diamant R, Murday V, et al. *Helicobacter* gastritis and intestinal metaplasia in a gastric cancer family *Lancet* 1990; **1**: 728.
18. Nomura AMY, Stemmermann GN, Chyou P, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma in a population of Japanese - Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; **325**: 1132.
19. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter Pylori* infection and Risk for gastric cancer. *N Engl J Med* 1991; **325**: 1127.
20. Forman D, Newell DG, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and Risk of gastric cancer *BMJ* 1991; **302**: 1302.
21. Talle y N J, Zinmeister AR, Weaver A, et al. Gastric adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection. *JNCI* 1991; **83**: 1734-39.
22. Sobala GM, Schorah CJ, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut* 1993; **34**:1038-1041.
23. Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer disease. *Gastroenterology Clinics of North America* 1993; **22**: 127-138.
24. Dixon MF. *Helicobacter pylori* and peptic ulceration; histological aspects. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; **6**: 125-30.
25. Queiroz DMM, Quintero JGA, Rocha GA, et al. *Helicobacter pylori* density on antral mucosa of patients with and without duodenal ulceration. *Gastroenterology Clin Biol* 1991; **15**: 558.
26. Yoshimune HH, Evans DG, Graham DY. *Helicobacter pylori* strains from duodenal ulcer patients *Rev Enferm Digest* 1990; **78**(supl 1): 6.
27. George LL, Boro dy TJ, Andrew P, et al. Cure of duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter pylori*. *Med J Aust* 1990; **153**: 145-149.
28. Sontag S, et al. *Cimetidine*, cigarette smoking and recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1984; **311**: 689.
29. Rauws GA J and Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; **335**: 1233-35.
30. Mc Faden DW Zinner MJ. Reoperation for recurrent ulcer disease. *Surg Clin North Americ* 1991; **71**: 77-92.
31. Sipponen P. Varis R, Fraki O, et al. Cumulative 10 year Risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis *Scand J Gastroenterology* 1990; **25**: 966-973.
32. Malfertheiner P, Bode G, Stanesen A, et al. Gastric Metaplasia and *Campylobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; **13**: 71B-74B.
33. Wyatt JI, Rathbone BJ, Sabala G, et al. The prevalence and distribution of gastric epithelium in the duodenum and its relation ship to *Helicobacter pylori* and inflammation. *J Clin Pathol* 1990; **43**: 981-86.
34. Soll AH. Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990; **322**: 909-917.
35. Marshall B. *Helicobacter Pylori*. AGA annual meeting New Orleans, USA, 1994.
36. Goodwin CS. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori*, and the "Leaking Roof" concept *Lancet* 1988; **11**: 1467-69.
37. Blaser MJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infections *AGA* 1993; 113-115.
38. Holcombe C. *Helicobacter pylori*. The African Enigma. *Gut* 1992; **33**: 429-31.

39. **Blaser MJ.** Malaria and the natural history of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;**342**: 551.
40. **Graham DY.** Evolution of concepts regarding *Helicobacter pylori*: from a cause of gastritis to a public health problem. *Am J Gastro* 1994; 89: 469-472.
41. **Berstad A, Alexander B, Weberg R et al.** Antiacids reduce *Campylobacter pylori* colonization without healing the gastritis in patients with non ulcer dyspepsia and erosive prepiloric change. *Gastroenterology* 1988; 95: 619-24.
42. **Ruiz Calton J, Fontham E, et al.** Vitamine concentration in gastric juice before and after anti-*helicobacter pylori* treatment. *Am J Gastroenterology* 1994; **89(4)**: 533-539.
43. National Institute of Health. Consensus development conference statement. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease 1994; feb 79.